

Les fondements de la radiothérapie

Mario ALCOCER



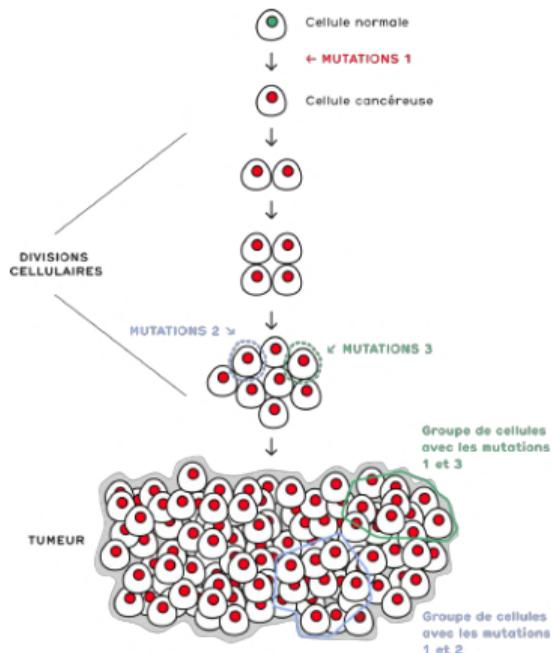
Université Claude Bernard  Lyon 1

Particle Therapy MasterClass

31 mars 2023

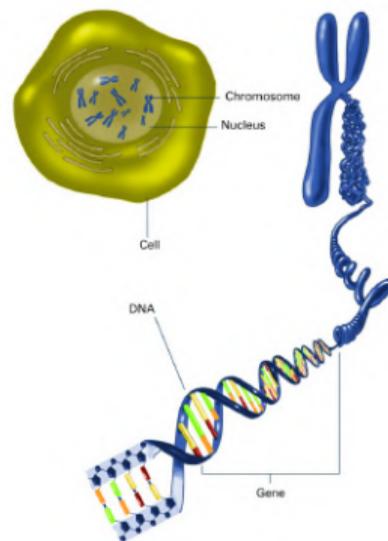
C'est quoi un cancer ?

- **Prolifération anormale de cellules** dans l'organisme



Développement d'un cancer [1]

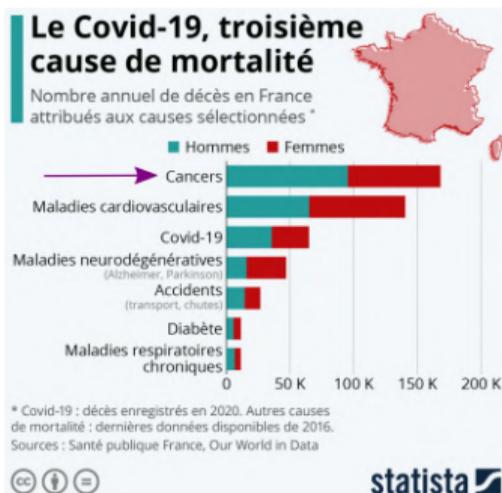
- Apparition liée à des **mutations dans l'ADN**



Empaquetage de l'ADN dans les cellules [2]
et exemples de mutations dans l'ADN [3]

Le cancer en chiffres

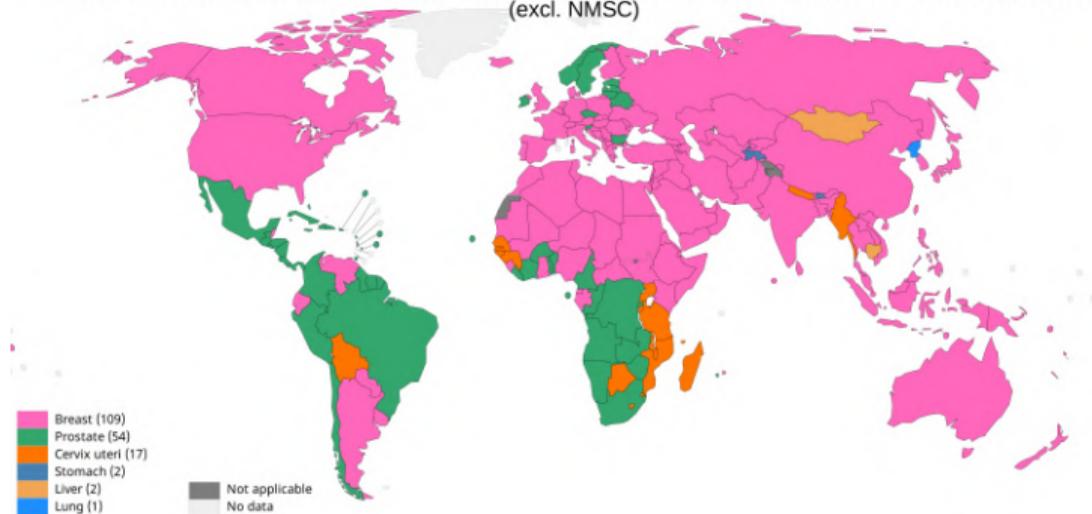
- Plus de 100 types de cancer
- En France, le cancer est la 1^{re} cause de décès chez l'homme et 2^e chez la femme [4]



Principales causes de mortalité en France [5]

