

LA RADIOTHÉRAPIE

1- Définition et indications de la radiothérapie

La radiothérapie (RT) correspond à l'utilisation des rayonnements ionisants (RI) avec **un objectif thérapeutique**, par exemple contre le **cancer**, mais aussi contre la douleur (objectif antalgique), ou pour une action anti-inflammatoire.

Dans le cancer, 60% des patients bénéficieront d'un ttt de RT, sachant qu'un homme sur deux et une femme sur trois auront un cancer dans leur vie, ces ttt concernent beaucoup de monde !

Les cellules tumorales (cancéreuses) présentent plusieurs caractéristiques, dont des **aberrations génétiques**, l'**immortalité**, la **prolifération infinie**, et la possibilité de créer des **métastases** (envahissement d'un cancer localisé dans une autre partie du corps).

On possède alors 3 armes pour lutter contre le cancer :

- la chirurgie (pour les cancers à un stade peu avancé)
- la chimiothérapie (pour les cancers métastasés ou avancés), c'est un ttt systémique (per os ou en IV)
- **la RT**, qui est **ciblée** sur un seul site et peut parfois remplacer la chirurgie, elle est aussi utilisée en cas de **récidive** ou de métastase **unique** ou douloureuse. C'est donc une arme majeure dans le traitement du cancer.

2- Bases radio-biologiques

2.1- Rappels sur les RI

Ils correspondent à la base physique de la RT : ce sont des rayonnements capables de créer des ionisations dans la matière en arrachant des électrons des atomes des molécules du milieu (durée d'action très brève, environ 10^{-16} s).

Ces rayonnements peuvent être **électromagnétiques** (X ou γ) ou **corporels** (électrons, neutrons, protons, particules α), ils sont donc capables de produire directement ou indirectement des ions lors de leur passage à travers les atomes et les molécules.

On aura des effets biologiques à plusieurs niveaux que l'on va étudier :

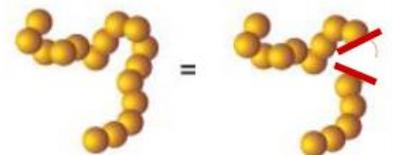
- effets **moléculaires**
- effets **cellulaires**
- effets **tissulaires**.

2.2- Effets des RI

Effets moléculaires (Cf. le cours sur la radiobiologie) :

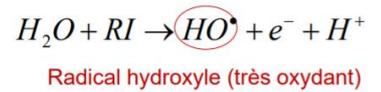
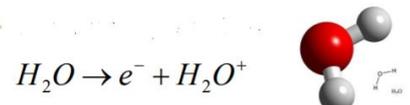
- Mécanisme direct par créations d'ions moléculaires, oxydants :

Le RI arrache directement un électron à une molécule, qui devient un ion moléculaire. Il peut aussi transférer son énergie à un atome de la molécule, celle-ci se désexcite et casse la liaison covalente concernée, la molécule est scindée en deux **radicaux libres** (avec un électron non apparié). On a donc une perte de fonction de la molécule et la création de deux radicaux libres : ce sont des ions moléculaires avec une très haute réactivité en raison de leur électron non apparié, ils altèrent ainsi d'autres molécules.



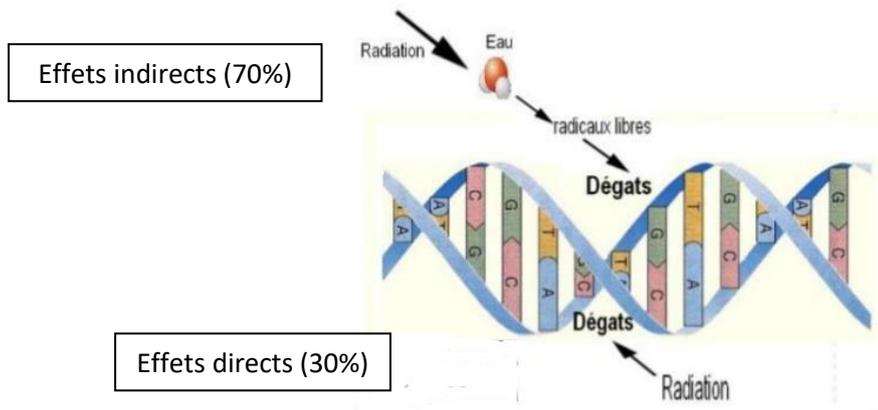
- **Mécanisme indirect par radiolyse de l'eau :**

C'est un mécanisme très important car 70% du corps humain est composé d'eau. Les RI provoquent soit une **ionisation de la molécule d'eau**, produisant un électron et une molécule d'eau chargée positivement, soit la **rupture covalente d'une molécule d'eau**, aboutissant à la création d'un **radical libre hydroxyle HO• extrêmement réactif** avec une demi-vie très courte.



