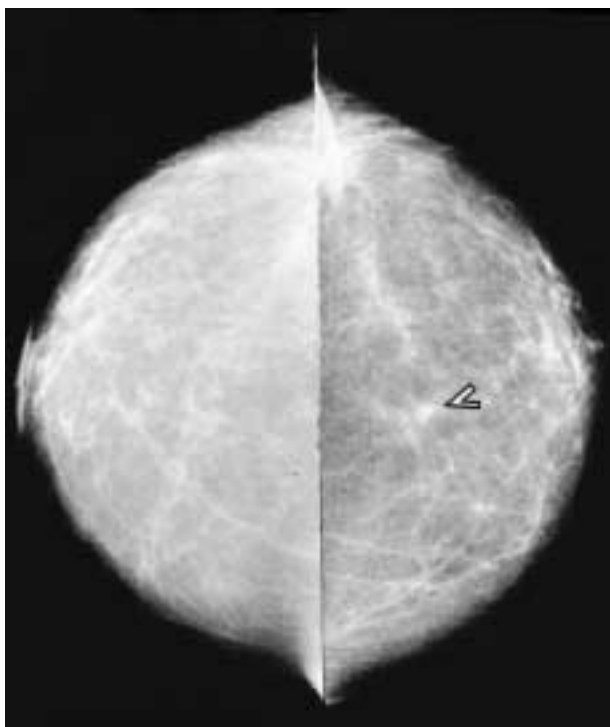


algorithmes différent de ceux qui sont détectés par la vision humaine. L'ordinateur complète ainsi l'œil du radiologue.

En cancérologie, les nouvelles techniques ont surtout été utilisées pour la détection et la caractérisation d'anomalies sur les radiographies pulmonaires et sur les mammographies. Les méthodes fondées sur le diagnostic assisté par ordinateur attirent l'attention des radiologues sur des régions suspectes, et préviennent ainsi les erreurs par omission.

Bien que la mammographie demeure la meilleure méthode de dépistage du cancer du sein, certaines tumeurs restent difficiles à déceler. Entre 10 et 30 pour cent des femmes qui ont un cancer du sein ont eu des mammographies où aucune anomalie n'apparaissait, soit que les lésions étaient difficilement repérables, soit que la qualité des images était insuffisante. Souvent aussi, la fatigue et la routine sont sources d'erreurs. C'est compréhensible, car l'interprétation de mammographies est une procédure répétitive, qui requiert une attention constante : sur 1 000 mammographies, cinq seulement présenteront des lésions cancéreuses. Lorsque deux radiologues analysent les mêmes clichés, le taux de dépistage peut augmenter de 15 pour cent. Ainsi l'évaluation des mammographies se prête bien à une analyse informatique qui allégerait le travail des radiologues. Un poste de travail équipé de programmes d'intelligence artificielle pourrait être utilisé pour une seconde lecture (comme un vérificateur d'orthographe d'un programme de traitement de texte), laissant l'appréciation finale au radiologue.

À l'Université de Chicago, nous avons mis au point un poste de travail qui exécute plusieurs algorithmes d'affichage et d'analyse des images. Nous avons testé les logiciels de dépistage sur des mammographies qui avaient déjà été examinées manuellement : le logiciel a détecté 90 pour cent des lésions, ne signalant que deux faux positifs par mammo-



3. CETTE MAMMOGRAPHIE montre les seins droit et gauche d'une femme à qui on a ultérieurement diagnostiqué un cancer. Un examen de ces clichés par un logiciel d'aide au diagnostic a indiqué une lésion (flèche) que le radiologue n'avait pas décelé initialement. Les programmes d'analyse d'images augmenteront l'efficacité des examens mammographiques.

graphie, en moyenne (les faux positifs sont des zones que le logiciel juge suspectes, mais où l'analyse approfondie ne trouve pas de tumeur ; les internes en radiologie décèlent, en moyenne, plusieurs faux positifs par image) ; il a également signalé 85 pour cent des calcifications, souvent associées à des tumeurs comme le cancer du sein, nommé cancer canalaire *in situ* ; il ne trouvait, en moyenne, que 0,6 faux positif par image, en analysant ces zones que les radiologues manquent souvent.