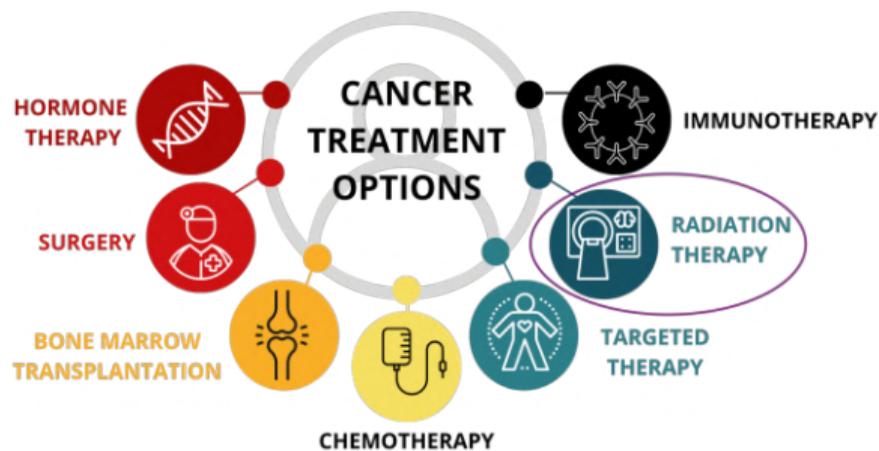
- ~10 millions de décès dus au cancer dans le monde en 2020 [6]

Top cancer per country, estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, both sexes, all ages (excl. NMSC)



Type de cancer le plus fréquent par pays [7]

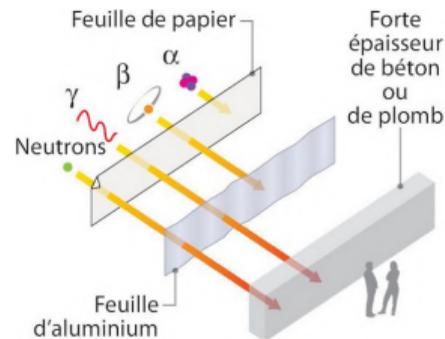
Les traitements contre le cancer



Les différents types de traitements contre le cancer [8]

- Les traitements les plus habituels sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie

- **Radiothérapie (RT)** : Utilisation de **rayonnements ionisants** pour détruire les cellules cancéreuses



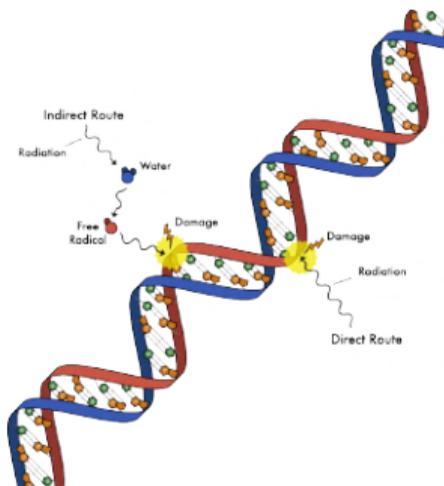
Absorption des rayonnements ionisants par différents écrans [9]

- RT utilisée dans $\sim 50\%$ des traitements

Types	Particules	Fraction (%)	Coût (k€)
« Conventionnelle »	Photons (rayons γ)	95	5–10
Hadronthérapie	Ions (protons, carbone)	$\sim 5^*$	~ 30

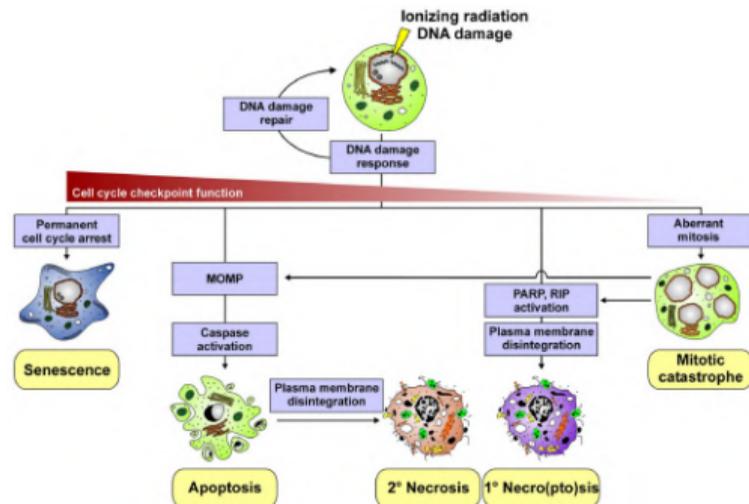
Effets des rayonnements ionisants sur le vivant

- Action directe ou indirecte des rayonnements sur l'ADN
- Induction de cassures simple ou double brin
- Lésions plus ou moins complexes selon type de rayonnement



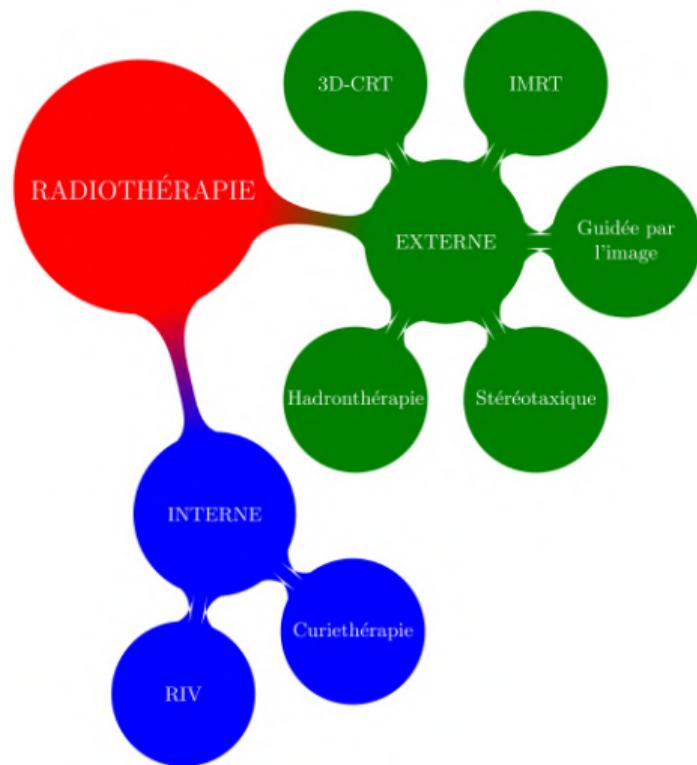
Dommages radio-induits à l'ADN [10]

