

# Traitements et radiothérapie

Anne-Marie Frelin

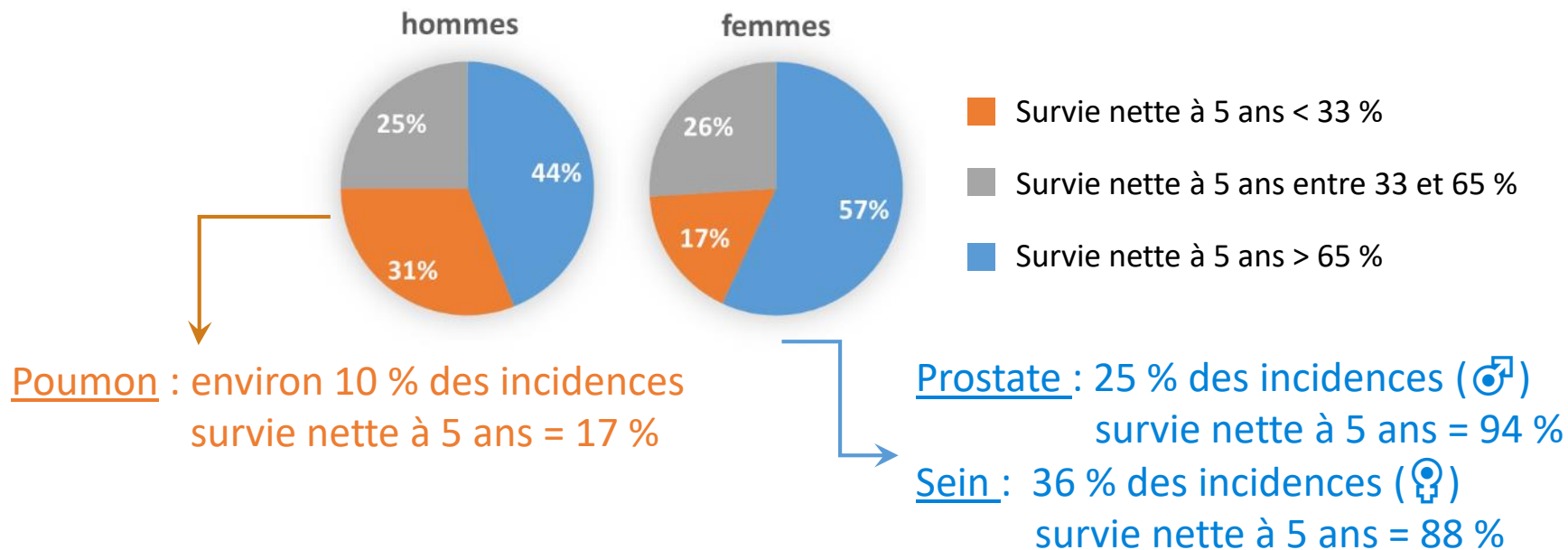
# Plan de la présentation

- Introduction sur les traitements du cancer
- Radiothérapie – Utilisation des rayonnements ionisant
  - Interactions avec le milieu
  - Effets biologiques
- Effet différentiel et stratégies thérapeutiques
- Modalités de traitement innovantes en radiothérapie
  - La recherche en radiothérapie à Caen
  - Protonthérapie
  - Hadronthérapie par ions Carbone
  - Radiothérapie Interne Vectorisée Alpha
- Conclusion

# Introduction

# Les chiffres du cancer en France

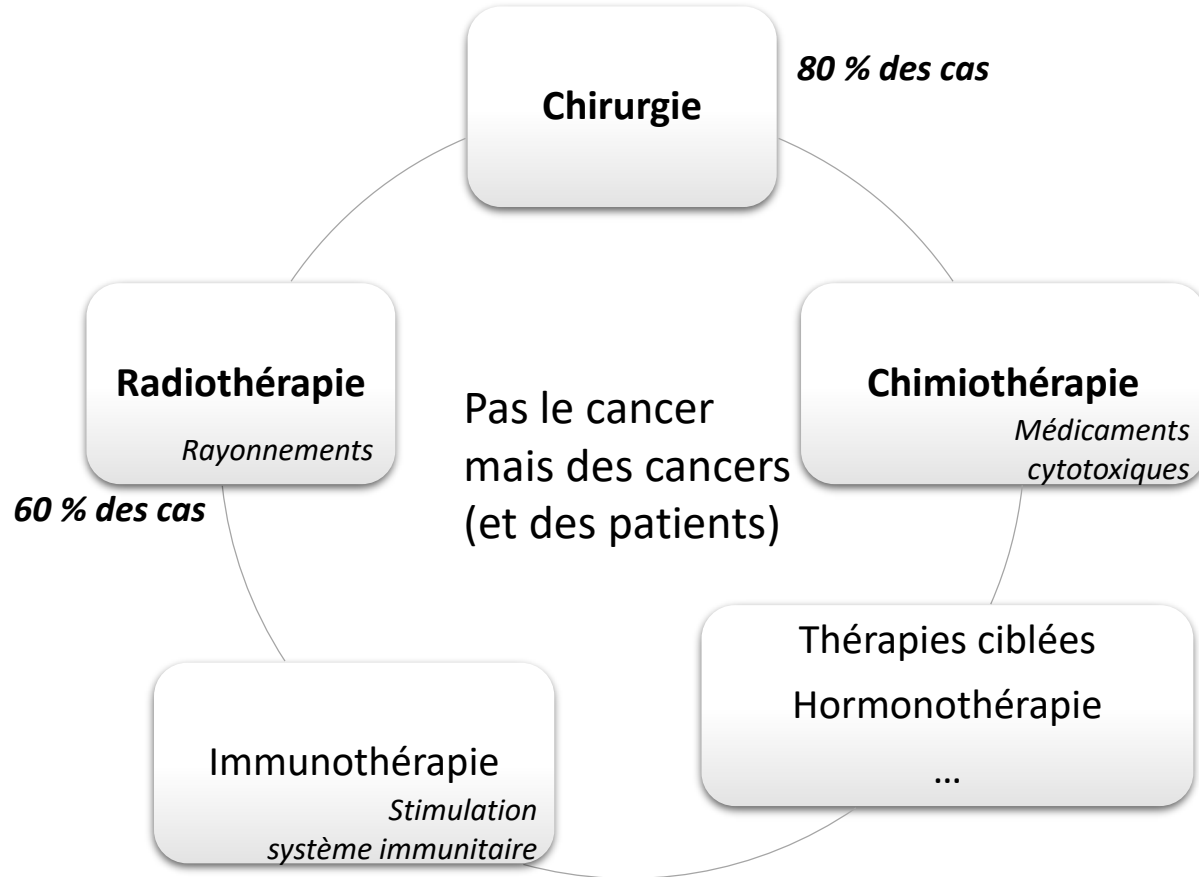
- Vieillesse de la population → 1<sup>ère</sup> cause de mortalité en France  
**157 400 décès** en 2018
- Progrès importants dans la prévention et le traitement :  
Taux de mortalité : **-18 %** entre 2005 et 2018
- Hétérogénéité entre les différentes localisations :



## Importance des traitements actuels et des nouveaux traitements

- Efficacité ++
- Toxicité –  
*bien vivre après un cancer*

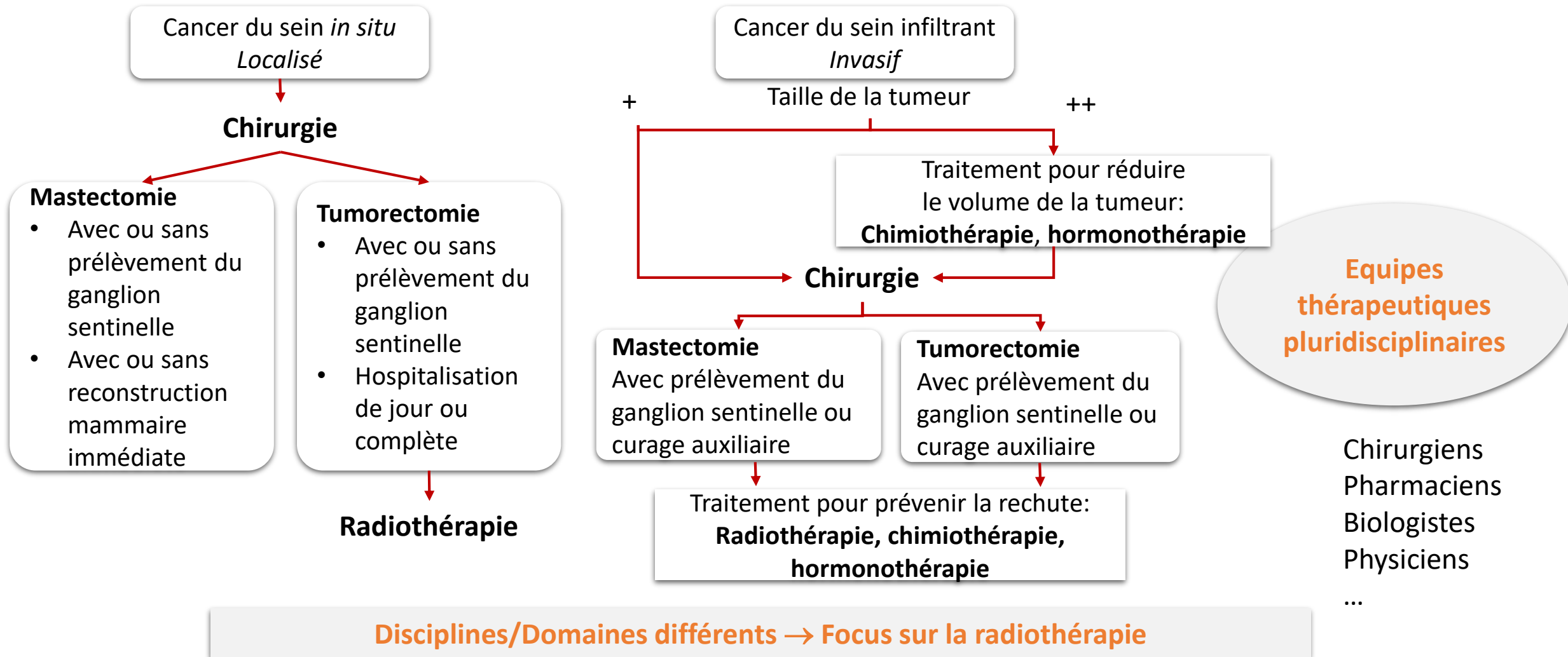
# Différentes modalités de traitement utilisées seules ou en combinaison



Ils doivent tenir compte:

- De l'anatomo-pathologie, des analyses moléculaires et génétiques, bilan biologique
- Du bilan d'extension du cancer (clinique, imagerie anatomique et fonctionnelle)
- Du stade (T: Tumeur, N: Nodes/ganglions, M: Métastase. Tumeurs classées de I à IV. I: petite tumeur (localisé), II: grosse tumeur (localisé), III: tumeur avec atteinte ganglionnaire (localement avancé), IV: tumeur avec métastases à distance (avancé))
- Proximité d'organes à risques
- Age et état général du patient

# Différentes modalités de traitement utilisées seules ou en combinaison Exemple du cancer du sein

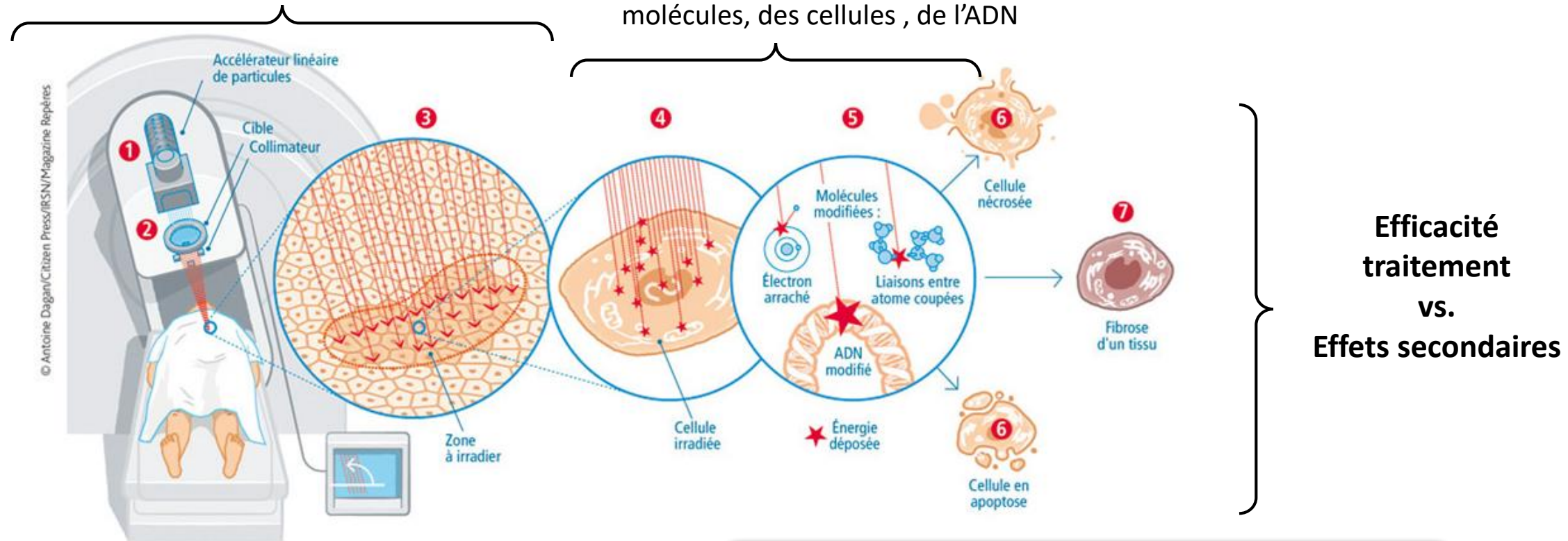


# Utilisation des rayonnements ionisant

# Utilisation des rayonnements ionisants

Irradiation par des faisceaux de rayonnements (RX, proton) de la tumeur

Dépôt d'énergie par les rayonnements dans les tissus → Altérations des molécules, des cellules, de l'ADN



- ① Interaction des rayonnements avec le milieu
- ② Effets biologiques des rayonnements

- ③ Obtention d'un effet différencié « biologique »
- ④ Conformation de dose à tumeur

**Efficacité traitement vs. Effets secondaires**



# Utilisation des rayonnements ionisant

Interactions avec le milieu

# Utilisation des rayonnements ionisants

## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

### Types de particules utilisées en RT

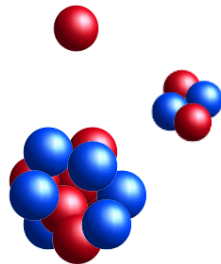
- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )**  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons
- Particules chargées
  - Électrons
  - **Protons**
  - **Particules  $\alpha$**
  - **Ions carbonés**

# Utilisation des rayonnements ionisants

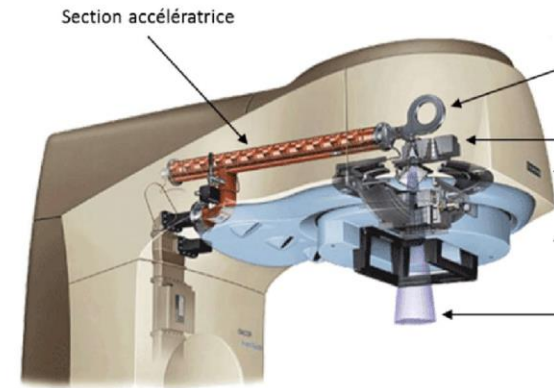
## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

### Types de particules utilisées en RT

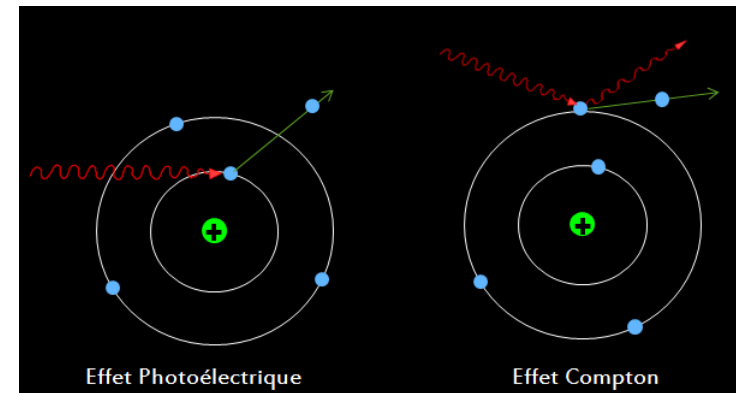
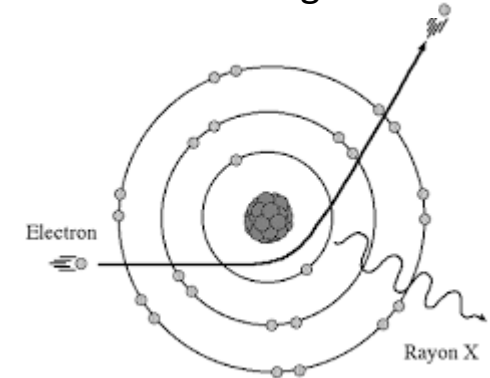
- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )**  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons
- Particules chargées
  - Électrons
  - **Protons**
  - **Particules  $\alpha$**
  - **Ions carbonés**



Accélérateur linéaire d'électrons



Rayonnement de freinage



Milieu traversé  
= patient

Interactions avec le cortège électronique

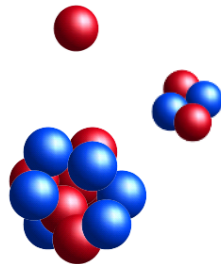
**ionisation/excitation** des atomes du milieu irradié

# Utilisation des rayonnements ionisants

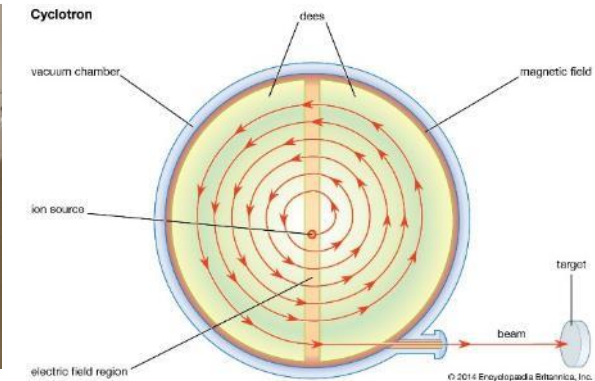
## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