Nous avons également testé notre logiciel sur des mammographies qui avaient été jugées non tumorales, mais où l'on avait trouvé une tumeur, *a posteriori*, lorsque les patientes étaient revenues avec une tumeur palpable. Le programme a détecté la moitié de ces lésions, ne produisant en moyenne que deux faux positifs par image. Si ce logiciel avait été opérationnel quand ces mammographies avaient été analysées pour la première fois, il aurait aidé les radiologues à repérer la moitié des cancers qu'ils avaient initialement laissé passer, ce qui aurait augmenté les chances de guérison.

Depuis novembre 1994, notre poste de travail analyse des mammographies de contrôle systématiques. Pour chaque examen, un scanner numérise les images de chaque sein (voir la figure 3), et le logiciel diminue l'intensité des structures du fond de l'image, accentuant d'autres structures telles celles des régions calcifiées, qui peuvent être importantes dans le diagnostic. Les logiciels de reconnaissance de forme classent les différentes régions de l'image en fonction de leur forme et de leur contraste. Les zones cellulaires bordées de fins prolongements, par exemple, indiquent la présence d'une tumeur. Des analyses plus poussées utilisent un logiciel d'intelligence artificielle du type «réseau de neurones» appliqué à des ensembles d'images normales et cancéreuses. Ce logiciel permet de choisir dans la liste des régions suspectes et réduit ainsi la détection de faux positifs.

L'utilisation des nouvelles méthodes d'imagerie et de diagnostic assisté par ordinateur se généralise, mais il s'écoulera encore une dizaine d'années avant que l'impact de ces techniques ne soit réellement perceptible.

Maryellen GIGER et Charles PELIZZARI sont, respectivement, professeurs de radiologie et d'oncologie cellulaire à l'Université de Chicago.

3D Imaging in Medicine, sous la direction de K.-H. Höhne et al., Springer-Verlag, 1990.

3D Imaging in Medicine, sous la direction de Jayaram K. Udupa et Gabor T. Herman, CRC Press, 1991.

C.J. VYBORNÝ et M.L. GIGER, *Computer Vision and Artificial Intelligence in Mammography*, in *American Journal of Roentgenology*, vol. 162, n° 3, pp. 699-708, mars 1994.

M.L. GIGER et H. MACMAHON, *Image Processing and Computer-Aided Diagnosis*, in *Radiologic Clinics of North America*, sous la direction de R.A. Greenes et R. Bauman, à paraître.

Les progrès des traitements actuels contre le cancer

SAMUEL HELLMAN • EVERETT VOKES

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie guérissent de nombreux cancers. Les méthodes futures seront encore plus efficaces.

On pense trop souvent qu'un cancer n'est jamais totalement guéri. Ce n'est pas exact : la grande majorité des patients atteints d'un cancer de la peau et la moitié des personnes traitées pour un cancer interne sont totalement débarrassées de leur maladie. Il n'empêche, les thérapies classiques restent insuffisantes : les traitements des cancers internes échouent trop souvent et les effets secondaires sont si gênants qu'ils compromettent les bienfaits du traitement. Cette triste réalité incite les médecins à la pru-

dence : ils indiquent aux malades des probabilités de survie fondées sur des statistiques plus souvent qu'ils ne promettent une guérison.

La situation devrait être meilleure : les traitements contre le cancer devraient être aussi efficaces que les antibiotiques contre les maladies infectieuses. Les traitements anticancéreux souhaités seraient sûrs, efficaces et ciblés ; ils ne devraient détruire que les cellules cancéreuses et n'entraîner ainsi que peu d'effets secondaires. Et surtout, les traitements

devraient permettre aux patients de recouvrer la santé. On connaît aujourd'hui les caractéristiques du remède idéal et la voie pour y parvenir, mais pour réaliser ce projet ambitieux, il faudra approfondir les mécanismes qui induisent les différents cancers.