- Trois possibilités :
 - Réparation
 - Mutation
 - Mort cellulaire



Plusieurs mécanismes de mort cellulaire radio-induits [11]

Les techniques de radiothérapie

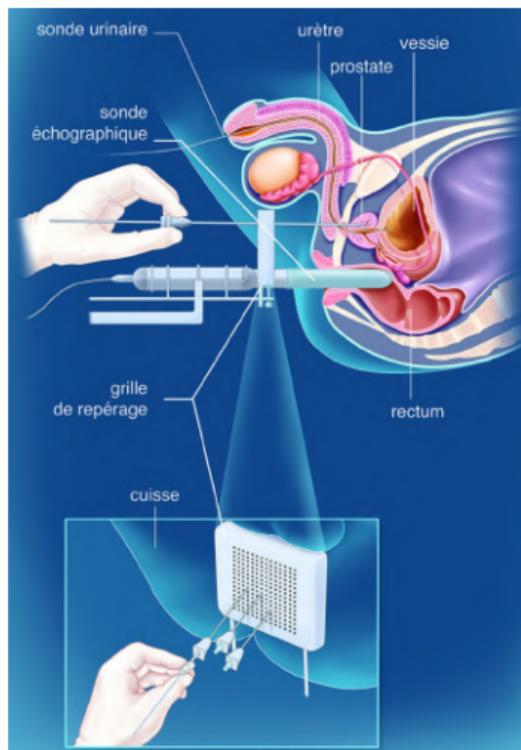


Les différents techniques de radiothérapie

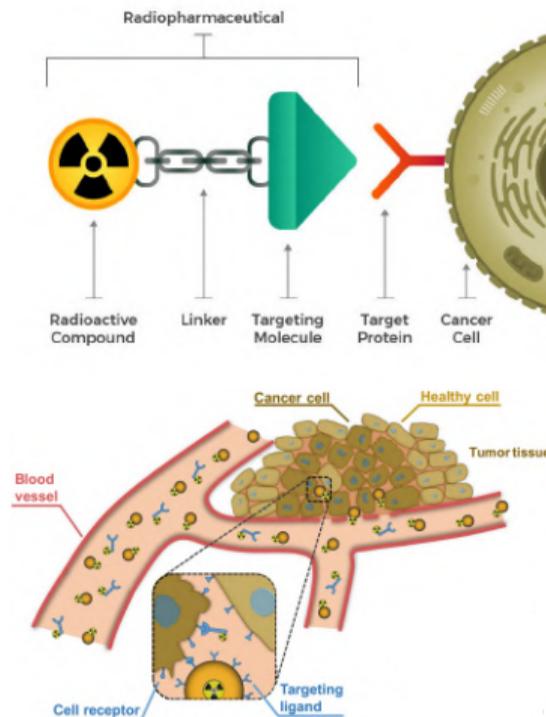


Radiothérapie externe avec un accélérateur linéaire [12]

Les techniques de radiothérapie



Curiethérapie de la prostate [13]



Structure d'un radiopharmaceutique et principe de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) [14, 15]

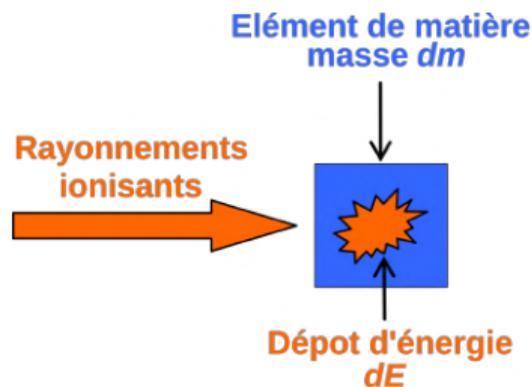
Quelques grandeurs utiles en radiothérapie

Dose absorbée

- Energie moyenne déposée par le rayonnement ionisant par unité de masse :

$$D = \frac{dE}{dm}$$

L'unité est le **gray** : $1 \text{ J/kg} \equiv 1 \text{ Gy}$

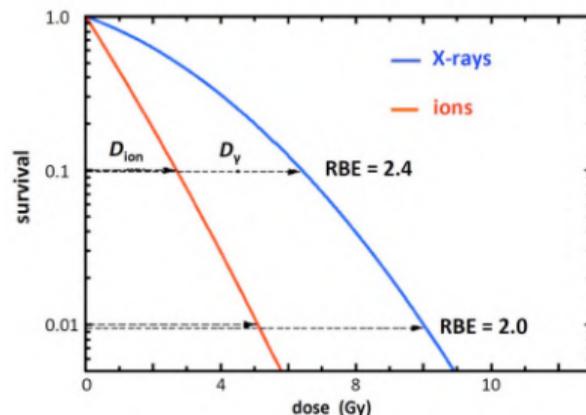


Définition de dose absorbée [16]

Efficacité biologique relative (EBR ou RBE)

- Rapport des doses de deux types de rayonnements, dont un de référence, conduisant au même effet biologique :