Attention : ne pas confondre le **radical hydroxyle HO•** avec un électron libre qui est très réactif, et l'**ion hydroxyle HO-** qui a gagné un électron, et qui est moins réactif !

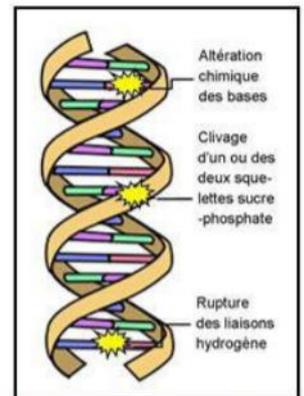
On va alors décrire des lésions de l'ADN par **effets directs (30%)**, c'est-à-dire agissant directement sur la molécule d'ADN, et par **effets indirects (70%)**, par formation de radicaux libres, principalement via la radiolyse de l'eau. En RT, on utilise essentiellement l'action **indirecte**.



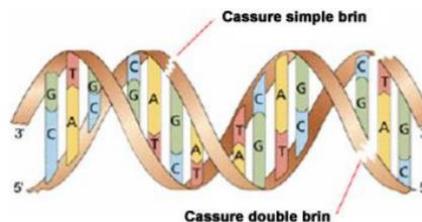
- **Effets moléculaires directs :** on peut décrire des **altérations chimiques** des bases nucléiques, **des ruptures des liaisons hydrogène** entre deux bases nucléiques, ou encore des **cassures simple ou double brin**.

Les ruptures simple brin sont fréquentes même **spontanément**.

On a également des **enzymes de réparation** permettant de s'adapter et de réparer les lésions. Lorsque beaucoup de lésions double brin sont présentes, ces enzymes de réparation sont beaucoup moins performantes, on a alors des effets cellulaires dus aux RI.

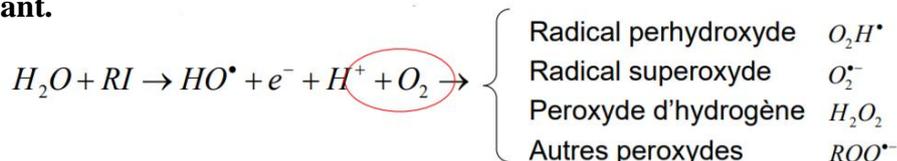


Lésions	1 Gy 1s	Spontanées/h
Bases	2000	3000
ADN simple brin	1000	5000
ADN double brin	50	<1



- **Effets moléculaires indirects :** la radiolyse de l'eau va entraîner un effet très important en radiothérapie, l'**effet oxygène**. Les **produits** de cette radiolyse, donc un électron, un proton et un radical libre hydroxyle HO•, vont **réagir avec de l'oxygène**, entraînant la création de nouveaux **radicaux libres encore plus puissants**, avec une durée de vie plus longue, afin d'altérer plus de molécules et de tissus.

On cherche à créer le plus dégâts possibles pour détruire la tumeur. A chaque séance de radiothérapie, on a une destruction partielle des cellules tumorales, la tumeur réduit donc en taille, et a une **meilleure oxygénation**, ce qui **augmente la radiosensibilité** du tissu pour la prochaine séance. **L'effet oxygène est donc radio-sensibilisant.**

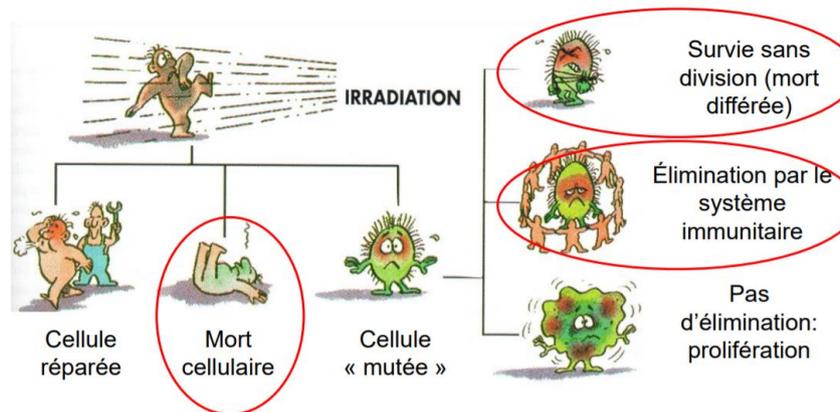


Effets cellulaires :

Il existe plusieurs possibilités à l'échelle de la cellule, qui va soit être réparée, soit **mourir**, soit muter. Dans ce dernier cas elle va évoluer de plusieurs façons :

- **survie sans division** (équivalent à une mort cellulaire)
- **élimination par le système immunitaire**
- pas d'élimination de la cellule mutée, entraînant une prolifération → cancer :(

Parmi les **objectifs de la RT** figurent la **mort cellulaire** (par apoptose ou nécrose), la **survie sans division**, et l'**élimination par le système immunitaire**.