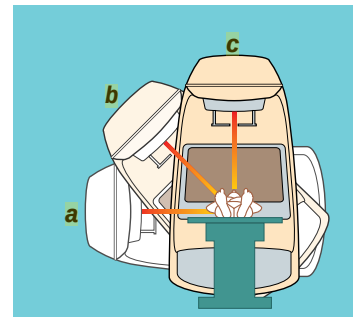
Les traitements actuels contre le cancer

Le cancer n'est pas une maladie unique : il englobe un grand ensemble de troubles variés qui ont en com-



La radiothérapie

LES ACCÉLÉRATEURS linéaires utilisés en médecine produisent d'intenses faisceaux de rayons X. Les appareils modernes sont relativement compacts et peuvent être manœuvrés aisément autour du patient.



LA ROTATION de l'accélérateur linéaire autour du patient permet aux faisceaux d'irradier la tumeur selon différents angles. Les différentes inclinaisons du faisceau concentrent les rayons X sur la tumeur et, par conséquent, endommagent moins le tissu sain.

mun quelques caractéristiques clés. Les trois points communs des cancers engendrent les effets les plus délétères. La caractéristique fondamentale des tissus cancéreux est la prolifération indéfinie des cellules tumorales. Cette prolifération explique les symptômes de la maladie qui résultent de l'invasion des tissus sains par la tumeur. Enfin, le cancer a tendance à disséminer dans le corps. Les cellules cancéreuses détachées de la tumeur initiale voyagent dans le système circulatoire et établissent des colonies dans différentes parties de l'organisme : c'est la dissémination métastatique. En majorité, les traitements anticancéreux actuels combattent la croissance incontrôlée, l'invasion des tissus et la formation de métastases.

La première thérapie utilisée contre le cancer est la chirurgie. L'exérèse chirurgicale de la tumeur est à la fois rapide et efficace, et constitue la majorité des thérapies. La chirurgie est aussi la seule méthode qui assure qu'une tumeur a été entièrement excisée, car un pathologiste peut examiner le prélèvement (qui englobe une couche de cellules saines entourant les cellules cancéreuses). Malheureusement, la chirurgie n'est pas une arme absolue. L'élimination chirurgicale de la masse

tumorale ne garantit pas l'élimination des extensions microscopiques si souvent associées au cancer. Pour exciser la totalité des tissus atteints, le chirurgien doit éliminer du tissu sain, ce qui perturbe le fonctionnement des organes ; dans les cas graves, l'organe tout entier est prélevé, avec les inconvénients esthétiques et fonctionnels que l'on connaît.

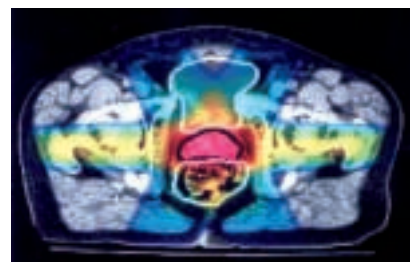
Quelquefois, le cancer pénètre dans des structures vitales qui ne peuvent être éliminées par la chirurgie. Même quand la chirurgie est possible, les grandes opérations traumatisent les patients. Enfin, la chirurgie ne peut traiter le cancer qui a émis des métastases dans l'ensemble du corps.

La radiothérapie est préférable à la chirurgie dans de nombreux cas. Par cette méthode, des rayons X et γ (émis par une source externe ou parfois par de petites sources radioactives implantées) irradient la tumeur. La radiothérapie agit soit en créant des lésions suffisantes pour tuer directement les cellules, soit en induisant le suicide de la cellule, par un mécanisme dénommé apoptose, commun à toutes les cellules des mammifères. L'apoptose est très importante dans le développement embryonnaire des mammifères. Ainsi, des structures