### Types de particules utilisées en RT

- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )**  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons
- Particules chargées
  - Électrons
  - **Protons**
  - **Particules  $\alpha$**
  - **Ions carbonés**

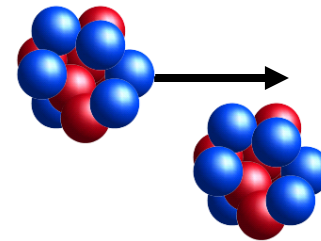


### Particules chargées lourde - **cyclotron**



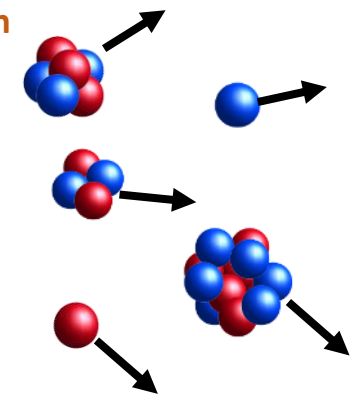
Avant la collision

Carbone



Après la collision

Atomes du milieu  
H, C, O, Ca





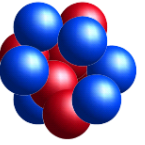
Carbone + Multiples fragments

**Ionisations/Excitations + Interactions nucléaires**

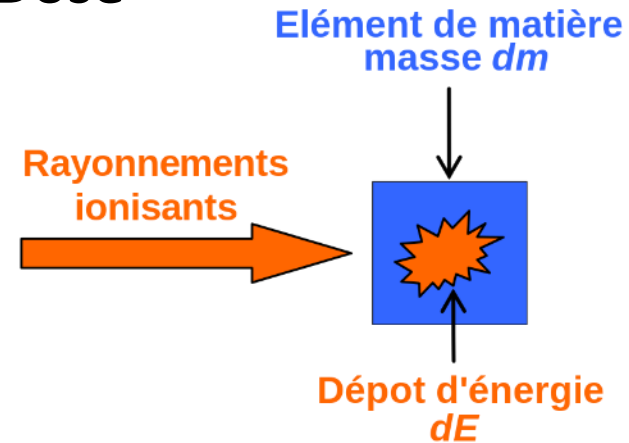
# Utilisation des rayonnements ionisants

## Interactions des rayonnements avec le milieu

### Types de particules utilisées en RT

- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )**  $\sim$  MeV  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons
- Particules chargées
  - **Électrons**
  - **Protons**   $\sim$  200 MeV
  - **Particules  $\alpha$**  
  - **Ions carbonés**   $\sim$  4800 MeV (400 MeV/A)

### Dose



$$D(Gy) = \frac{dE(J)}{dm(kg)}$$

Energie  $\rightarrow$  J (SI)

La valeur de **l'électronvolt** est définie comme étant l'énergie cinétique acquise par un électron accéléré par une différence de potentiel d'un volt :  $1 \text{ eV} = (1 \text{ e}) \times (1 \text{ V})$  :

$$1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19} \text{ J}$$

$$1 \text{ MeV} = 10^6 \text{ eV}$$

$$1 \text{ keV} = 10^3 \text{ eV}$$

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Interactions des rayonnements avec le milieu

### Types de particules utilisées en RT

- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )** ~ MeV  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons

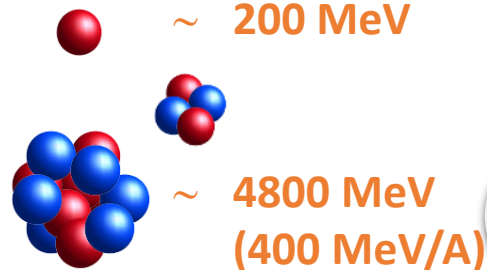
- Particules chargées

- Électrons

- **Protons**

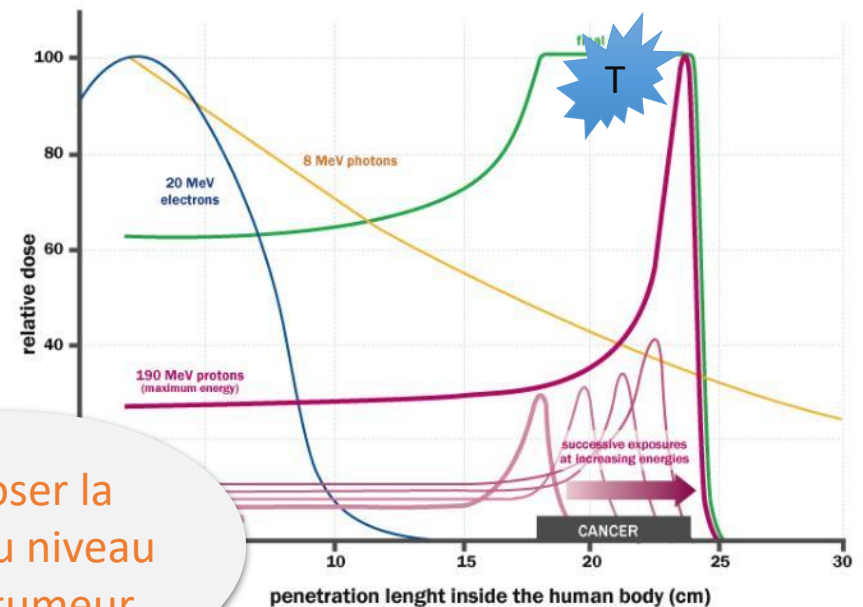
- **Particules  $\alpha$**

- **Ions carbonés**



### Dose

-*Profil de dépôt de dose - Rendements en profondeur*



Déposer la dose au niveau de la tumeur

# Utilisation des rayonnements ionisants

## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

### Types de particules utilisées en RT

- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )** ~ MeV  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons

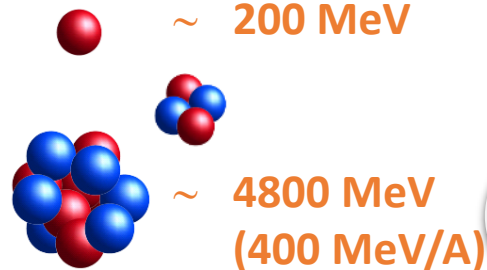
- Particules chargées

- Électrons

- **Protons**

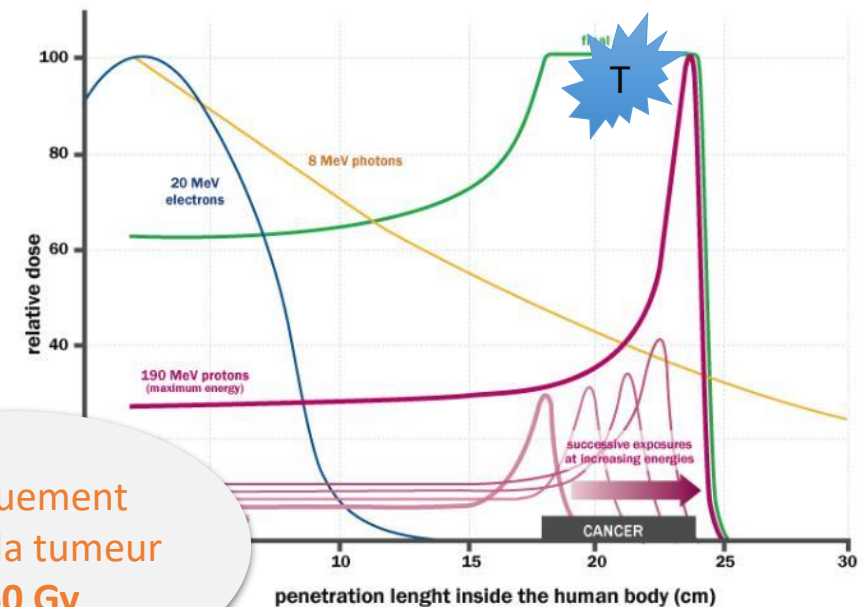
- **Particules  $\alpha$**

- **Ions carbonés**



### Dose

*-Profil de dépôt de dose - Rendements en profondeur*



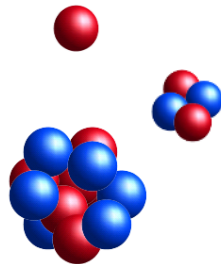
Typiquement  
Dose à la tumeur  
= 60 Gy

# Utilisation des rayonnements ionisants

## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

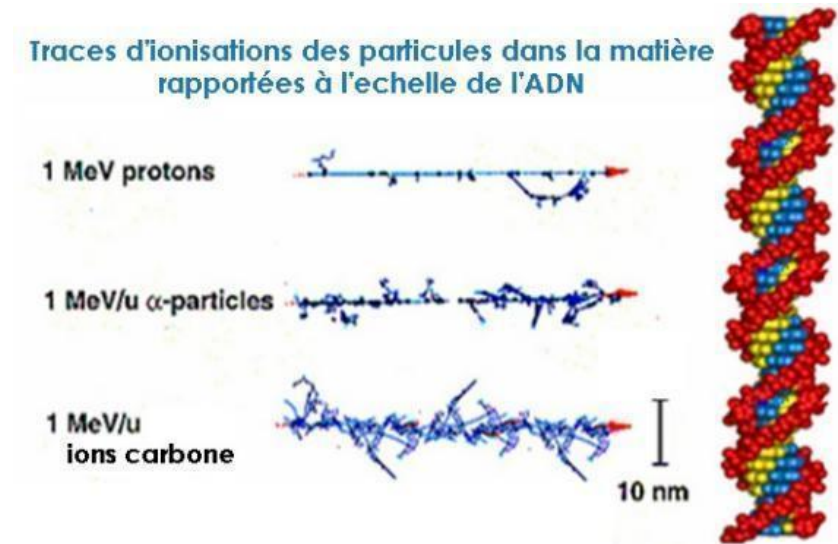
### Types de particules utilisées en RT

- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )**  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons
- Particules chargées
  - Électrons
  - **Protons**
  - **Particules  $\alpha$**
  - **Ions carbonés**



### **Transfert d'Énergie Linéique (TEL)**

$\approx$  **densité d'ionisation** des atomes du milieu



$$TEL \sim \frac{dE \text{ (keV)}}{dl \text{ (\mu m)}}$$

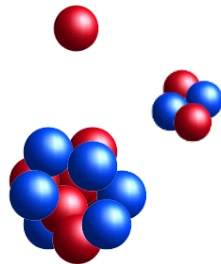


# Utilisation des rayonnements ionisants

## *Interactions des rayonnements avec le milieu*

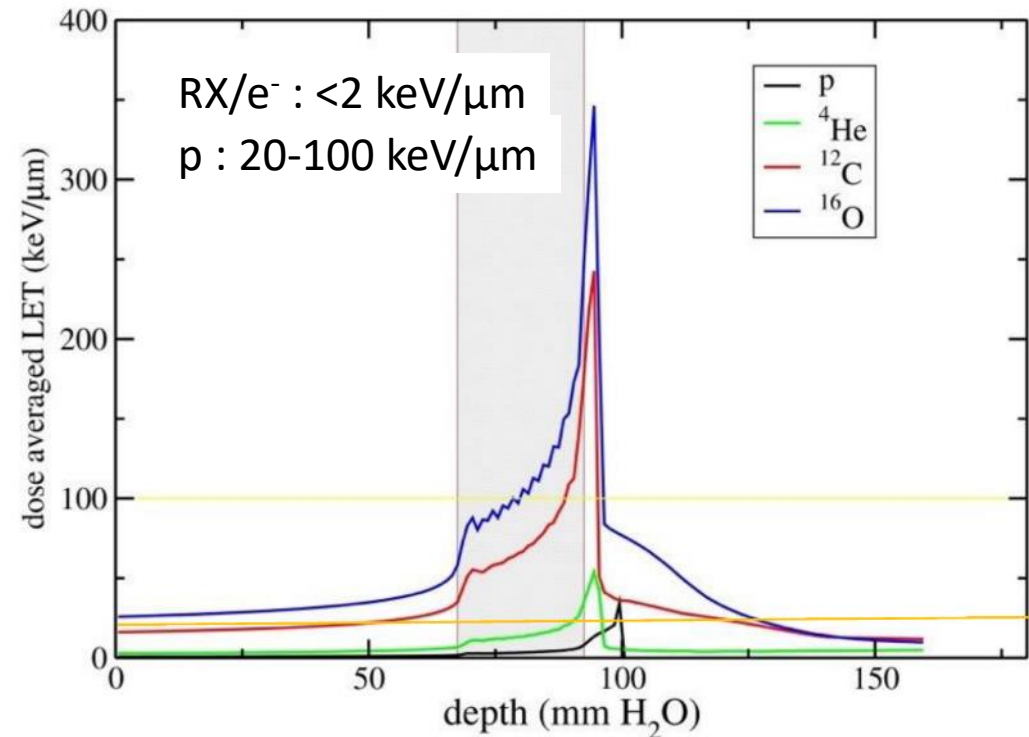
### Types de particules utilisées en RT

- Particules non chargées :
  - **Photons (RX,  $\gamma$ )**  
*très grande majorité des traitements*
  - Neutrons
- Particules chargées
  - Électrons
  - **Protons**
  - **Particules  $\alpha$**
  - **Ions carbonés**



### Transfert d'Énergie Linéique (TEL)

$\approx$  **densité d'ionisation** des atomes du milieu



# Utilisation des rayonnements ionisants

## Interactions des rayonnements avec le milieu

Au niveau des **atomes** constituant les **molécules** du milieu

- **Excitations** : L'électron est projeté sur une sous-couche plus externe
- **Ionisations** : L'électron est arraché

Dans le milieu aqueux, l'énergie moyenne provoquant une ionisation est de 32 eV

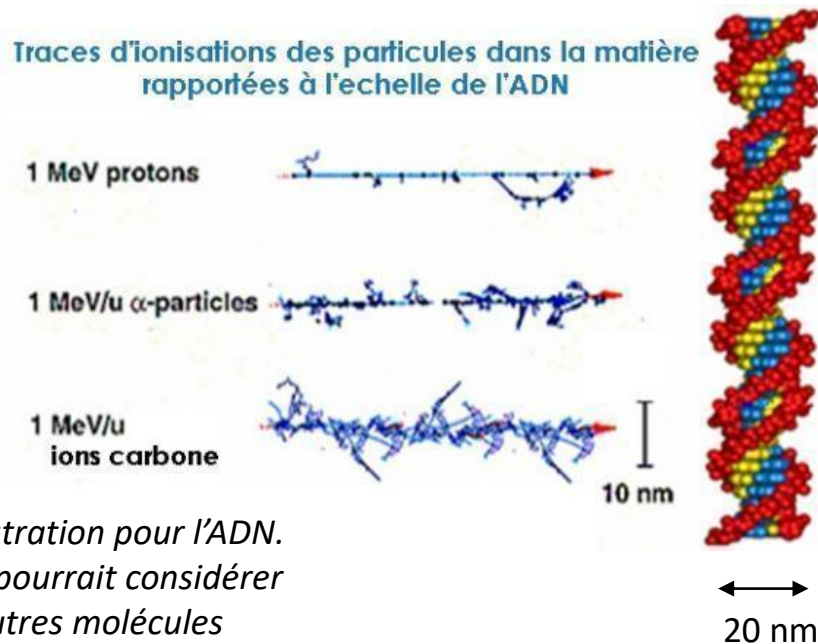


Illustration pour l'ADN.  
On pourrait considérer d'autres molécules (protéines...)

### Exemple

TEL  
RX/e<sup>-</sup> : <2 keV/ $\mu$ m  
p : 100 keV/ $\mu$ m  
C : 350 keV/ $\mu$ m

RX/e<sup>-</sup> : 4 eV ds 20 nm  
p : 200 eV ds 20 nm  
700 eV ds 20 nm

RX/e<sup>-</sup> : < 1 ionisation  
p : 6 ionisations  
C : 22 ionisations

Si la molécule est très perturbée, elle peut être rompue ou ne plus être fonctionnelle  
= **Instabilité** des édifices moléculaires

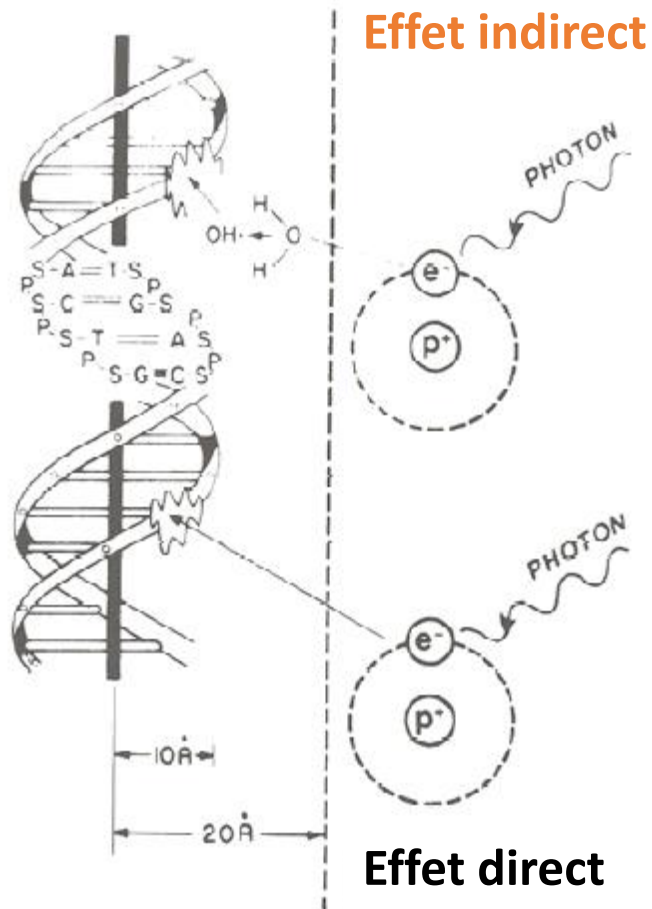
Le TEL (et donc le type de rayonnement) a un impact important sur les effets biologiques

# Utilisation des rayonnements ionisant

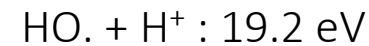
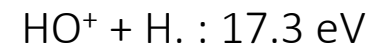
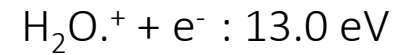
Effets biologiques

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



action indirecte → ionisation de  $\text{H}_2\text{O}$  (~16eV):



$\text{HO} \cdot$  et  $\text{H} \cdot$  sont des radicaux libres :