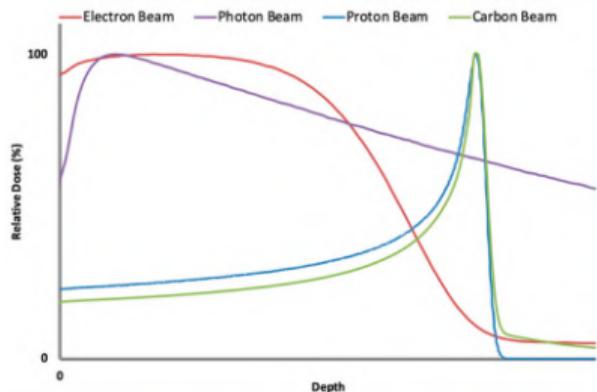
$$EBR = \frac{D_{\text{ref}}}{D}$$



Exemple de deux valeurs d'EBR pour des ions carbone [17]

Radiothérapie conventionnelle vs hadronthérapie

- Un inconvénient de la RT conventionnelle (rayons X) est le dépôt d'énergie importante avant et après la tumeur
- Pour les protons et les ions lourds augmentation prononcée de la dose en fin de parcours : **pic de Bragg**



Distribution de la dose en fonction de la profondeur pour différents types de rayonnements [18]

- En **hadronthérapie** on utilise des ions de plusieurs énergies pour irradier la tumeur de façon uniforme (**pic de Bragg étalé**)

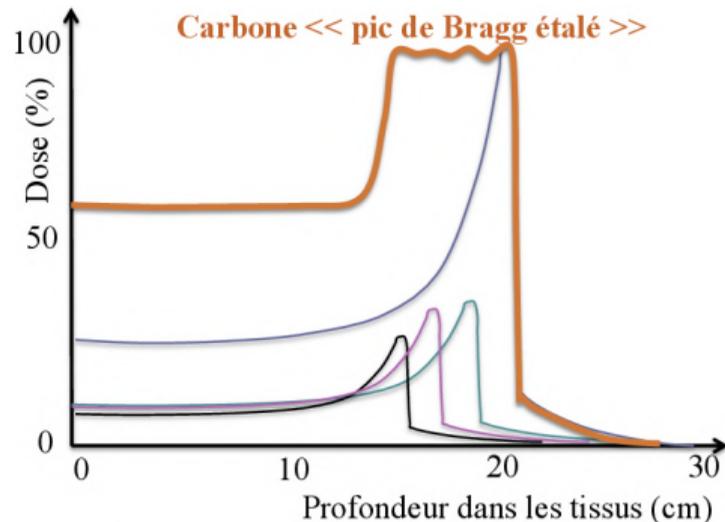
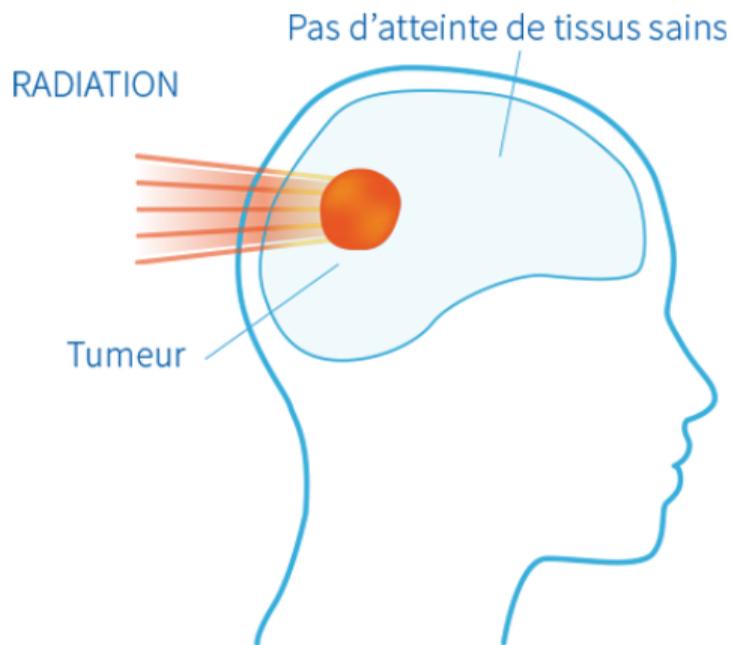
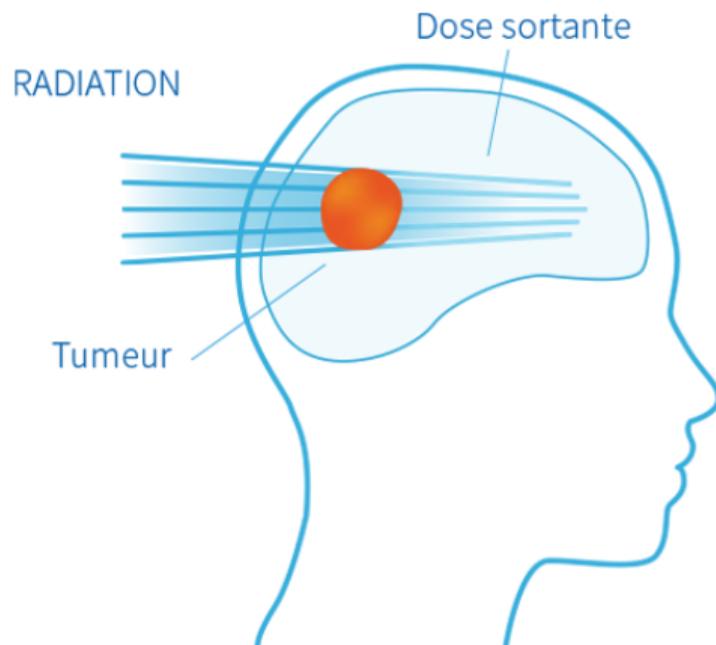