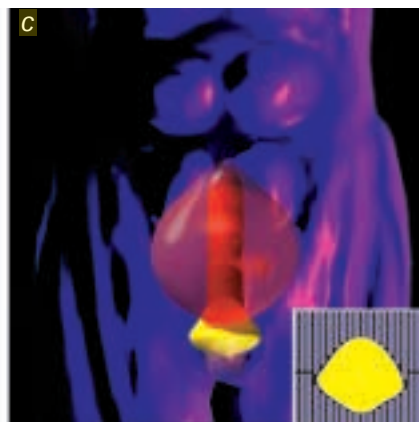
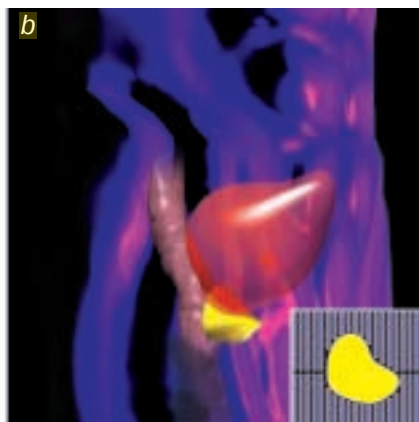
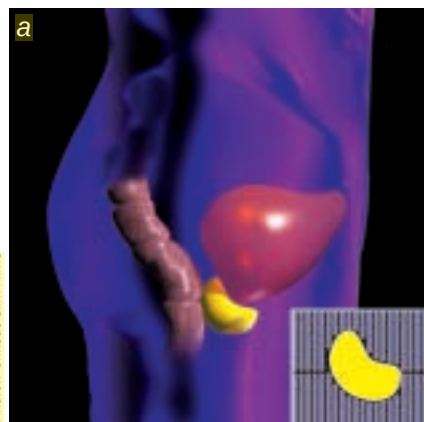
comme les branchies se forment, puis disparaissent, car, chez les mammifères, ces cellules sont programmées pour disparaître. Les tissus sains résistent et récupèrent mieux que les cellules cancéreuses, et la radiothérapie préserve ainsi les organes qui entourent les cellules tumorales. Le cancer est soigné sans que les fonctions vitales du malade soient atteintes. La radiothérapie est efficace contre les cancers du col de l'utérus, du sein, de la prostate et contre la maladie de Hodgkin. La technique est également très importante pour traiter le cancer du larynx, qui peut être guéri sans que le patient perde sa capacité de parler.

La radiothérapie a d'autres avantages par rapport à l'élimination chirurgicale de la tumeur. Par exemple, les rayonnements détruisent les extensions microscopiques du tissu cancéreux autour de la tumeur que le scalpel aurait manquées. La radiothérapie est une option plus sûre pour les personnes âgées ou fragiles, qui se rétabliraient difficilement après un acte chirurgical. Les patients traités par radiothérapie suivent normalement une séance par jour pendant cinq à huit semaines sans hospitalisation. Malgré ces nombreuses qualités intéressantes, la radiothérapie a ses limites : comme

DANS UNE NOUVELLE TECHNIQUE radiothérapeutique, la forme et la direction du faisceau des rayons X varient constamment. Ainsi, dans le traitement du cancer de la prostate, la forme du faisceau varie pour suivre la forme de l'organe (*en jaune*). Le faisceau est dirigé soit d'un côté, soit de l'autre (*a*), selon un angle oblique (*b*), ou par-devant (*c*). Les organes voisins et sensibles, tels le colon (*en rose*) et la vessie (*en orange*), sont alors épargnés. Certains appareils sculptent le faisceau : un dispositif commandé par ordinateur modifie la section du faisceau (*vignettes en bas*) en déplaçant des languettes métalliques. Le but est d'envoyer le maximum de rayonnements (*zone en rouge, à droite*) là où la cible apparaît par un balayage tomographique (*contours noirs, à droite*).



Samuel Hellman



Andrew Christie Slim Films

la chirurgie, elle n'éradique pas toutes les cellules cancéreuses. La radiothérapie ne peut traiter toutes les métastases disséminées, qui se transformeront finalement en tumeurs (l'exposition du corps entier aux rayons, qui tueraient toutes les cellules cancéreuses dispersées, détruirait les fragiles tissus vitaux).