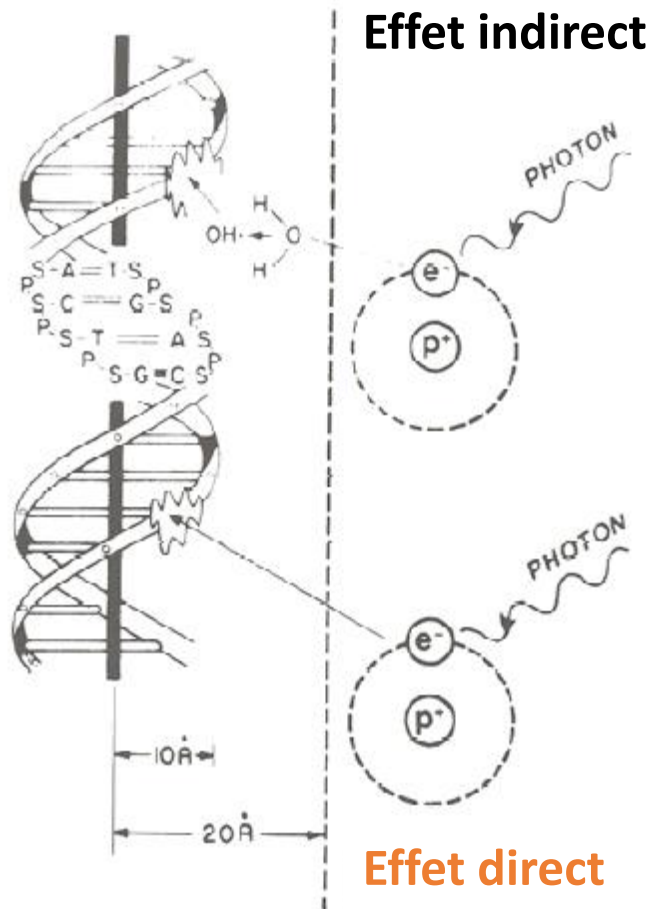
-> grande réactivité chimique

-> peuvent (même en l'absence de  $\text{O}_2$ )

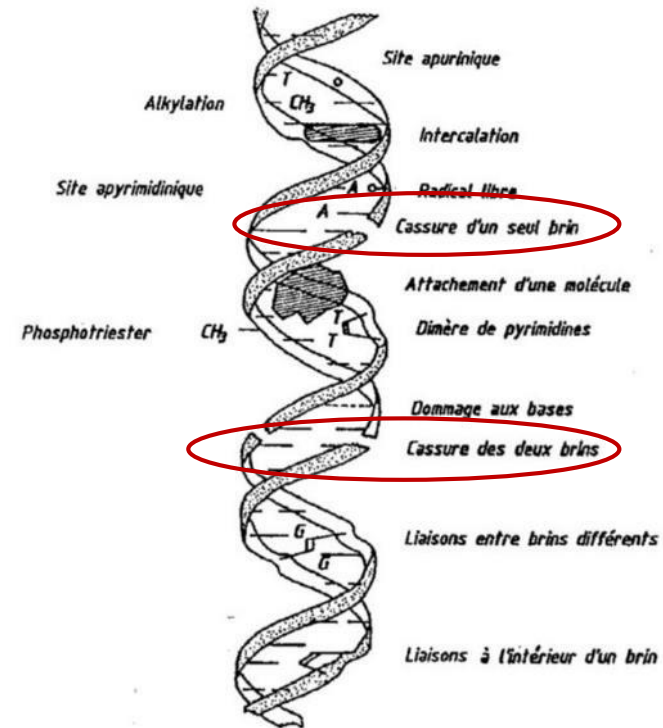
se recombinaison en  $\text{H}_2\text{O}_2$  (oxydant)

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



## Lésions de l'ADN

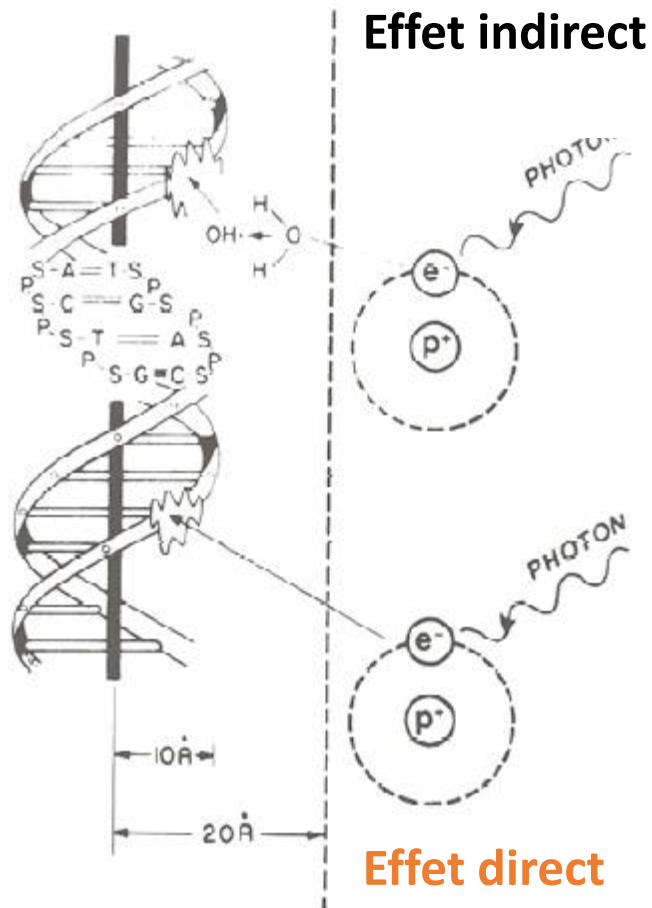


**Réparation plus difficile**

**1,5 cassure double-brin non réparée est létale**

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



ADN dommage	Spontané lésions/cellule/jour	Induit par les radiations lésions/Gy
Single-strand breaks	10 000 - 55 000	1000
Perte base	12 600	?
Dommage base	3 200	2000
Double-strand breaks	8	40
DNA/DNA-crosslinks	8	30
DNA-protein crosslinks	qq	150
Dommages groupés (LMDS)	?	qq

(Burkart W et al. CR Acad Sci III 1999; 322:89-101;  
Ward JF Prog Nucl Acids Res Mol Biol. 1988; 35: 95-125)

60 Gy

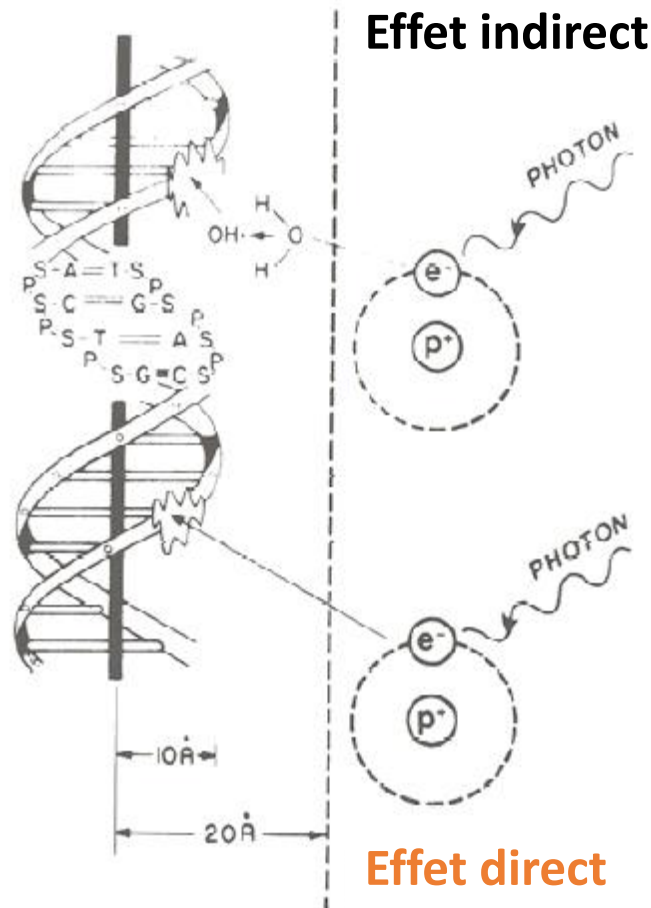
60 000

2 400

1,5 cassure double-brin non réparée est létale

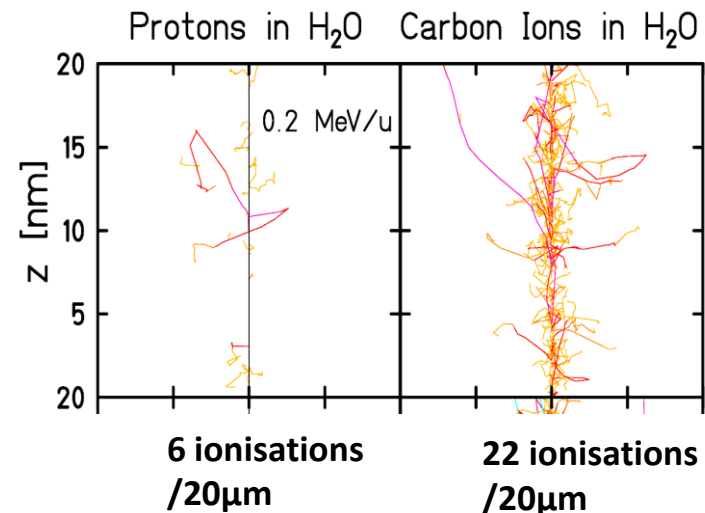
# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



### Effet du TEL:

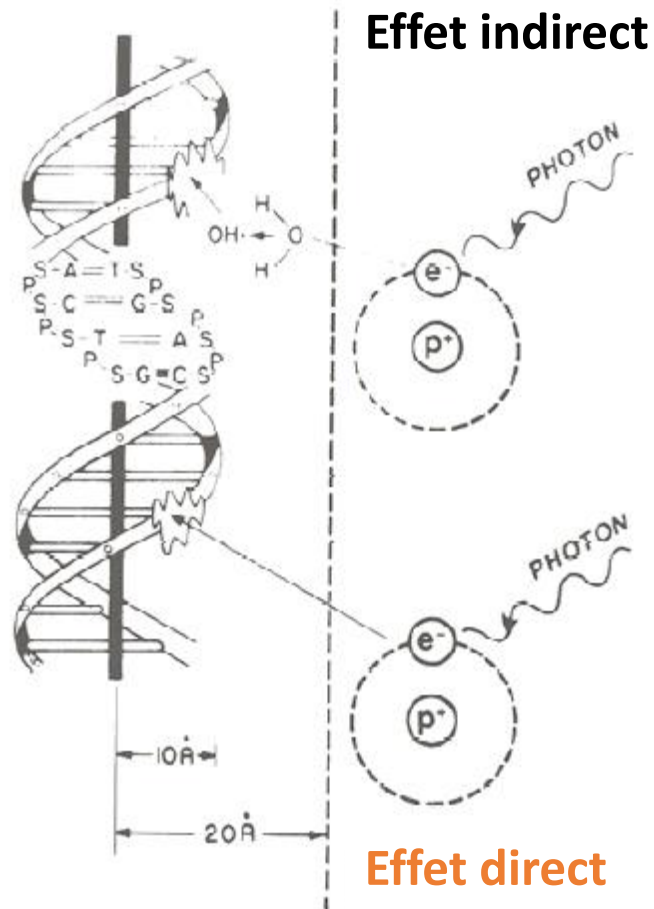
- Pour un **faible TEL (RX)**, la probabilité d'occasionner des effets directs est relativement faible (moins de 1 ionisation / 20  $\mu\text{m}$ )
- la production des oxydants ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}\cdot$ ) sera favorisée en présence d' $\text{O}_2$ . **L'action indirecte devient dominante.**



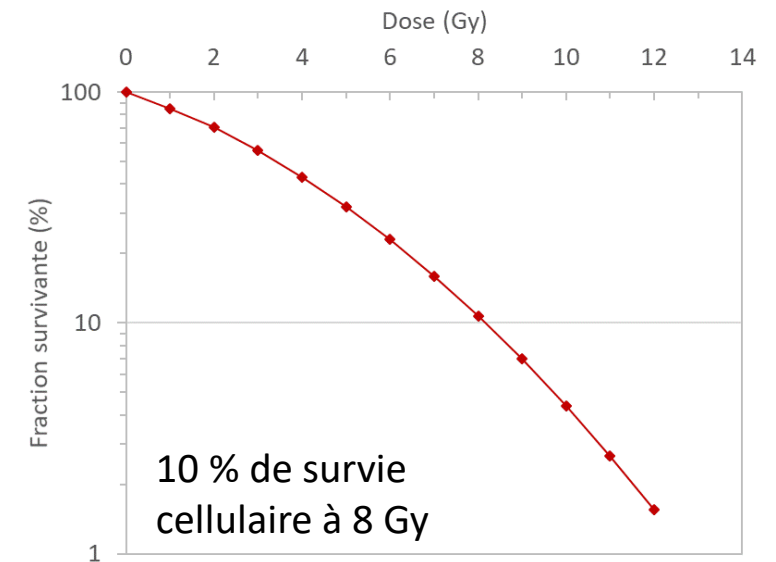
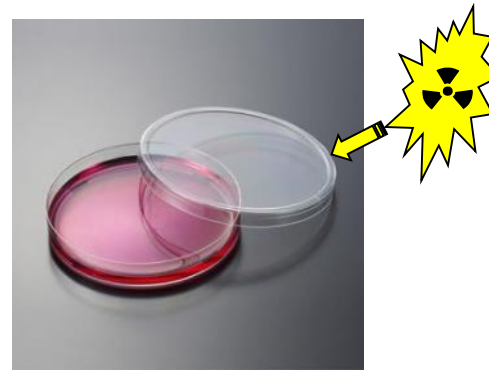
- Densité d'ionisation ++  
**TEL élevé ( $\alpha$ , C)**
- Dégâts de moins en moins réparables  
(cassures double-brins ++)  
**Action directe prédominante**

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Dégâts directs et indirects



Définition des protocoles d'irradiation  
Quantification des effets biologiques  
Courbes reliant la **dose** à la **survie cellulaire**



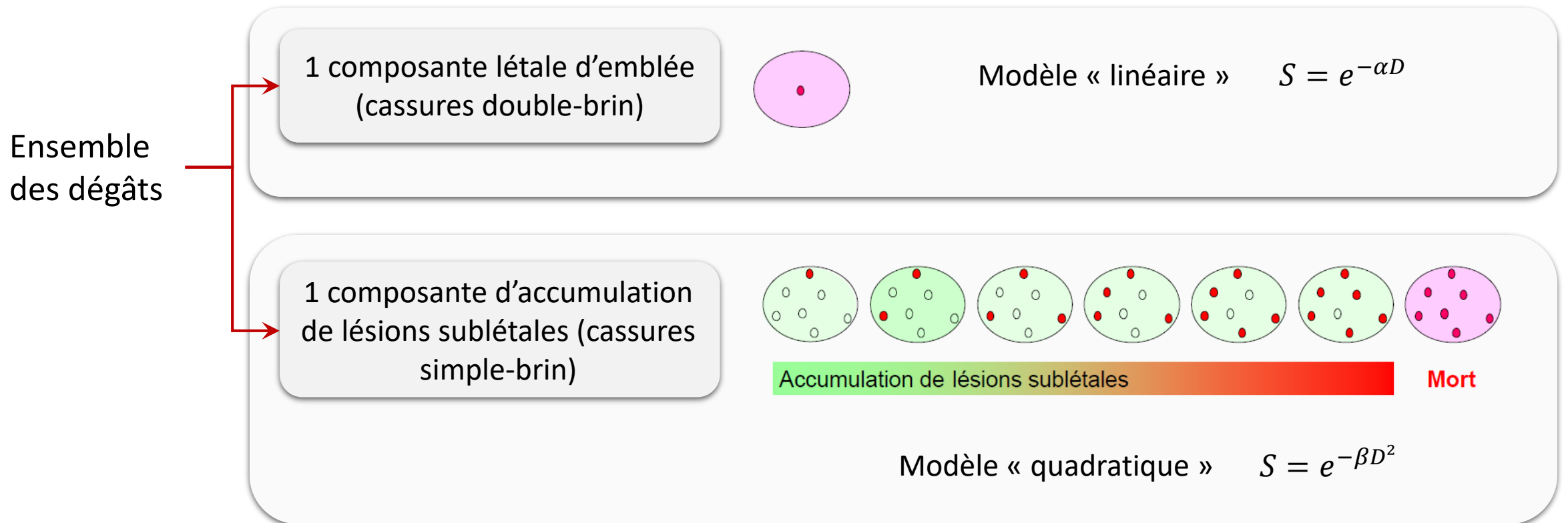
Description « macroscopique à l'aide de **modèles mathématiques**



# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Modèle Linéaire quadratique

Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** : Modèle Linéaire quadratique



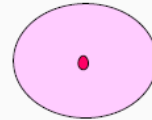
# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Modèle Linéaire quadratique

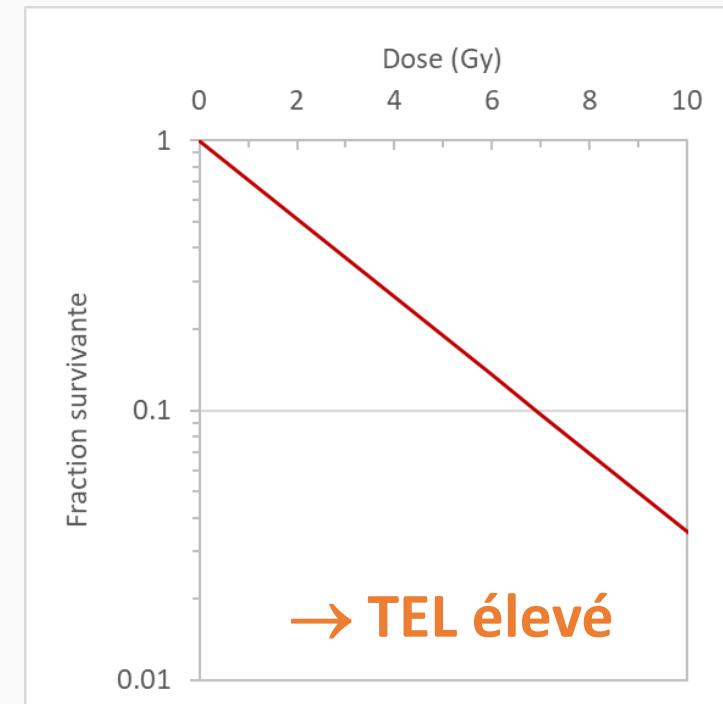
Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** : Modèle Linéaire quadratique