Schéma d'un faisceau d'ions carbone en pic de Bragg étalé avec les contributions de quatre faisceaux mono-énergétiques [19]

Radiothérapie conventionnelle vs hadronthérapie



RADIOTHÉRAPIE PAR PROTONS

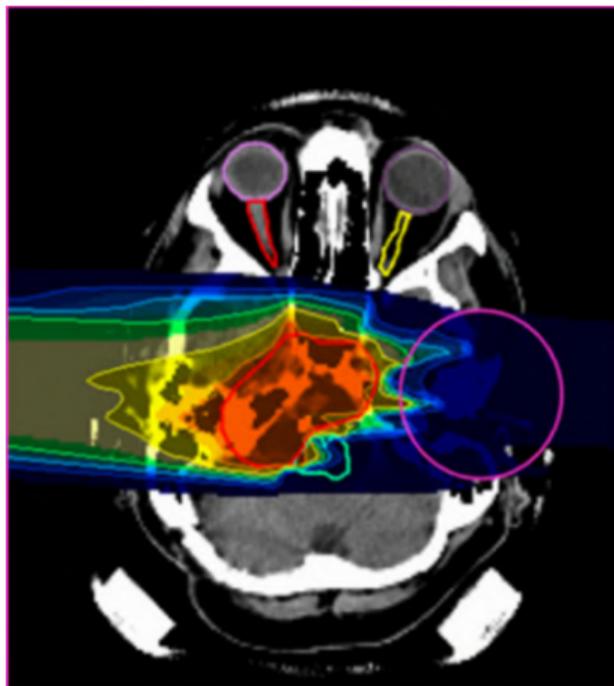


RADIOTHÉRAPIE PAR RAYONS X

Comparaison entre la protonthérapie et la radiothérapie conventionnelle [20]

Effets de la fragmentation nucléaire sur la dose

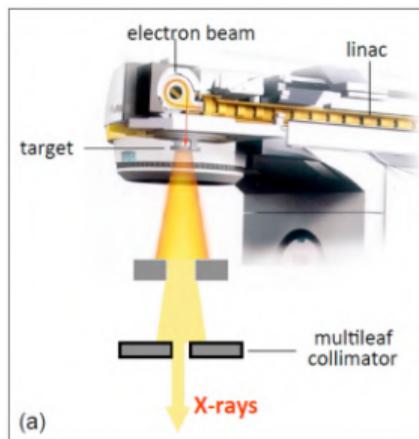
- Lors du passage d'un ion dans la matière, il peut subir des **réactions nucléaires** qui engendrent la **fragmentation** du projectile ou la cible
- Émission de fragments chargés ou non chargés qui contribuent à la dose au delà de la tumeur
- Phénomène plus **important pour les ions lourds** (p. ex. carbone) que pour les protons



Contribution à la dose dans un traitement avec des ions de carbone (région entourée) [21]

Les machines de traitement : l'accélérateur linéaire (LINAC)

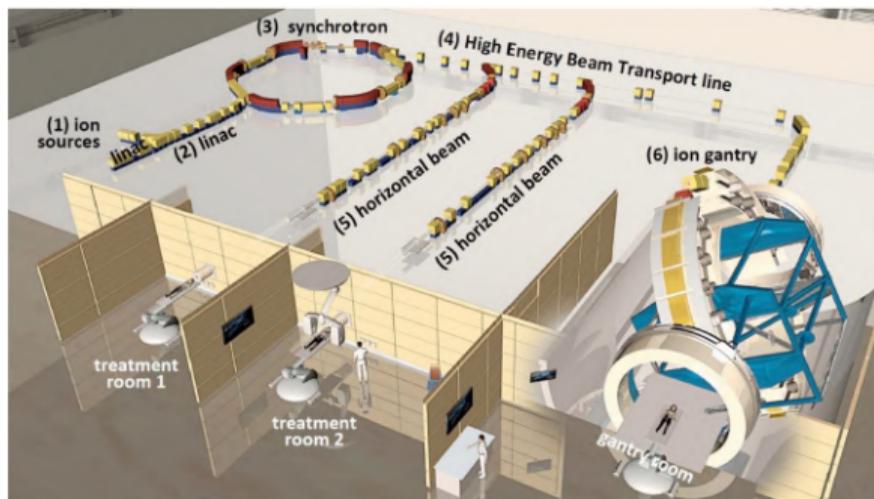
- Radiothérapie conventionnelle
- Électrons accélérés dans un champ électromagnétique et dirigés vers une cible métallique pour produire des rayons X de haute énergie (4-25 MeV)
- Forme du faisceau de rayons X adaptée par des collimateurs multilames
- Modification du point d'entrée des faisceaux avec le bras rotatif isocentrique (gantry) et la table de traitement



Composants principaux d'un accélérateur linéaire (à gauche). Rotation du gantry autour d'un patient (à droite) [17]