Dans ces cas, le malade doit subir une chimiothérapie, une administration systématique de drogues anticancéreuses qui transitent dans tout le corps par la circulation sanguine. Les agents anticancéreux actuellement utilisés sont nombreux et variés, et des substances nouvelles sont constamment sélectionnées et testées. Les drogues cytotoxiques agissent sur les cellules humaines comme les antibiotiques sur les bactéries : elles empêchent la réplication de l'ADN, donc la reproduction des cellules. Dans

quelques cas, les drogues anticancéreuses, comme la radiothérapie, semblent déclencher l'apoptose des cellules cancéreuses.

Les premiers médicaments chimiothérapeutiques, mis au point dans les années 1940, étaient peu efficaces. Durant les années 1960, les médecins ont découvert que la chimiothérapie pouvait guérir certains cancers quand plusieurs principes actifs agissaient simultanément. Aujourd'hui, la combinaison de médicaments cytotoxiques traitent efficacement des maladies malignes, les leucémies, les lymphomes, le cancer des testicules. De telles guérisons sont particulièrement significatives, car ces cancers frappent fréquemment les jeunes, qui ont ainsi plus de chances d'augmenter leur durée de vie, que les malades plus âgés. Malheureusement, la chimiothérapie seule ne guérit pas encore la

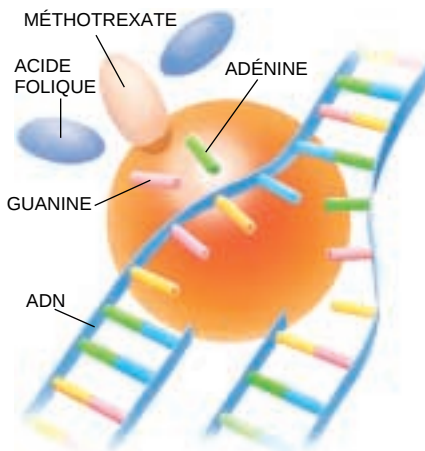
majorité des cancers courants (cancer du sein, du poumon, colorectal, du cerveau et de la prostate). Dans ces conditions, la chimiothérapie n'est qu'une composante d'un programme complet de soins incluant la chirurgie et la radiothérapie.

Les traitements actuels par chimiothérapie échouent souvent parce qu'ils tuent de nombreuses cellules saines, entraînant d'importants effets secondaires qui limitent les doses administrables. La destruction des cellules à croissance rapide de la moelle osseuse entraîne, par exemple, l'anémie, l'incapacité de lutter contre les infections et une tendance aux hémorragies internes : le patient ne produit pas assez de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (ces dernières participent à la coagulation). Les autres effets secondaires de la chimiothérapie sont les diarrhées, les nausées, les

Les médicaments utilisés en chimiothérapie

LES ANTIMÉTABOLITES

Certains agents anticancéreux «trompent» la cellule vivante : ils se substituent à des produits indispensables à la cellule. Celle-ci, privée de ces substances, est inopérante. L'exemple principal est une substance active (méthotrexate) qui est un analogue chimique d'un substrat, l'acide folique. Celle-ci se lie à une enzyme (*sphère orange*) qui agit au cours de la conversion de l'acide folique en guanine et en adénine, deux éléments constitutifs de l'ADN. Les cellules, incapables de synthétiser l'ADN, ne peuvent plus se reproduire.



LES INHIBITEURS DE LA TOPOISOMÉRASE

Lors de la réplication du matériel génétique de la cellule, la double hélice de l'ADN se sépare en deux brins. Cette séparation est accomplie par une enzyme spécifique, la topoisomérase (*sphère orange*), qui coupe d'abord un brin, passe l'autre brin à travers la coupure, puis relie les deux extrémités coupées. Les agents, qui inhibent la capacité de la topoisomérase à relier les deux bouts coupés des brins de l'ADN, tuent la cellule, car les brins libérés perturbent mortellement son fonctionnement.



LES AGENTS ALKYLANTS

Certains composés (*sphères orange*) se lient chimiquement aux bases de l'ADN et introduisent des défauts dans la structure normale de la double hélice. Ces perturbations de l'ordonnement des bases empêchent les liaisons entre (ou dans) les brins de l'ADN. Si la cellule ne dispose pas des mécanismes de réparation de l'ADN, les altérations dues à ces molécules chimiques entraînent le suicide de la cellule.