Ensemble  
des dégâts

1 composante létale d'emblée  
(cassures double-brin)



Modèle « linéaire »  $S = e^{-\alpha D}$



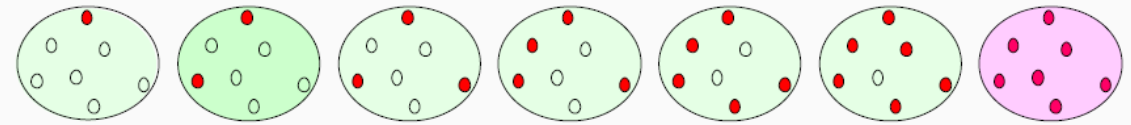
# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Modèle Linéaire quadratique

Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** : Modèle Linéaire quadratique

Ensemble  
des dégâts

1 composante d'accumulation  
de lésions sublétales (cassures  
simple-brin)

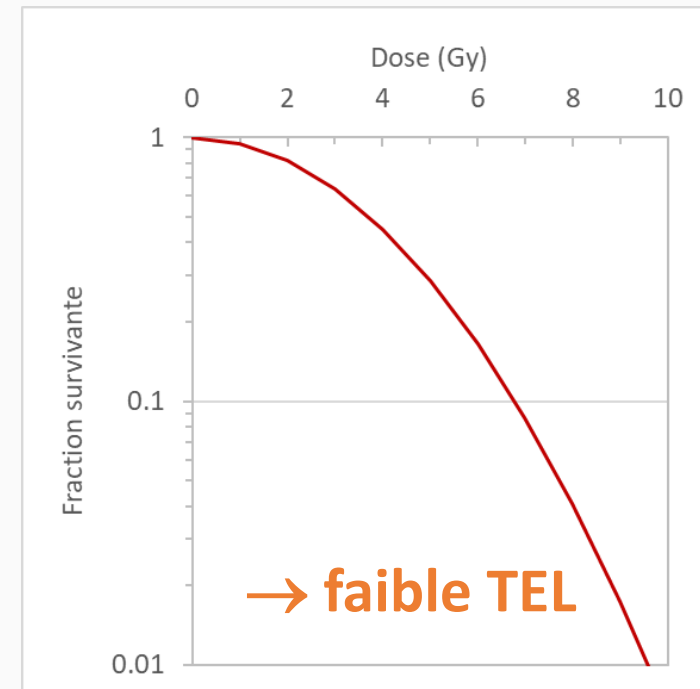


Accumulation de lésions sublétales

Mort

Modèle « quadratique »

$$S = e^{-\beta D^2}$$



→ faible TEL

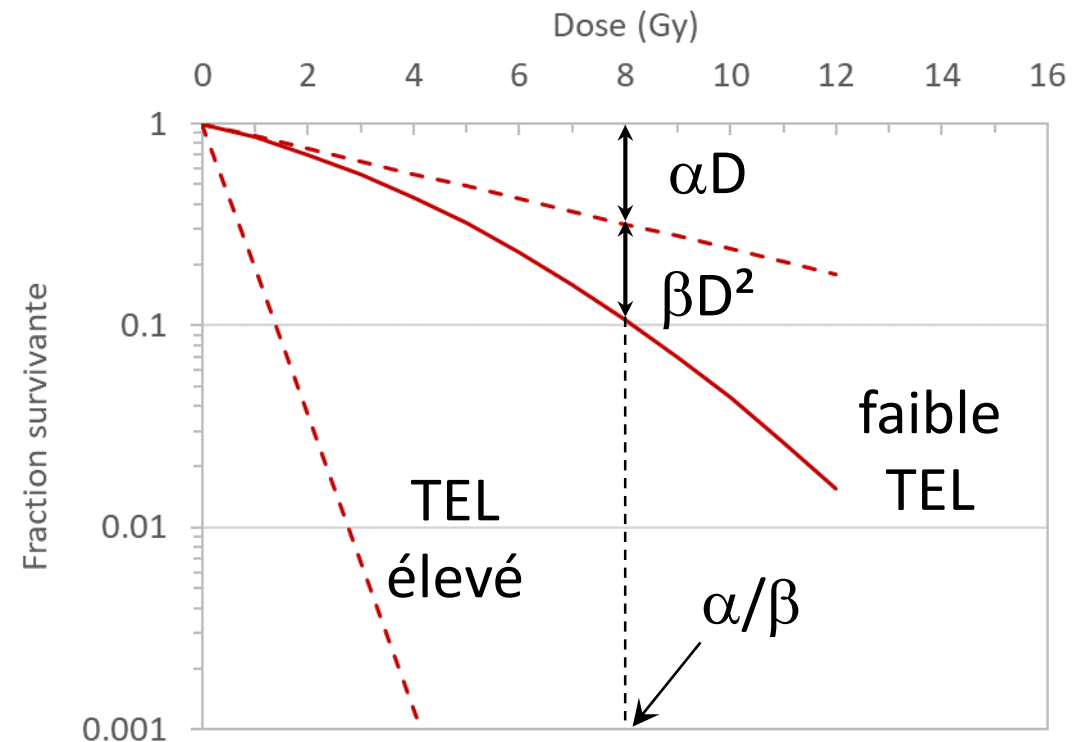
# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Modèle Linéaire quadratique

Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** : Modèle Linéaire quadratique  $S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$

Rapport  $\alpha/\beta$  :

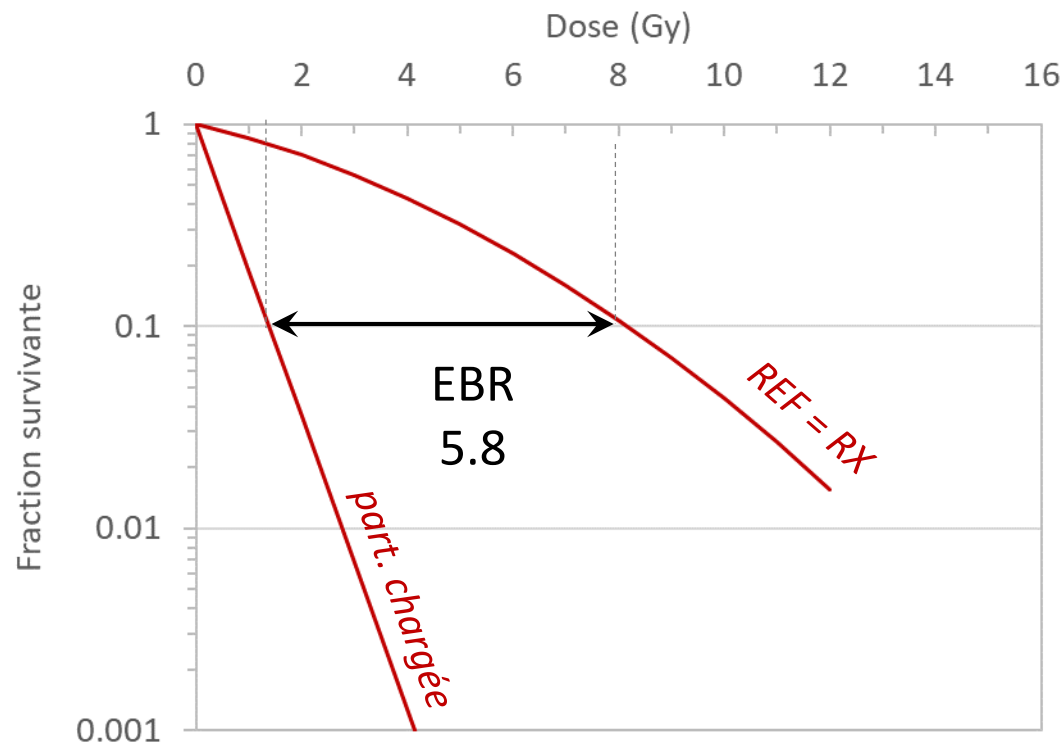
- probabilité relative d'induction de lésions directement létales et sublétales
- Dose pour laquelle les mortalités sont dues à **parts égales** à des dommages **directement létaux** et à **l'accumulation de dommages sublétaux**.



# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Efficacité Biologique Relative (EBR)

Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** → **Comparaison de réponses différentes**



$$EBR = \frac{D_{ref}|_{10\%}}{D_r|_{10\%}}$$

Efficacité  
Biologique Relative

L'EBR dépend:

- de l'effet biologique considéré  
*taux de survie considéré, taux de cassures double-brins...*
- du type de rayonnement
  - p : EBR ~ 1.1
  - C : EBR ~ 3
- du type de cellules

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Effet du taux d'oxygénation

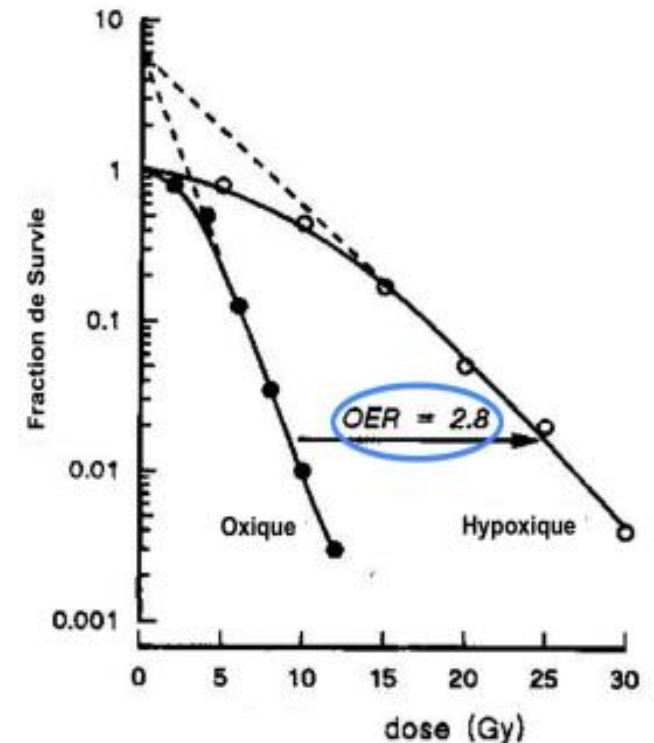
Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** → **Effet de l'oxygénation des cellules/tissus**

La molécule d'oxygène **O<sub>2</sub>** participe de façon importante aux effets indirects:

- Elle augmente le rendement de la radiolyse de l'eau
- Elle peut réagir avec des radicaux libres et générer des **radicaux peroxydes ROO•**, augmentant la toxicité.

Pour un type cellulaire / un type de rayonnements  
**Dose ++** pour détruire des **cellules hypoxiques**  
(=rاديورésistance)

$$\Rightarrow OER = \frac{D_{hypoxie} |_{x\%}}{D_{normoxie} |_{x\%}} \quad OER = \text{Oxygen Enhanced Ratio}$$



**Limitation très importante en terme si tumeur hypoxique et tissus sains normoxiques !**

# Utilisation des rayonnements ionisants

## Effets biologiques – Effet du taux d'oxygénation

Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE** → **Effet de l'oxygénation des cellules/tissus**

**Sensibilité à l'oxygénation** ↔ **TEL des rayonnements**

Faible TEL (RX)

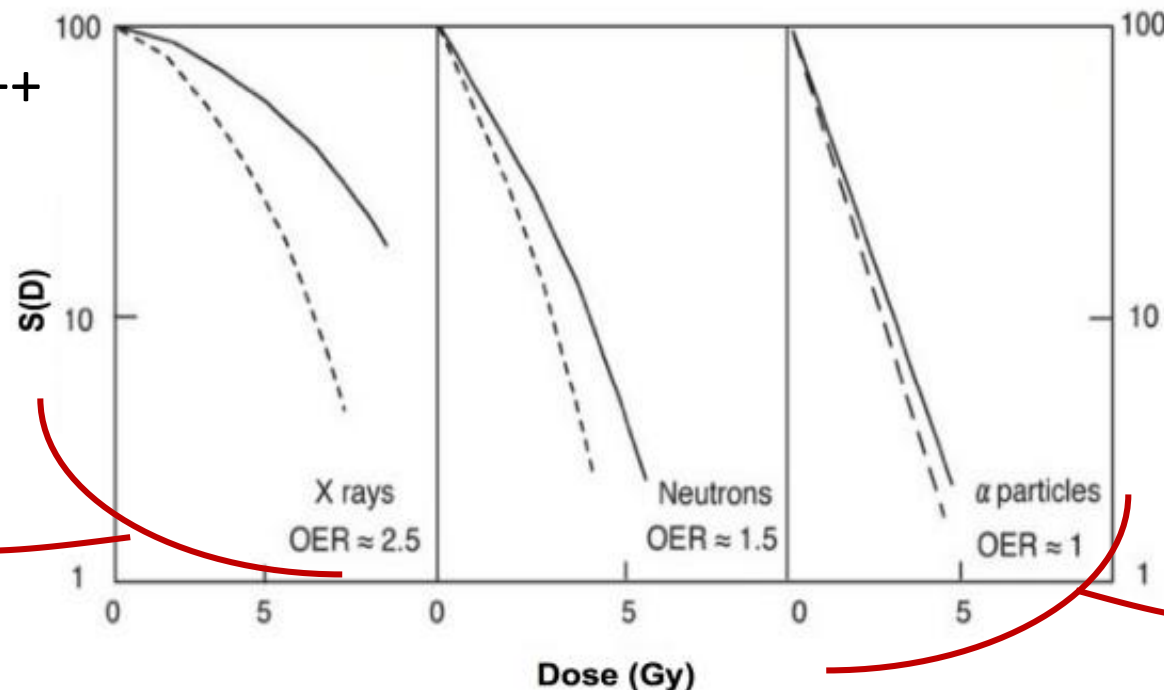


Effets indirects ++  
(radicaux libres)



Sensible au  
taux d'oxygène

**Radiorésistance ++**



TEL élevé ( $\alpha, C$ )



Effets directs ++  
(cassures double-brins)



Sensible au  
taux d'oxygène

**Radiorésistance --**

# Utilisation des rayonnements ionisants

## *Ce qu'il faut retenir*

- La radiothérapie utilise des **rayonnements ionisants** pour détruire les cellules cancéreuses
- Les **dégâts** peuvent être **directs** (dommages à l'ADN) ou **indirect** (formation de radicaux libres)
- Les **RX** (grande majorité des traitements) ont une faible densité d'ionisation (TEL) → **effets indirects** dominant / réparations « + faciles »
- Les **particules chargées** « lourdes » (protons ou ions) ont une densité d'ionisation élevée → **cassures double-brin ++** & **sensibilité - -** à l'**O<sub>2</sub>**

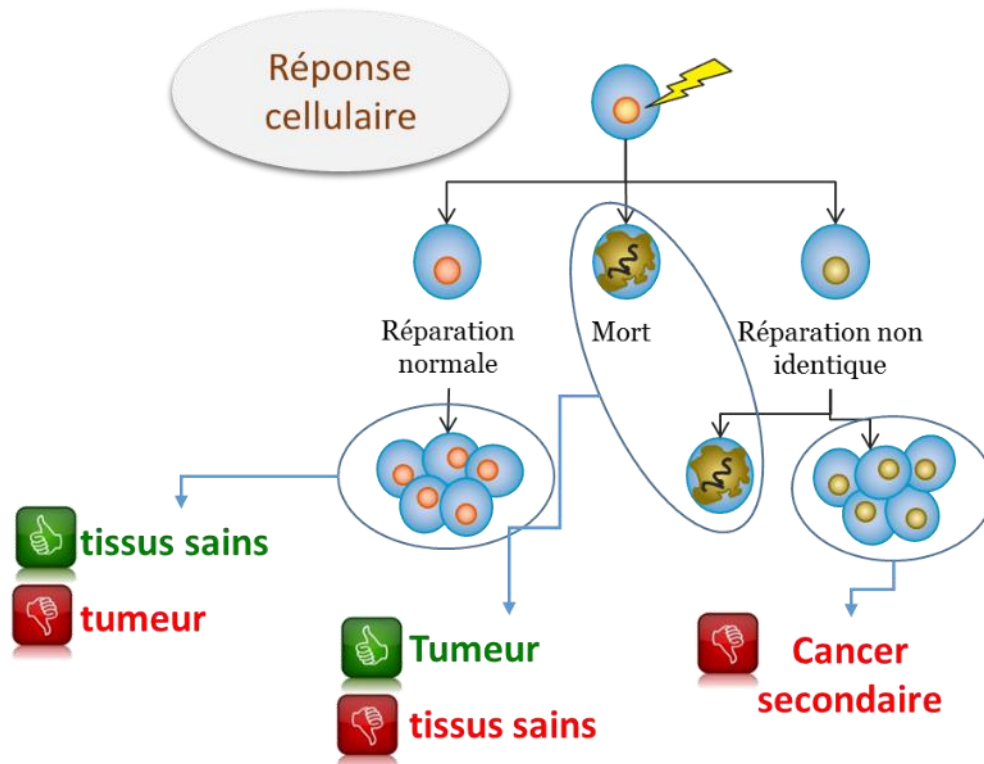
Dans tous les cas, on n'a pas encore abordé la stratégie visant à irradier préférentiellement la tumeur et préserver les tissus sains  
→ **Obtenir un effet différentiel**



# Stratégies thérapeutiques

Effet différentiel entre cellules cancéreuses et cellules saines

# Efficacité de traitement vs. Toxicité



Tumeur (cible du traitement)