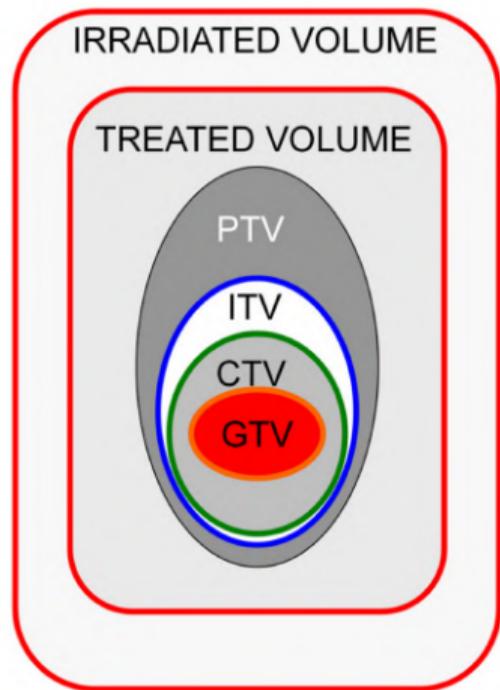
Les accélérateurs pour l'hadronthérapie

- Les accélérateurs d'hadrons pour la RT sont encore rares, beaucoup plus complexes et coûteux que les LINACs
- Exemple : Accélérateur du HIT
- Faisceaux d'ions accélérés à 75% de la vitesse de la lumière par un synchrotron de 65 m de circonférence
- 1 salle de traitement équipée d'un bras isocentrique + 2 salles équipées de faisceaux fixes
- Faisceaux de protons (48-221 MeV) et d'ions carbone (88-440 MeV/u) [22]



Plan de l'accélérateur du Centre de thérapie par les ions de Heidelberg (HIT) [17]

Les volumes-cibles en radiothérapie

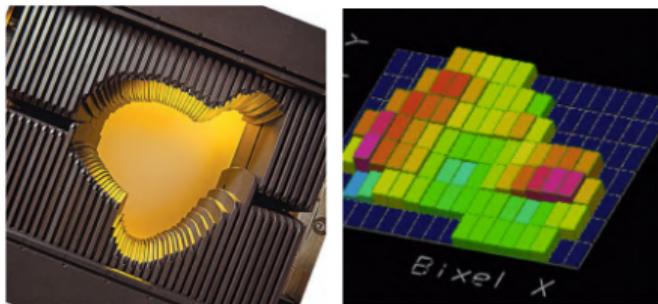


Les différents volumes-cibles en radiothérapie [23]

- **Volume tumoral macroscopique** (Gross Tumor Volume, **GTV**) : Celui qui est palpable ou visible sur l'imagerie
- **Volume-cible clinique** (Clinical Target Volume, **CTV**) : GTV + lésions microscopiques non visibles
- **Volume-cible interne** (Internal Target Volume, **ITV**) : CTV + marge de sécurité pour prendre en compte les mouvements des organes et les variations du CTV pendant le traitement
- **Volume-cible planifié** (Planning Target Volume, **PTV**) : CTV + marge de sécurité pour prendre en compte les incertitudes liées au positionnement du patient et à l'équipement

Radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT)

- La fluence des faisceaux est modulée par un collimateur multilames contrôlé par ordinateur
- Le champ d'irradiation est découpé en petits éléments (**bixels** : « **beam** + **pixel** ») auxquels est associé un poids



Un collimateur multilames [24] (à gauche); profil de fluence d'un faisceau de rayons X modélisé dans un plan [25] (à droite)

- Cette technique permet de traiter des volumes de forme complexe et de délivrer une dose plus élevée à la tumeur tout en réduisant les doses aux **organes à risque (OAR)**

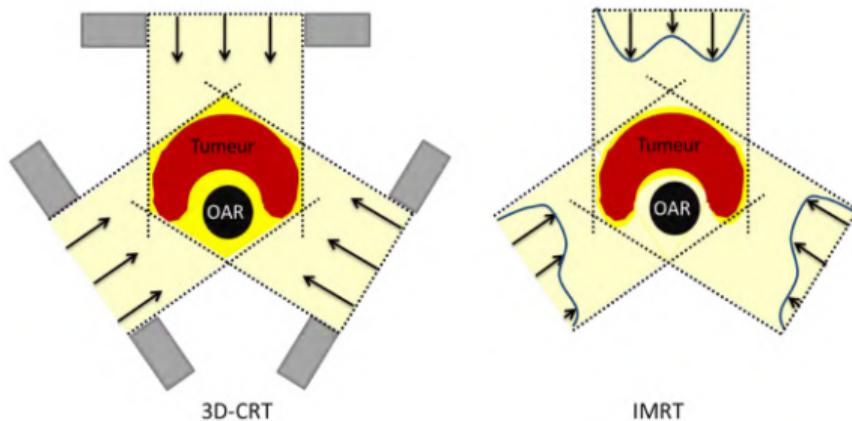


Illustration des effets de la modulation de l'intensité sur la distribution de dose et la protection des OAR [26]

Planification du traitement : directe vs inverse

- **Planification directe**

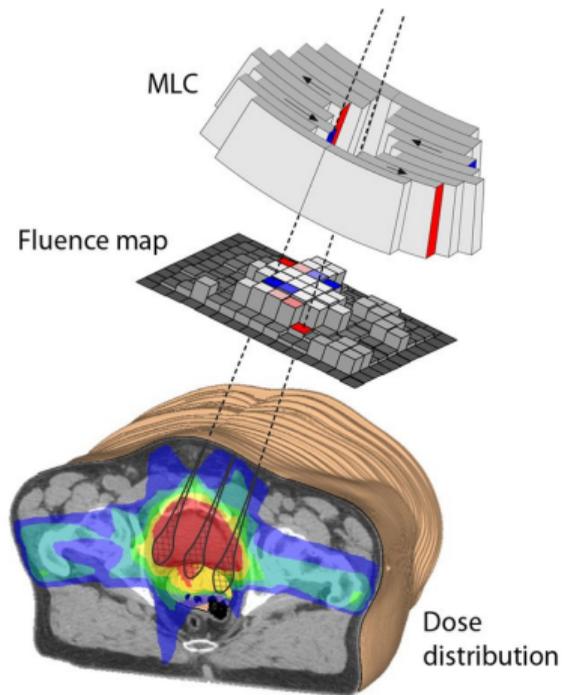
On définit d'abord une balistique et évalue ensuite les conséquences sur les volumes-cibles et OAR. Approche utilisée en **3D-CRT**