- Effet précoce

Organes à risque

- Effets précoces
- Effets tardifs

Cancers radio-induits

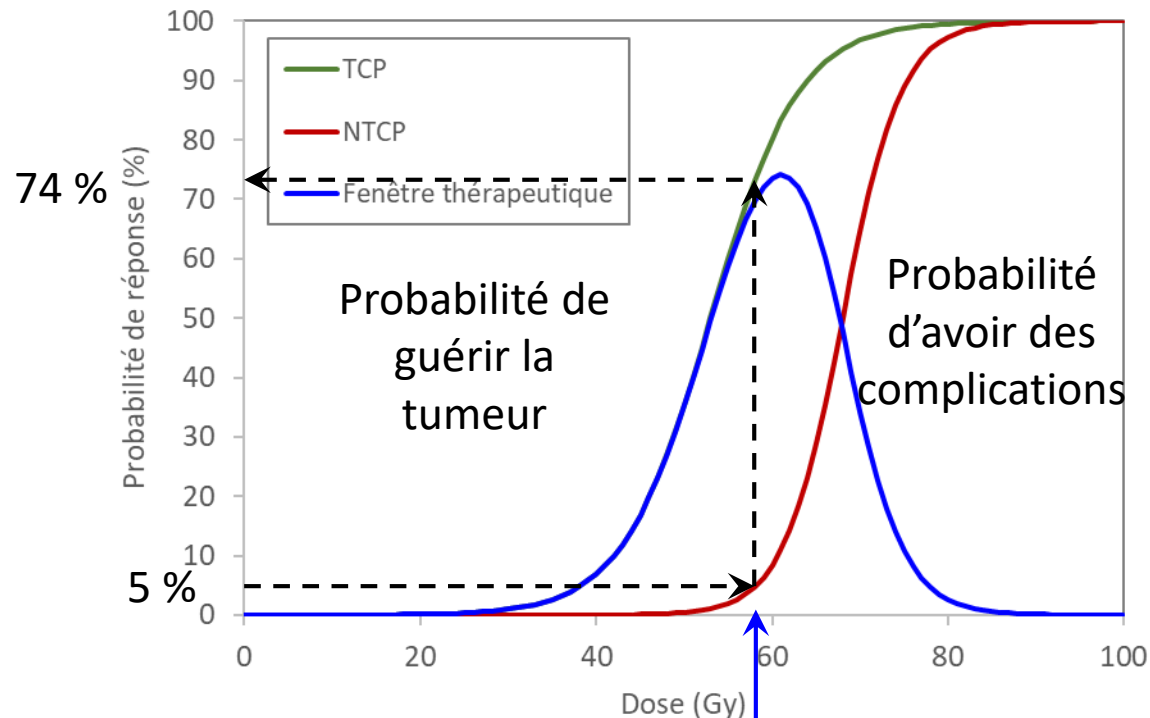
- Effets très tardifs

**Deux objectifs antagonistes**

1. Eliminer les cellules cancéreuses
2. Préserver les cellules saines

# Efficacité de traitement vs. Toxicité

## Modèles TCP/NTCP



**Exp:** NTCP @ 5%

⇒ D = 58 Gy

⇒ TCP = 74 %

Potentiellement limitée ⇒ Comment guérir la tumeur avec une toxicité « acceptable »

Tumeur (cible du traitement)

- Effet précoce

Organes à risque

- Effets précoces
- Effets tardifs

Cancers radio-induits

- Effets très tardifs

**Deux objectifs antagonistes**

→ **Modélisation de ces objectifs (→ définition de protocoles)**

1. Eliminer les cellules cancéreuses

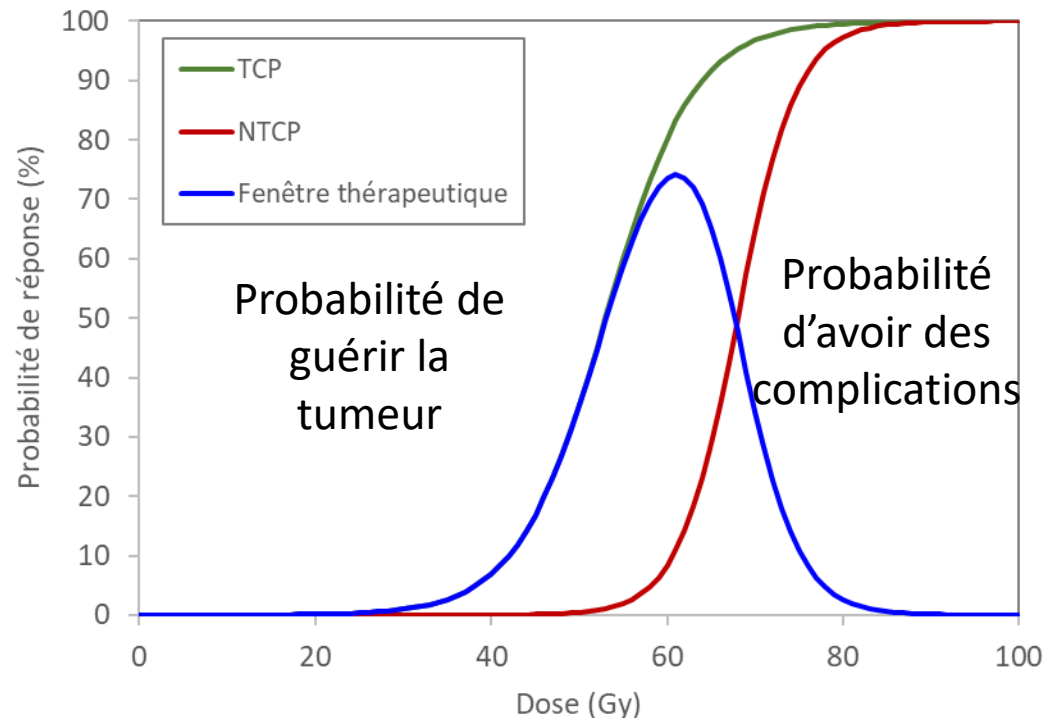
**Tumor Control Probability (TCP)**

2. Préserver les cellules saines

**Normal Tissue Complication Probability (NTCP)**

# Efficacité de traitement vs. Toxicité

## Modèles TCP/NTCP



Tumeur (cible du traitement)

- Effet précoce

Organes à risque

- Effets précoces
- Effets tardifs

Cancers radio-induits

- Effets très tardifs

**Deux objectifs antagonistes**

→ **Modélisation de ces objectifs**

1. Eliminer les cellules cancéreuses

**Tumor Control Probability (TCP)**

2. Préserver les cellules saines

**Normal Tissue Complication Probability (NTCP)**

**Maximiser la fenêtre thérapeutique**

➔ **Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques**

# Stratégies thérapeutiques

*Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines*

## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose :  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation** :  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement** :  
Photons, protons, Carbone
  
- **Restriction** anatomique de l'irradiation :  
Conformation de la dose au volume tumoral

Effets biologiques différenciés

Progrès technologiques

# Stratégies thérapeutiques

Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

## 4 stratégies majeures :

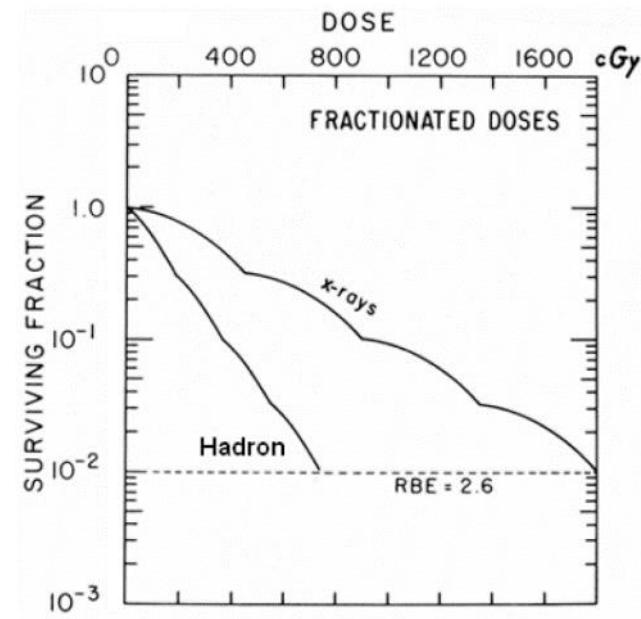
- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone
- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

Relation entre la **DOSE** délivrée et la **SURVIE CELLULAIRE**

→ **Effet du fractionnement :**

**réparation entre les irradiations** ⇨ **survie ++**

**Effet + favorable aux cellules saines (renouvellement lent)**



Effet du fractionnement RX >> hadrons (protons, Carbone...)

**Cassures simple-brin >> cassures double-brin**

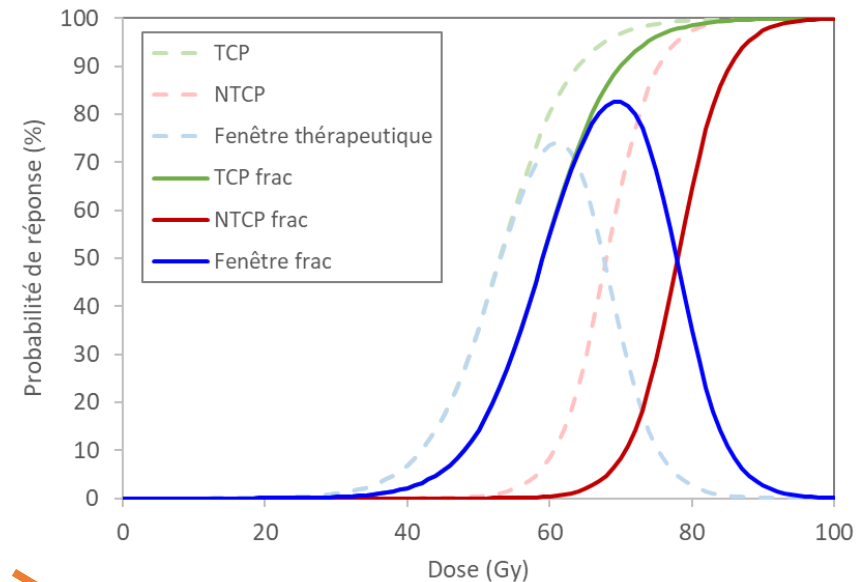
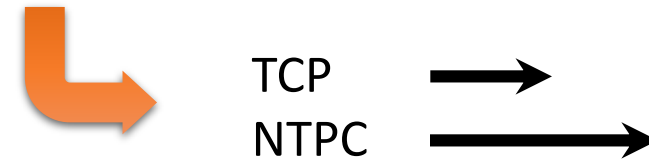
# Stratégies thérapeutiques

Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone
- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

Effet + favorable aux cellules saines (renouvellement lent)



~~Exp. NTPC @ 5%~~

~~⇒ D = 58 Gy~~

~~⇒ TCP = 74 %~~



Exp: NTPC @ 5%

⇒ D = 68 Gy

⇒ **TCP = 86 %**

# Stratégies thérapeutiques

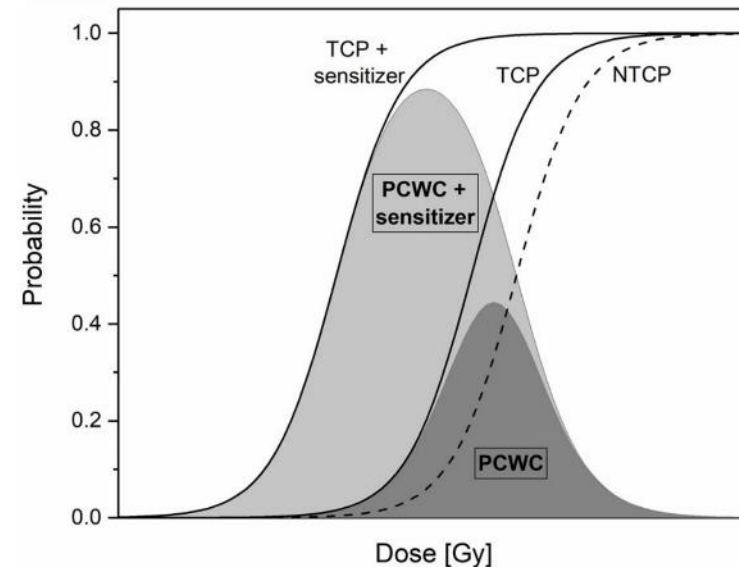
Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone
- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

## Exemple : utilisation de nanoparticules d'or

- Fixation préférentielle cellules tumorales
- Augmentation du dépôt d'énergie
- Augmentation des dégâts



TPC





# Stratégies thérapeutiques

Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

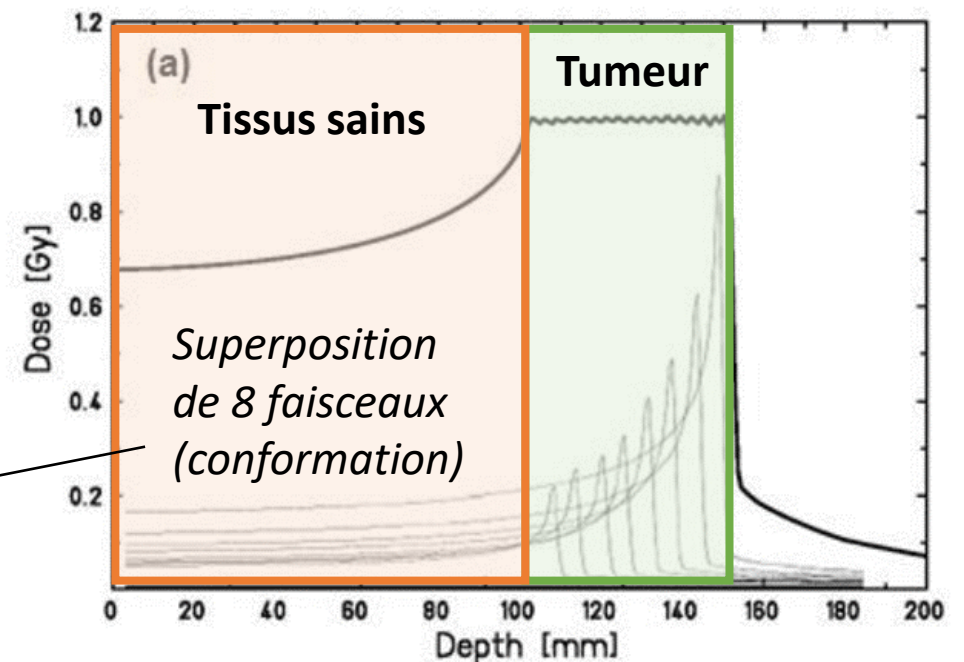
## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone
- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

## Hadronthérapie (ions Carbone)

EBR différencié cellules tumorales vs. cellules saines

*-Profil de dépôt de dose - Rendements en profondeur*

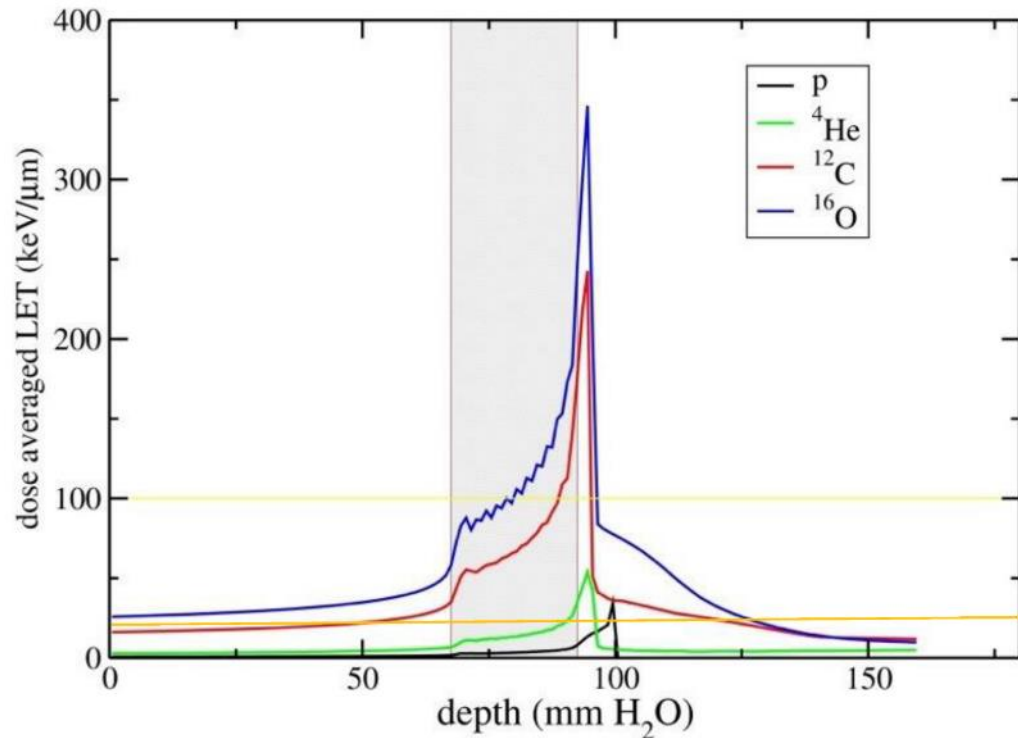


# Stratégies thérapeutiques

Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

## 4 stratégies majeures :

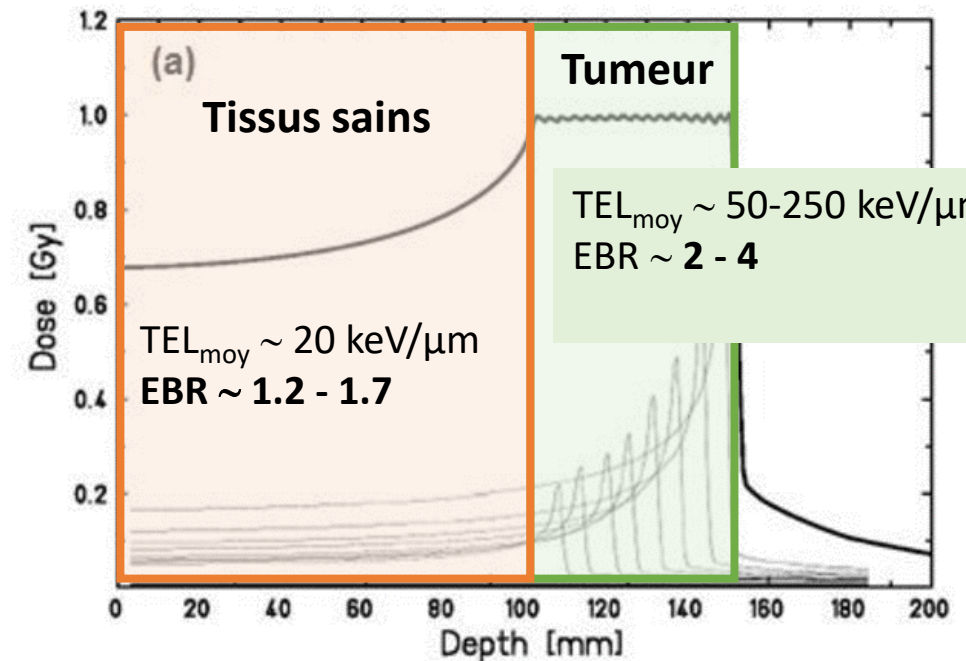
- Fractionnement de la dose



## Hadronthérapie (ions Carbone)

EBR différencié cellules tumorales vs. cellules saines

*-Profil de dépôt de dose - Rendements en profondeur*



Complications ↗

Contrôle tumoral ↗ ↗

# Stratégies thérapeutiques

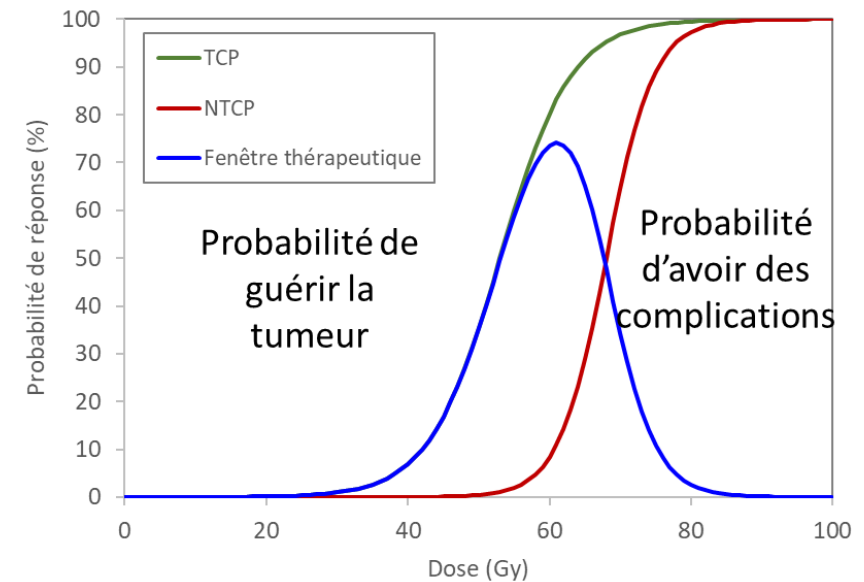
Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone
- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

## Hadronthérapie (ions Carbone)

EBR différencié cellules tumorales vs. cellules saines



TPC ←  
NTCP ←

NB: également conformation de la dose ++

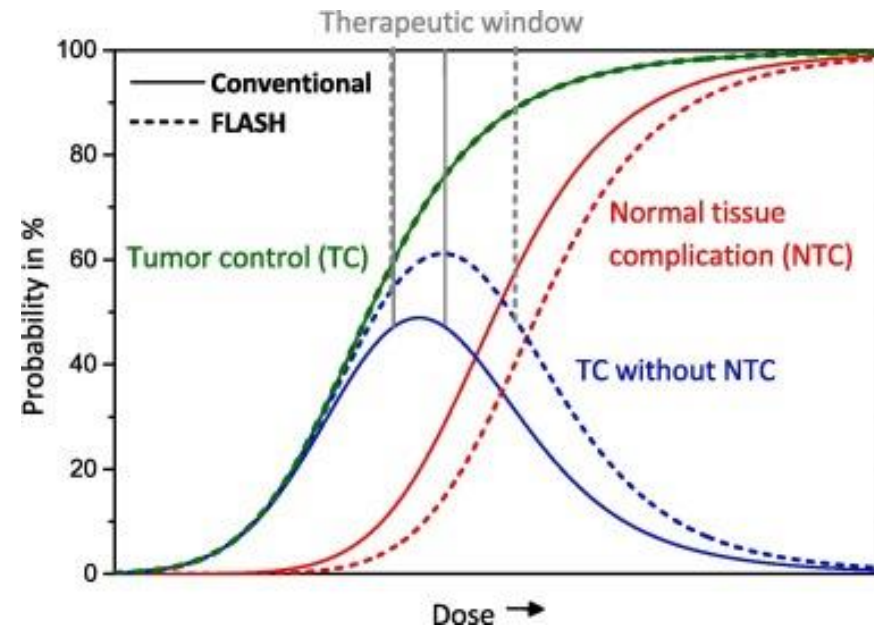
# Stratégies thérapeutiques

Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines

## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone
- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

Effet FLASH = Utilisation de **très hauts débits de dose**  
~ 200 Gy/s au lieu de 2 Gy/min (conventionnel)  
→ Protection des tissus sains (effet pas encore bien compris)



# Stratégies thérapeutiques

*Augmenter l'effet différentiel entre cellules tumorales et cellules saines*

## 4 stratégies majeures :

- **Fractionnement** de la dose  
30 séances d'irradiation
- **Pharmacomodulation**  
Radioprotection / radiosensibilisation
- **Choix du rayonnement**  
Photons, protons, Carbone

- **Restriction** anatomique de l'irradiation  
Conformation de la dose au volume tumoral

Effets biologiques différenciés

Progrès technologiques

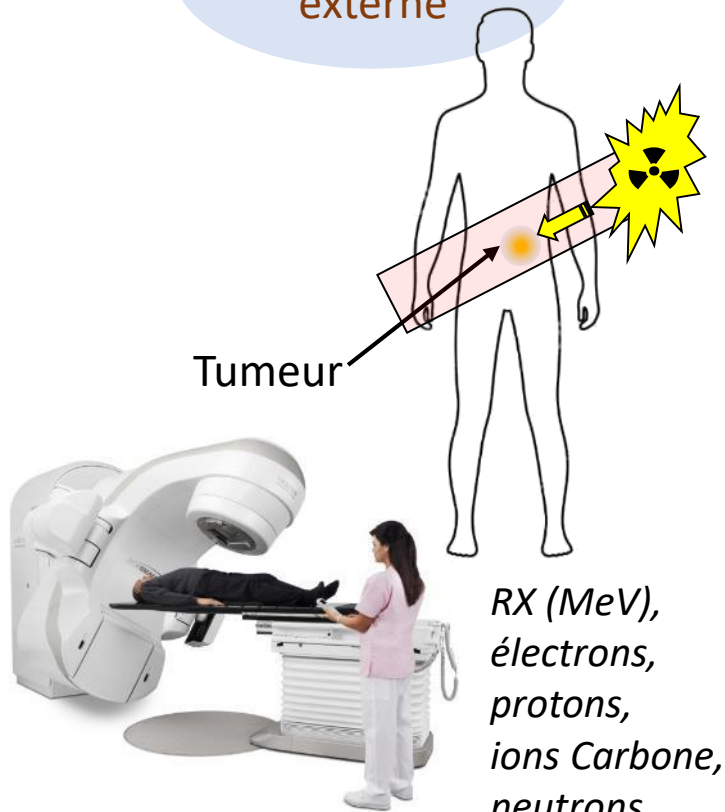
# Stratégies thérapeutiques

Modalités de traitement innovantes en radiothérapie

# Modalités innovantes en radiothérapie

## La recherche en radiothérapie à Caen

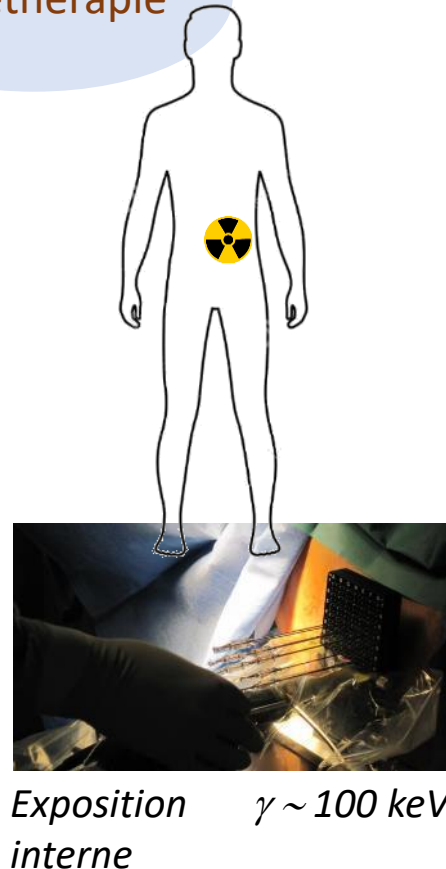
Radiothérapie  
externe



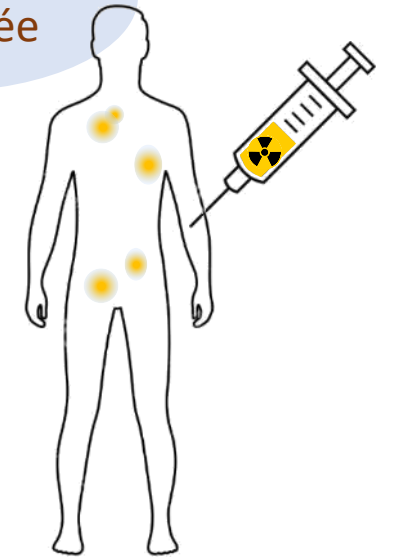
Protonthérapie

Hadronthérapie

Curiethérapie



Radiothérapie  
vectorisée



*Isotopes radioactifs  
→ particules  $\beta$  (électrons)  
→ particules  $\alpha$*

**Radiothérapie  
vectorisée Alpha**

# Modalités innovantes en radiothérapie

## *La recherche en radiothérapie à Caen*

### Un environnement pluridisciplinaire

- Nuclear Physics  
Astrophysics  
Applications
- Atomic Physics  
Material science
- Life and health science
- Radiobiology
- Medicine  
Hadrontherapy center





# Modalités innovantes en radiothérapie

*La recherche en radiothérapie à Caen*



**CYCLHAD Center**

- Proton treatment center  
*First proton treatments July 2018*
- Carbon research center  
*Carbon beams 2023*

*Plus de 100 centres dans le monde  
3 centres en France:  
Orsay, Nice, **Caen***

*4 centres en Europe*

# Modalités innovantes en radiothérapie

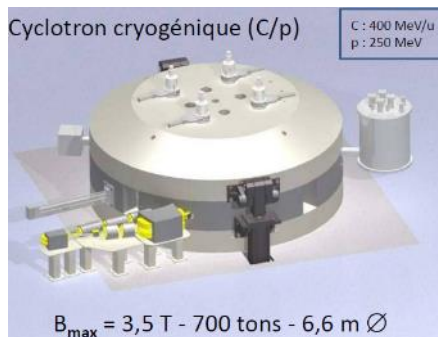
## *La recherche en radiothérapie à Caen*

### Supraconducting Cyclotron C400

$^{12}\text{C}$  at 400 MeV/u

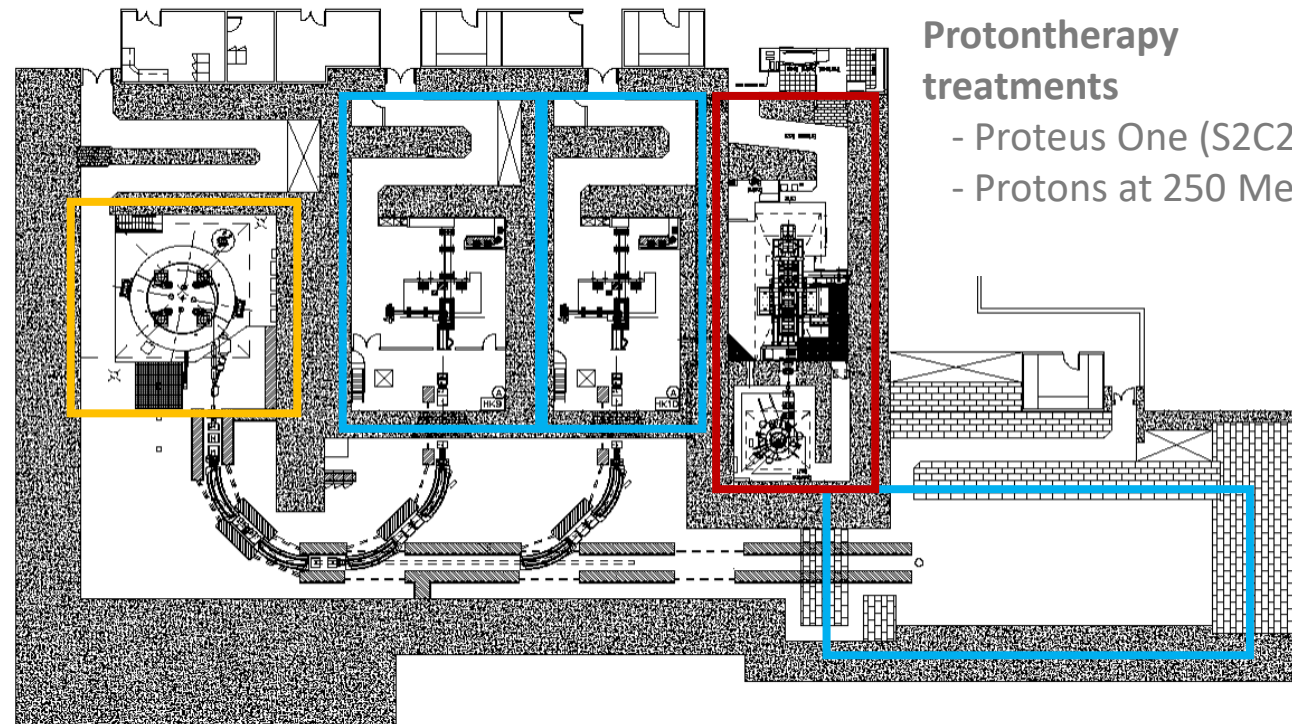
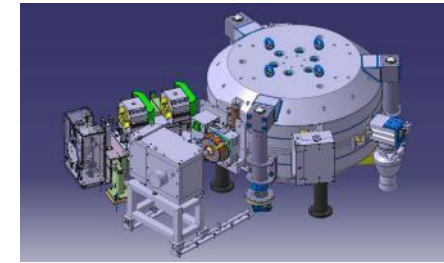
Protons at 250 MeV

All light nuclei with  $A/Z=2$



### Research in carbon-therapy

- Physics
- Biology
- Clinic



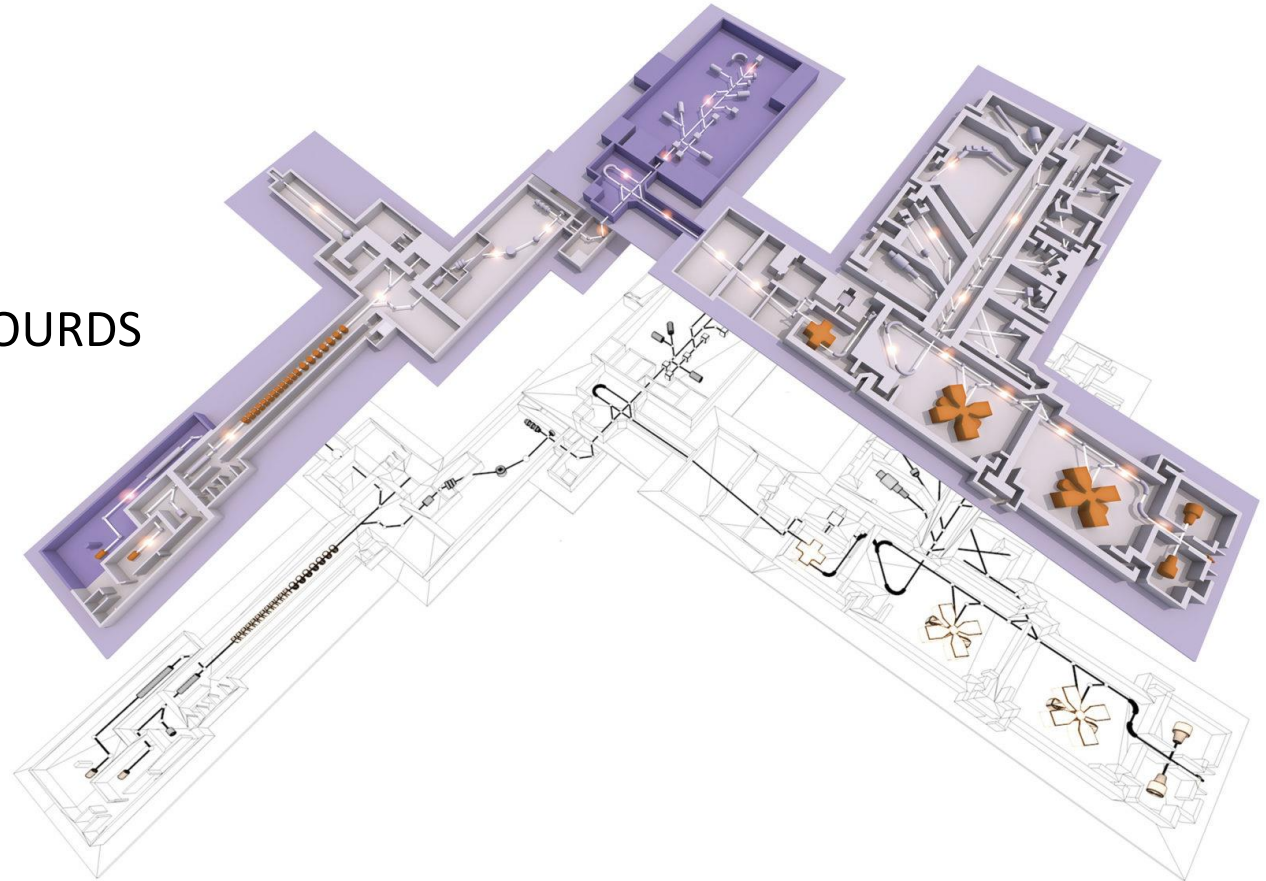
# Modalités innovantes en radiothérapie

*La recherche en radiothérapie à Caen*



## GRAND ACCÉLÉRATEUR NATIONAL D'IONS LOURDS

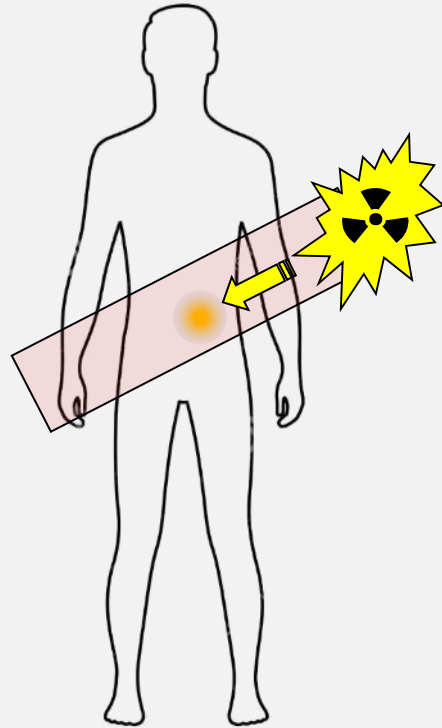
- 2 cyclotrons
  - Faisceaux d'ions lourds (C → U)
- 1 accélérateur linéaire supraconducteur
  - Faisceaux de protons, alpha