- **Planification inverse**

Des contraintes de doses sont définies au préalable :

- Dose min et max au PTV
- Dose max aux OAR
- Relation dose/volume pour les OAR

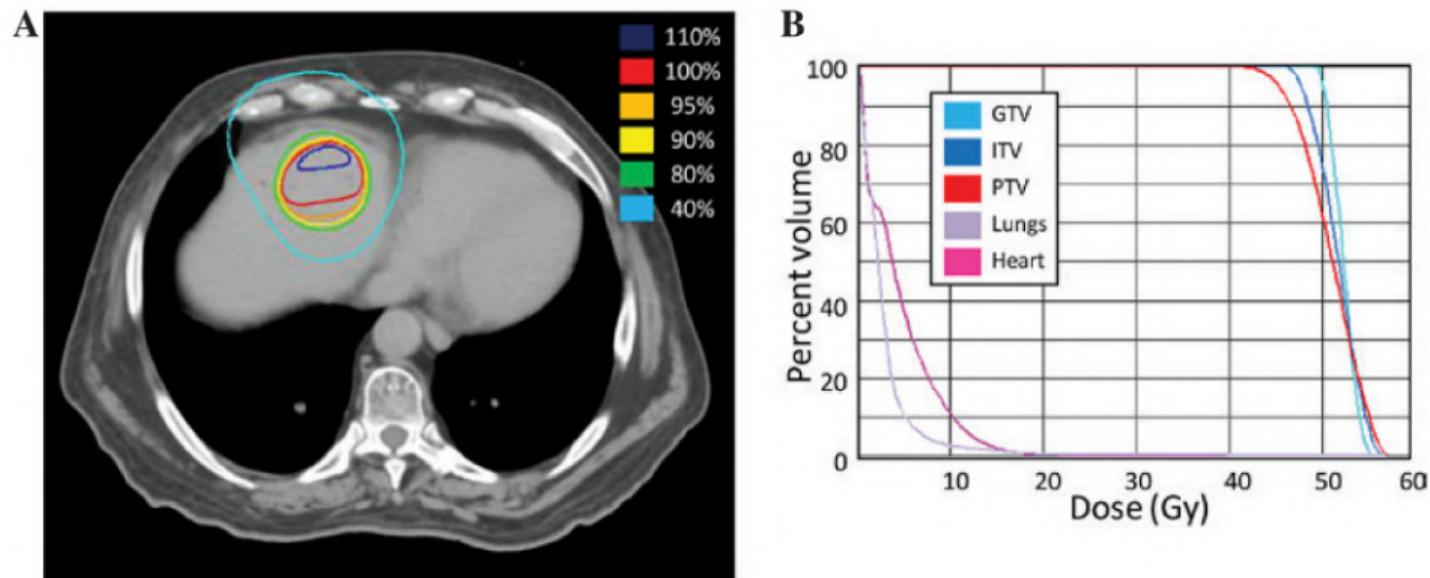
On calcule ensuite la distribution de fluences requise. Approche utilisée en **IMRT**



Principe de planification inverse dans un traitement par modulation d'intensité [27]

Courbes isodoses et histogrammes dose-volume (DVH)

- **Courbe isodose** : Ligne constituée de points qui reçoivent la même dose
- **Histogramme dose-volume (DVH)** : Courbe qui représente le % du volume de l'organe considéré (en ordonnée) qui reçoit une dose au moins égale à la dose lue en abscisse



Exemple d'isodoses (A) et d'un DVH (B) pour une radiothérapie stéréotaxique d'une tumeur du pancréas [28]

Optimisation de la planification de traitement

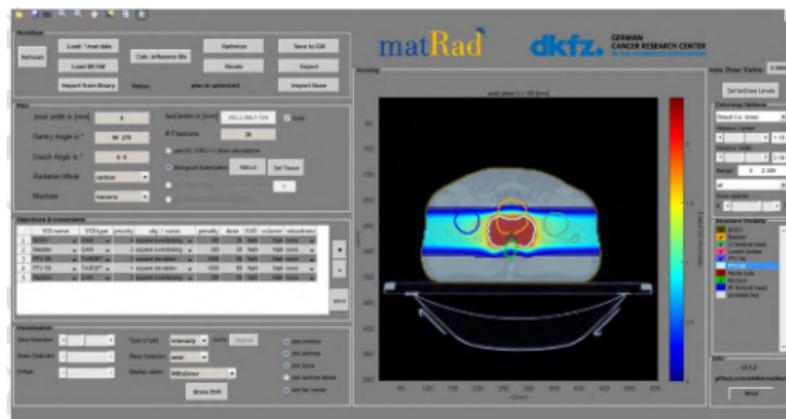
- La planification inverse en IMRT est formulée comme un problème d'optimisation
- Minimisation d'une fonction de « coût » qui représente la déviation entre la dose prescrite et la dose calculée, p. ex. [29] :

$$F_i = \sum_{k=1}^M w(k) [D_p(k) - D_i(k)]^2$$

$$D_i(k) = \sum_{j=1}^N b_i(j) d(j, k)$$

→ Objectif : Retrouver les intensités des bixels $b(j)$ pour avoir F minimale

- Algorithmes itératifs pour optimiser F
- Utilisation de logiciels (systèmes de planification de traitement, TPS) pour les calculs



GUI du logiciel matRad [30]

Conclusions

- La radiothérapie reste l'un des traitements les plus utilisés contre le cancer
- Pour la même valeur de dose absorbée, différents types de rayonnements produisent différents effets biologiques et cliniques
- Comparée à la RT conventionnelle, l'hadronthérapie possède une précision balistique qui permet de réduire la dose aux tissus sains. Son utilisation est encore limitée du fait de son coût élevé
- Les radiothérapeutes et les médecins médicaux utilisent des logiciels (TPS) pour préparer et optimiser les traitements
- L'optimisation des traitements est un processus complexe qui représente un challenge