# Stratégies thérapeutiques

Protonthérapie

# Protonthérapie



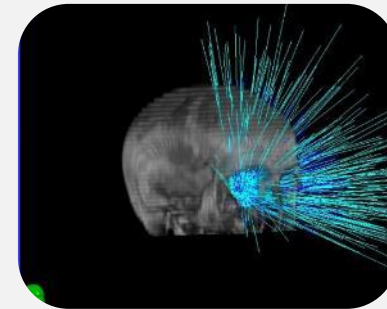
## Multiplication des incidences

→ Conformation de la distribution de dose à la tumeur

→ Réduction de la dose aux tissus sains

## *Photons = majorité des traitements*

➔ Des machines de plus en plus perfectionnées:



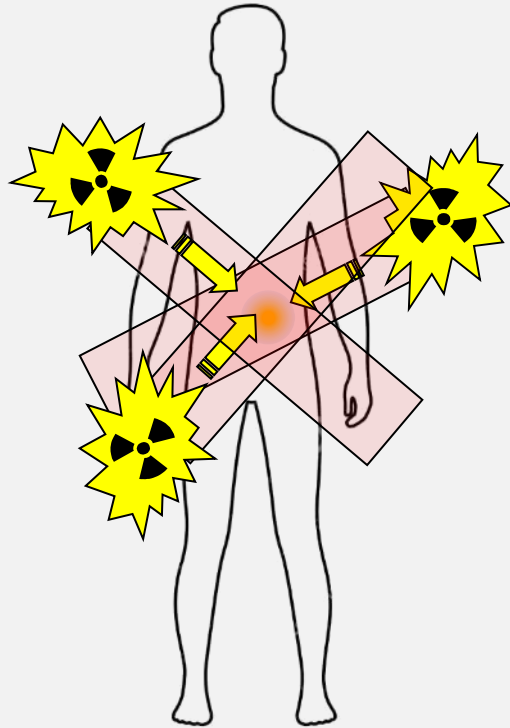
exp: Le cyberknife

NEANMOINS 55% des traitements échouent:

- Tumeur radio-résistante
- Tumeur incluse dans des tissus sensibles

➔ **Choix d'autres rayonnements**

# Protonthérapie



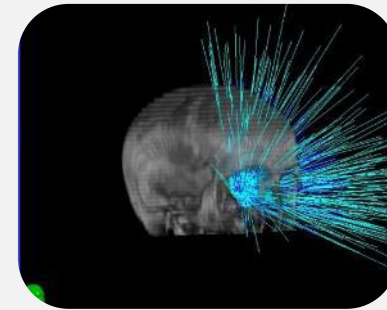
**Multiplication des incidences**

→ **Conformation de la distribution de dose à la tumeur**

→ Réduction de la dose aux tissus sains

***Photons = majorité des traitements***

➔ Des machines de plus en plus perfectionnées:



exp: Le cyberknife

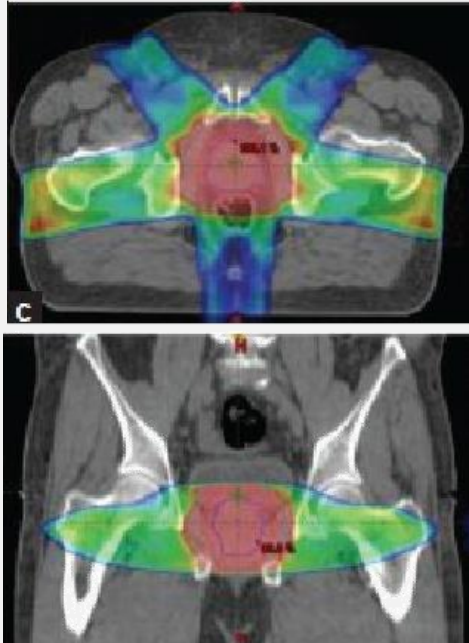
NEANMOINS 55% des traitements échouent:

- Tumeur radio-résistante
- Tumeur incluse dans des tissus sensibles

➔ **Choix d'autres rayonnements**

# Protonthérapie

Exp: irradiation prostate

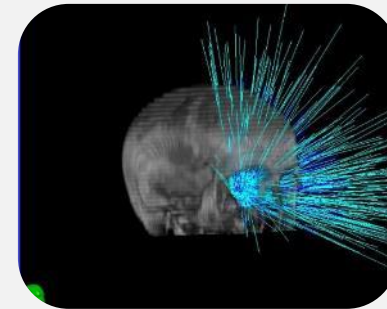


## Multiplication des incidences

- Conformation de la distribution de dose à la tumeur
- Réduction de la dose aux tissus sains

## Photons = majorité des traitements

➔ Des machines de plus en plus perfectionnées:



exp: Le cyberknife

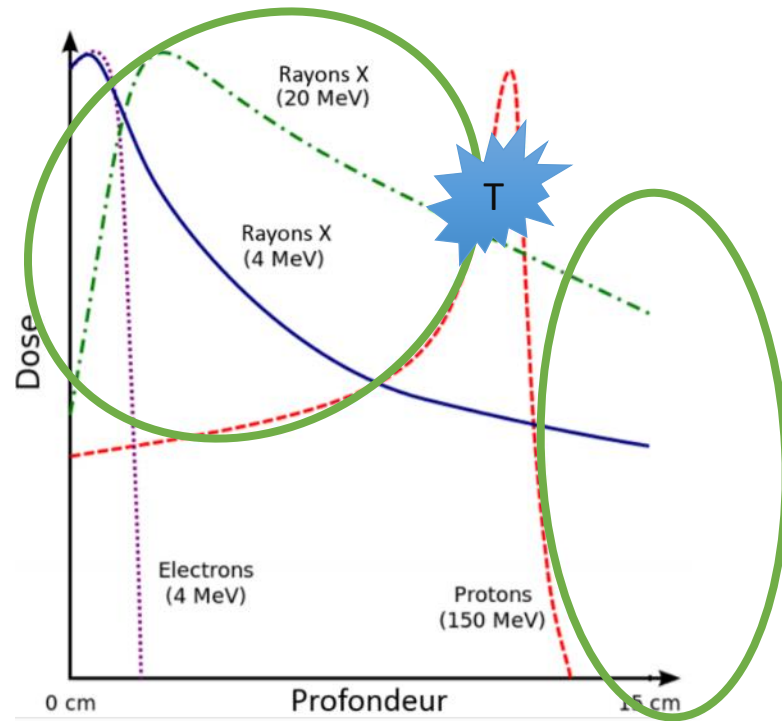
NEANMOINS 55% des traitements échouent:

- Tumeur radio-résistante
- Tumeur incluse dans des tissus sensibles

➔ **Choix d'autres rayonnements**

# Protonthérapie

## Avantage balistique des protons



Source: Thèse Robin Fabbro

Type de rayonnement	Source	Distance de pénétration
Alpha	$^{210}\text{Po}$ 5,3 MeV	0,037 mm
Bêta	$^{14}\text{C}$ 0,154 MeV Energie maximale	Pénétration maximale 0,29 mm (en général moins)
Bêta	$^{32}\text{P}$ 1,71 MeV Energie maximale	Pénétration maximale 8 mm (en général moins)
Gamma	$^{125}\text{I}$ 0,035 MeV	Parcours moyen avant choc 33 mm
Gamma	$^{60}\text{Co}$ 1,33 MeV	Parcours moyen avant choc 164 mm

Source: Shapiro, 1972.

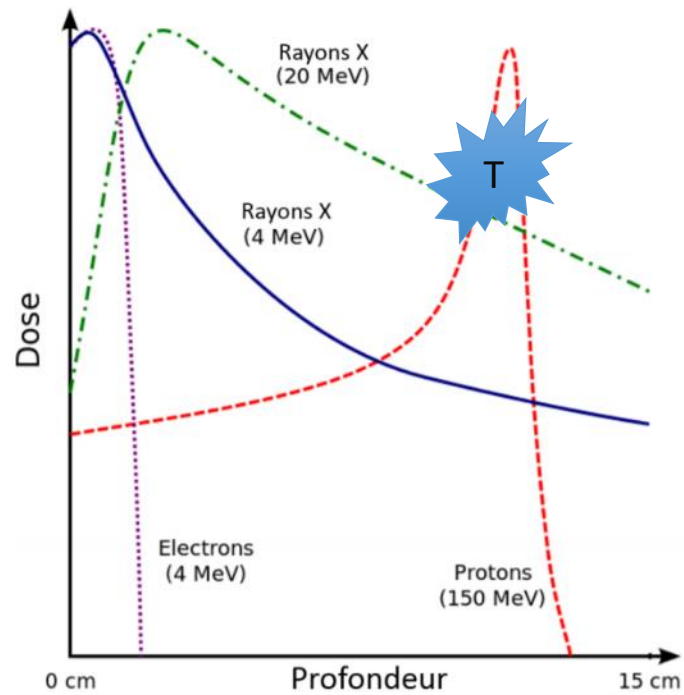
Pouvoir de pénétration dans les tissus de différents rayonnements ionisants

➔ Tirer avantage du dépôt d'énergie limité spatialement et max à la fin du parcours



# Protonthérapie

## Avantage balistique des protons



Source: Thèse Robin Fabbro

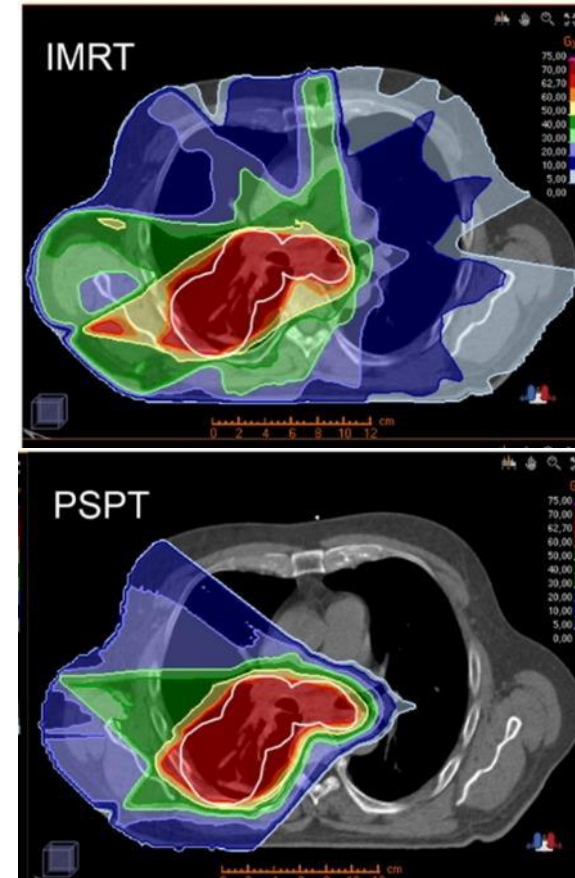


Image credit: Wink K et al, *Particle Therapy for Non-Small Cell Lung Tumors: Where Do We Stand? A Systematic Review of the Literature*, *Frontiers in Oncology*, 2014

➔ Meilleure conformation de la distribution de dose à la localisation et la forme de la tumeur

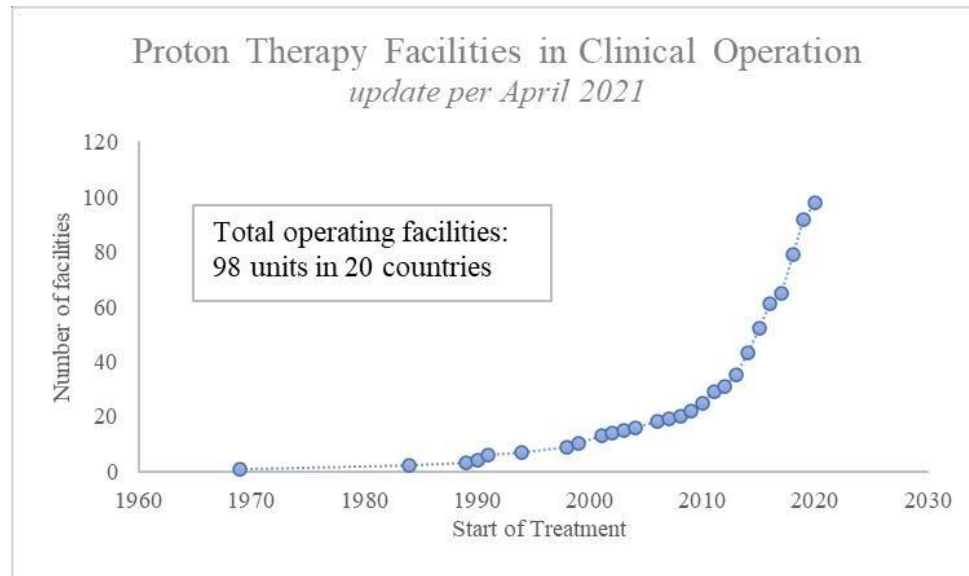
# Protonthérapie

## *Progression de la protonthérapie dans le monde*

- Coût protonthérapie >> RX (que 3 centres en France)
- Solutions industrielles clé en main
- Développement important

### Applications clinique

- Traitements ophtalmologiques
- Traitements intracrâniens
- Pédiatrie

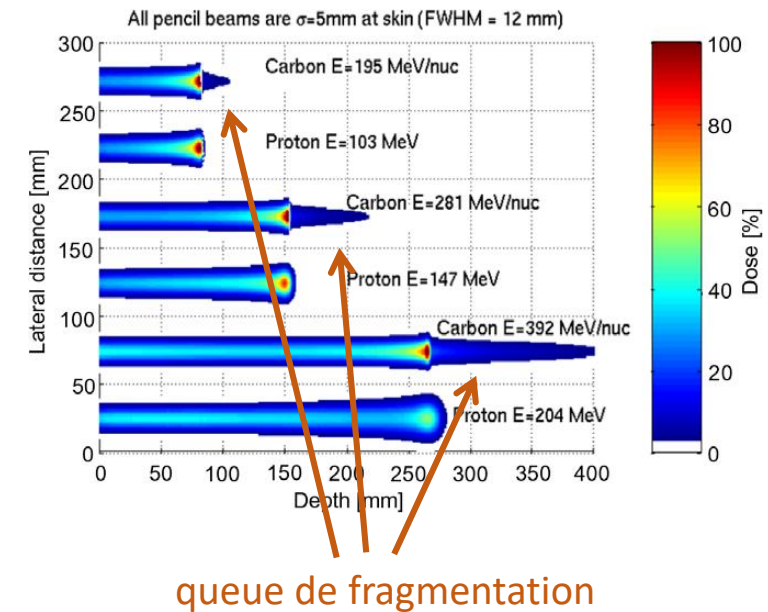
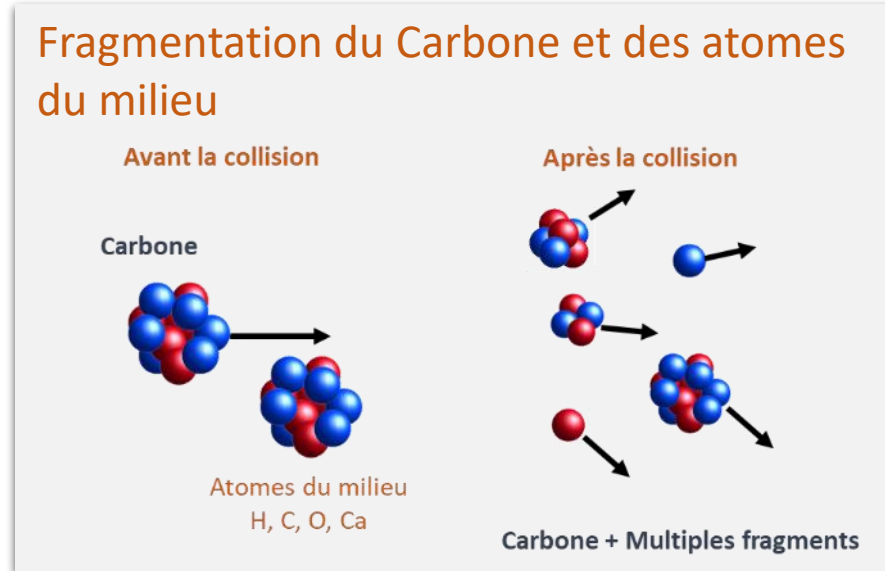
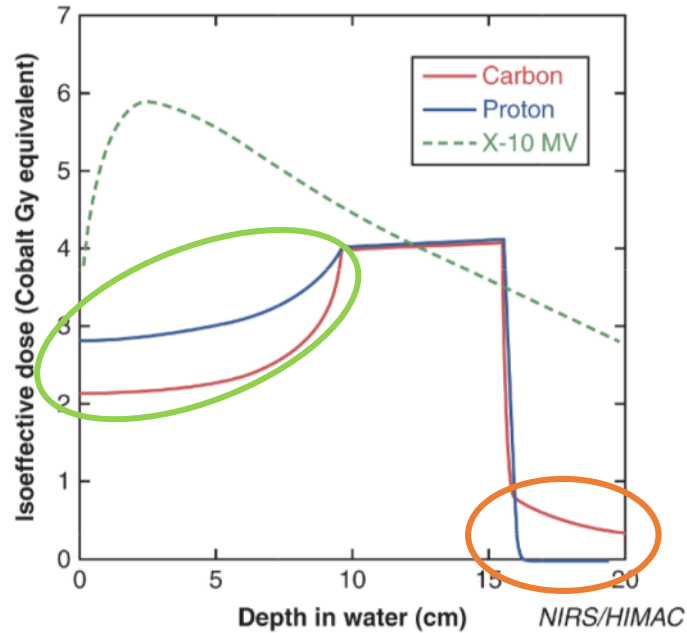