Références I

- [1] PRECISION MEDICINE, C'est quoi un cancer?, <https://www.precisionmed.ch/cest-quoi-un-cancer/>, Consulté le 31-03-2022.
- [2] NATIONAL INSTITUTE OF GENERAL MEDICAL SCIENCES, Packaging of DNA into the nucleus, <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/genetics.aspx>, Consulté le 31-03-2022.
- [3] THE AMOEBA SISTERS, Gene mutations, <https://www.amoebasisters.com/gifs.html>, Consulté le 31-03-2022.
- [4] SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, Cancers, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>, Consulté le 31-03-2022.
- [5] STATISTA, Les principales causes de mortalité en France, <https://fr.statista.com/infographie/24577/principales-causes-de-mortalite-en-france-cancers-maladies-covid-19/>, Consulté le 01-04-2022.
- [6] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, Cancer, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, Consulté le 01-04-2022.
- [7] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, Cancer Today, <https://gco.iarc.fr/today/home>, Consulté le 01-04-2022.
- [8] EBIS MEDICAL, Cancer treatment options, <https://ebismedical.com/cancer-treatments/>, Consulté le 31-03-2022.
- [9] B. ÉDUCATION, La protection contre les rayonnements ionisants, https://manuelnumeriquemax.belin.education/physique_chimie-terminale/topics/pc-tle-c06-139-a_la-protection-contre-les-rayonnements-ionisants, Consulté le 04-04-2022.
- [10] RAISING INTEREST IN THE SCIENCE EDUCATION (RISE). DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER, Radiation damages DNA, <https://sites.duke.edu/missiontomars/the-mission/cancer/what-is-cancer/>, Consulté le 04-04-2022.

- [11] K. LAUBER, A. ERNST, M. ORTH et al., *Front Oncol* **2012**, 2, DOI [10.3389/fonc.2012.00116](https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00116).
- [12] JAKEMBRADFORD, Radiation therapy for Hodgkin's Lymphoma in a Versa HD, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Radiation_therapy_for_cancer.jpg, Consulté le 04-04-2022.
- [13] INSTITUT NATIONAL DU CANCER, Cancer de la prostate : curiethérapie, quel déroulement ?, <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Curietherapie/Quel-deroulement>, Consulté le 04-04-2022.
- [14] NATIONAL CANCER INSTITUTE, Radiopharmaceuticals : Radiation Therapy Enters the Molecular Age, <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/radiopharmaceuticals-cancer-radiation-therapy>, Consulté le 04-04-2022.
- [15] O. O. PELTEK, A. R. MUSLIMOV, M. V. ZYUZIN et al., *J Nanobiotechnol* **2019**, 17, 90.
- [16] MAYHEW, Schéma pour illustrer la définition de la dose absorbée, [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sketch_for_helping_define_the_radioactive_dose_\(in_French\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sketch_for_helping_define_the_radioactive_dose_(in_French).svg), Consulté le 04-04-2022.
- [17] U. AMALDI, M. DOSANJH, J. BALOSSO et al., A Facility for Tumour Therapy and Biomedical Research in South-Eastern Europe, rapp. tech., CERN Yellow Reports : Monographs, **2019**.
- [18] E. J. LEHRER, A. V. PRABHU, K. K. SINDHU et al., *Biomedicines* **2021**, 9, DOI [10.3390/biomedicines9010031](https://doi.org/10.3390/biomedicines9010031).
- [19] G. BOISSONNAT, thèse de doct., Université de Caen Normandie, **2015**.
- [20] CENTRE DE PROTONTHÉRAPIE DE NORMANDIE, Proton therapy, <https://normandie-protontherapie.com/proton-therapy/>, Consulté le 04-04-2022.

- [21] E. HAETTNER, H. IWASE, M. KRÄMER et al., *Phys Med Biol* **2013**, *58*, 8265-8279.
- [22] D. ONDREKA, U. WEINRICH, *European Physical Society Accelerator Group Proceedings of EPAC 2008*, 23-27.
- [23] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Definition of target volumes and organs at risk, https://humanhealth.iaea.org/HHW/RadiationOncology/Treatingpatients/Treatment_planning_and_techniques/Training_Course/12_Defining_target_volumes_and_organs_at_risk.pdf, Consulté le 04-04-2022.
- [24] G. BLIN, P. MOREL, R. RIZZI et al., Towards unlocking the full potential of Multileaf Collimators, http://igm.univ-mlv.fr/AlgoB/slides/Morel_SOFSEM_2014.pdf, Consulté le 04-04-2022.
- [25] HÔPITAL TENON, La radiothérapie avec modulation d'intensité, <http://radiotherapie-tenon.aphp.fr/les-techniques-de-traitement/la-radiotherapie-avec-modulation-dintensite/>, Consulté le 04-04-2022.
- [26] S. CELI, thèse de doct., Université de Toulouse, **2016**.
- [27] M. SIGGEL, thèse de doct., Ruperto-Carola University of Heidelberg, **2012**.
- [28] J. WRAY, R. F. HAWAMDEH, N. HASIJA et al., *Oncol Lett* **2017**, *13*, 1087-1094.
- [29] J.-C. ROSENWALD, Inverse Planning IMRT, https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/40/003/40003882.pdf, Consulté le 04-04-2022.
- [30] H.-P. WIESER, E. CISTERNAS, N. WAHL et al., *Med Phys* **2017**, *44*, 2556-2568.