# Stratégies thérapeutiques

Hadronthérapie

# Hadronthérapie par ions Carbone

## Hadronthérapie (ions lourds) – Conformation de la dose



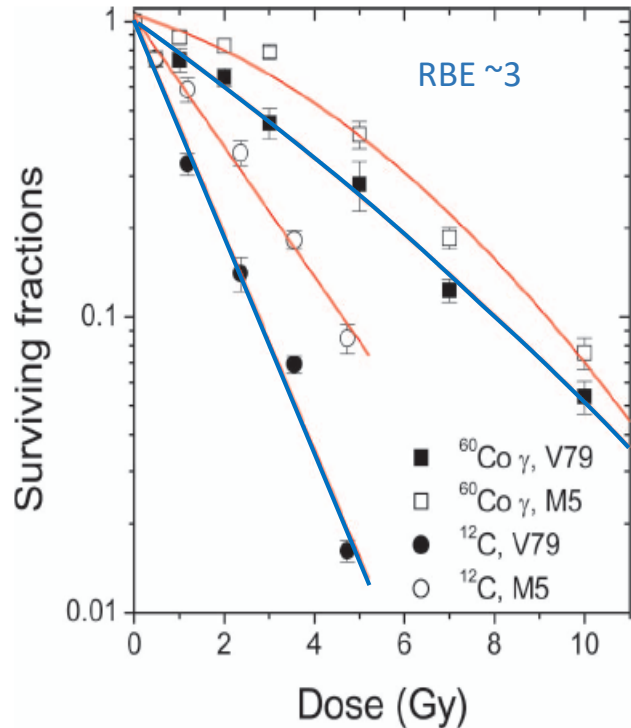
Amélioration de la conformation limitée

➔ Conséquences sur le dépôt de dose et l'effet biologique

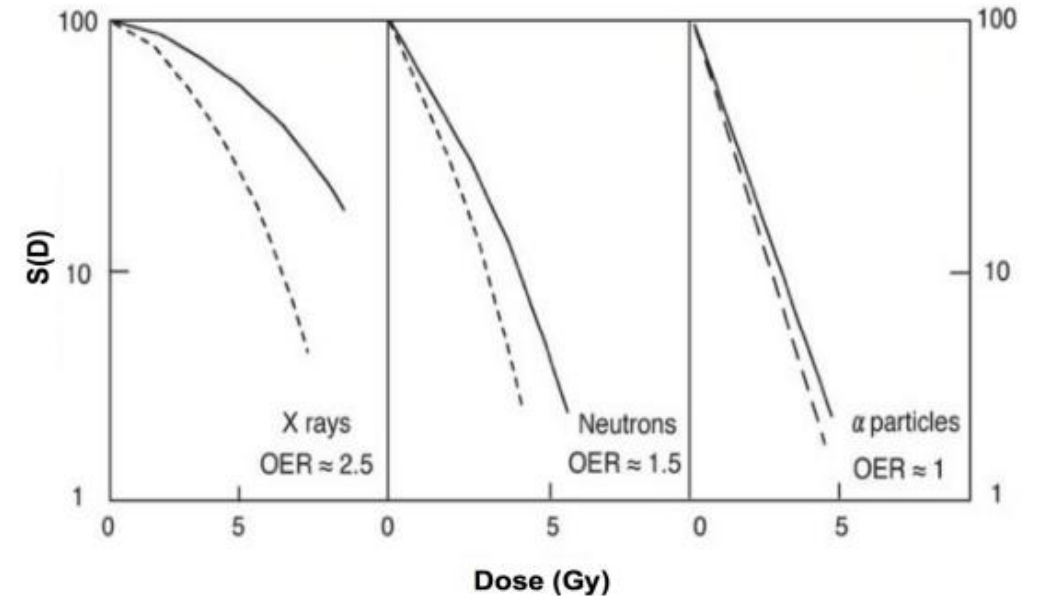
➔ Expériences de fragmentation au GANIL (carbone sur ≠ cibles)

# Hadronthérapie par ions Carbone

Hadronthérapie (ions lourds) – Avantage biologique



Ligne Haute Énergie IRABAT :  
passeur d'échantillon robotisé



Tumeurs hypoxiques / radiorésistantes

Dépend du rayonnement, de l'énergie, du type de cellule



Expériences de radiobiologie au GANIL et autre

# Modalités innovantes en radiothérapie

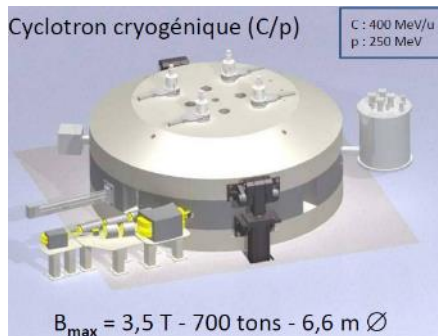
## *La recherche en radiothérapie à Caen*

### Supraconducting Cyclotron C400

$^{12}\text{C}$  at 400 MeV/u

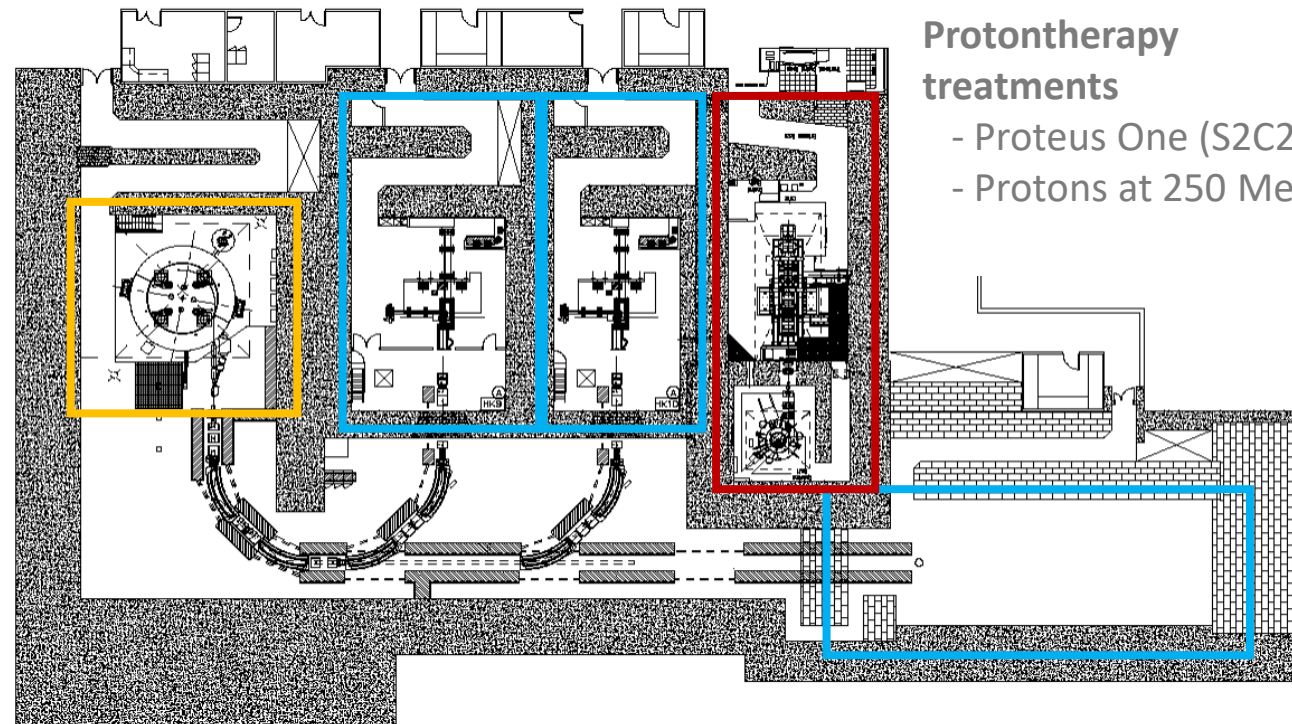
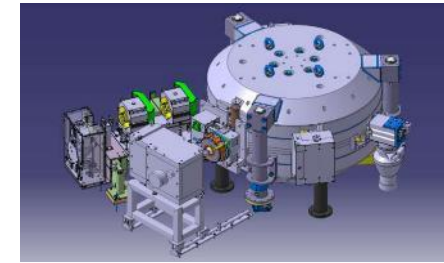
Protons at 250 MeV

All light nuclei with  $A/Z=2$



### Research in carbon-therapy

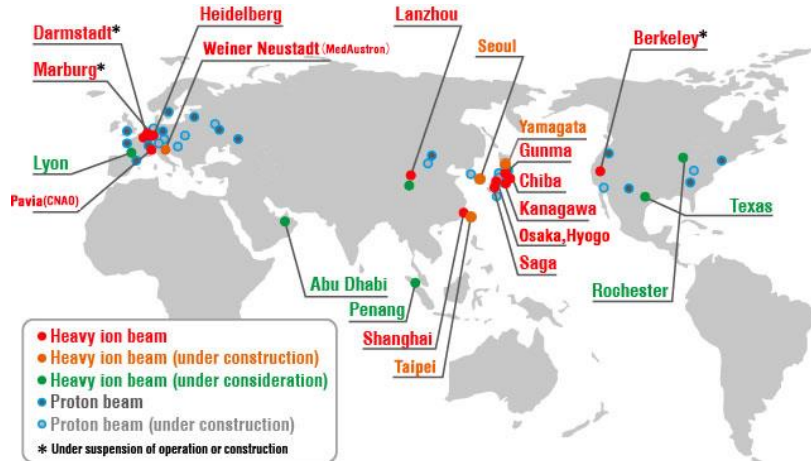
- Physics
- Biology
- Clinic



# Hadronthérapie par ions Carbone

## *Développement de l'hadronthérapie dans le monde*

- Coût très élevé (mais comme de nombreux nouveaux traitements)



## Applications cliniques

- Hypofractionnement  
Poumons, foie...
- Tumeurs radiorésistantes  
Sarcome, adénocarcinome...

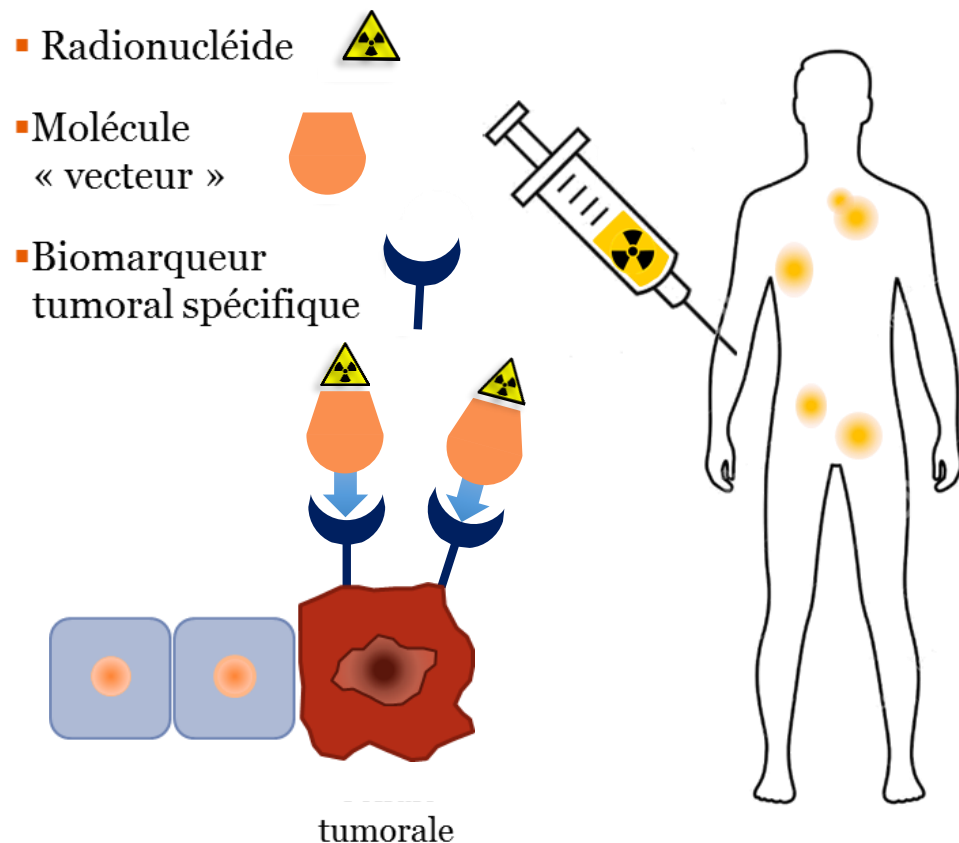
- Développement C400 compact  $\Rightarrow$  faire baisser les coûts de construction/installation
- De nombreuses études encore nécessaires dans de nombreux domaines

# Stratégies thérapeutiques

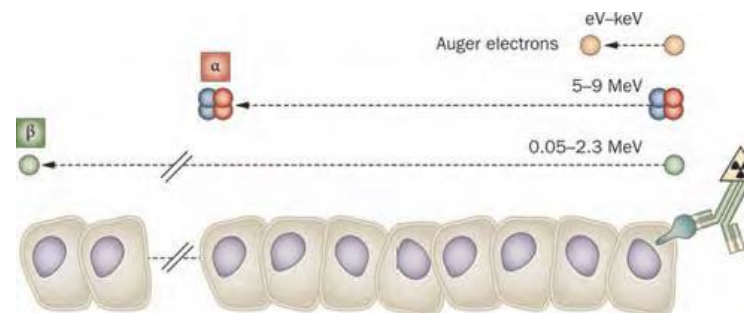
Radiothérapie Vectorisée par Emetteurs Alpha



# Radiothérapie interne vectorisée (RIV)



Pas n'importe quel isotope  
→ Période de demi-vie adaptée  
→ Différentes particules émises



Schematic representation of Auger,  $\alpha$ - and  $\beta$ -particles range in tissue, at the cellular scale. Source: Pouget et al. 2011.

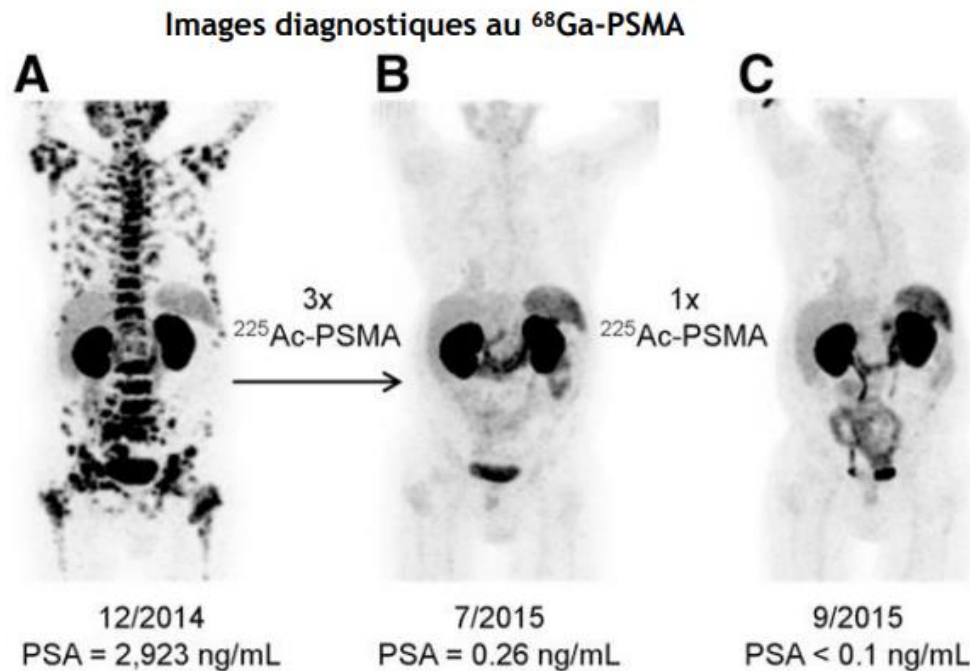
Nécessite la connaissance de la biologie de la tumeur

Permet de traiter des tumeurs (métastases) disséminées dans tout l'organisme  
⇒ Besoin de nouveaux isotopes / radiopharmaceutiques

# RIV alpha

## *De nouveaux traitements très prometteurs*

Radiothérapie Interne Vectorisée à l' $^{225}\text{Ac}$ -PSMA (Prostate-specific membrane antigen)



Kratochwil, J Nucl Med, 2016



Intérêt ++  
Développement de  
nouveaux traitements

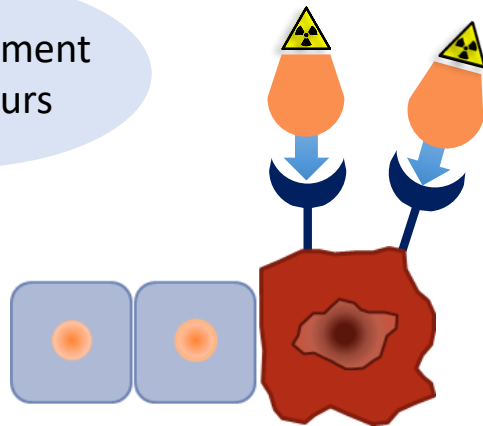
# RIV alpha

## *Développement de nouveaux radiopharmaceutiques*

Production des radio-isotopes

Radiomarquage

Développement de vecteurs

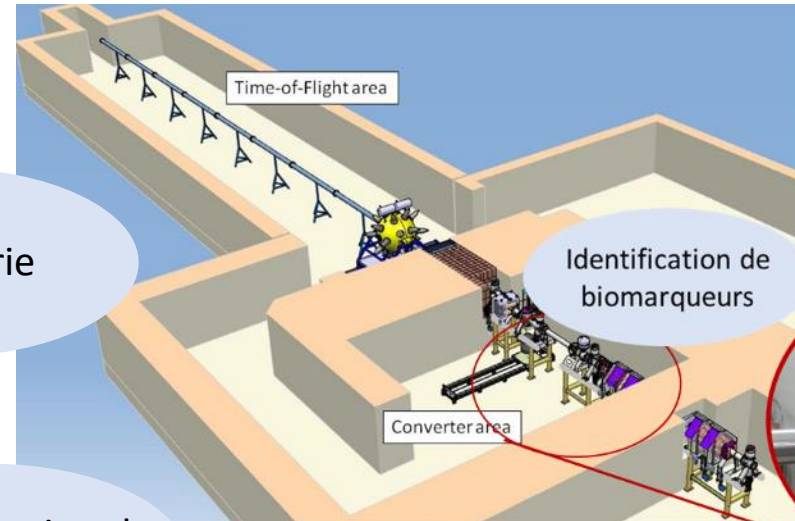


Dosimétrie

Compréhension de La radiobiologie

Protocoles cliniques

Identification de biomarqueurs



Radionucléide	Cible	Faisceau
$^{211}\text{At}$	$^{209}\text{Bi}$	$\alpha$
$^{213}\text{Bi}$	$^{232}\text{Th}$	$\alpha$

Production des radio-isotopes – GANIL/Spiral2

Conclusion

# Conclusion

- Le cancer est une problématique de santé majeure
- La radiothérapie joue un rôle majeur dans les traitements, seule ou en associant
- Utilisation de faisceaux de rayonnements ionisant
- Les traitements ont énormément progressé en deux décénies
- Nouveaux traitements
  - Trouver des solutions aux cancers à mauvais pronostic
  - Améliorer la qualité de vie des patient
- Recherche ++ à Caen – 3 exemples
- Evidemment non exhaustif