Effets tissulaires :

- **Sur la tumeur** : on aura un remplacement du tissu tumoral par un tissu cicatriciel appelé **fibrose**.
- **Sur les tissus sains avoisinants** : ces effets correspondent à des effets secondaires de la RT.
 - Certains **tissus à renouvellement court**, comme la peau et les muqueuses, ou le tissu hématopoïétique, auront des **réactions précoces** au cours et décours de la radiothérapie, avec une **récupération complète**.
 - A l'inverse les **tissus à renouvellement long** sont plus **radio-résistants**, mais ils auront des **réactions plus tardives**, parfois des mois ou années après l'irradiation. On retrouvera une perte du potentiel mitotique, des **lésions irréversibles** de fibrose ou de nécrose.

En pratique, il est très difficile avec la radiothérapie d'obtenir 100% de mort cellulaire, on a souvent quelques cellules résistantes résiduelles. Elles seront supprimées par le système immunitaire.

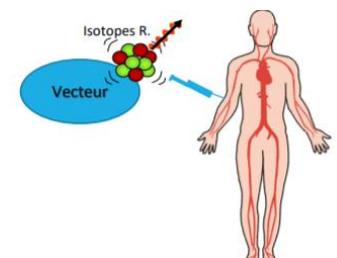
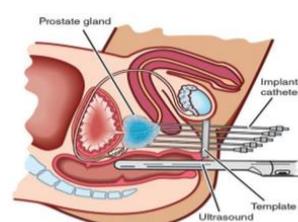
3- Techniques de radiothérapie

On va distinguer deux techniques :

- **La radiothérapie externe transcutanée** : on a une **source externe** au patient, produisant des RI grâce à divers outils selon le type de faisceau.



- **La radiothérapie interne** : les sources peuvent être **scellées**, au contact de la cible, c'est le cas de la **curiethérapie** (à gauche), ou au contraire **non scellées** dans la cible, c'est la **radiothérapie vectorisée** (à droite).



3.1- Radiothérapie externe transcutanée

On a une production de **RI de haute énergie**, de différentes formes selon les appareils utilisés.

- **Rayons X et électrons : Accélérateurs linéaires de particules**
- **Neutrons : Réacteurs nucléaires**
- **Protons : Cyclotrons**

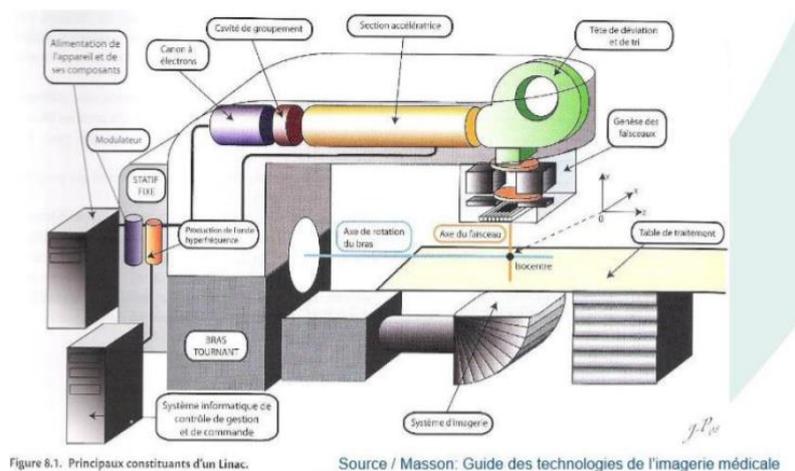
Le RI, qu'il soit particulaire ou électromagnétique, va déposer son énergie dans le tissu traversé. L'importance de ce transfert dépend du RI, du type de milieu traversé, et de l'énergie.

Concernant les **accélérateurs linéaires** en RT externe, c'est un dispositif permettant d'**accélérer les électrons** pour qu'ils acquièrent une énergie cinétique importante. On utilise alors les électrons de deux façons :

- **directe : électron-thérapie**
- **indirecte** : via une cible en Tungstène pour produire des **photons X**

Fonctionnement :

- Des électrons sont émis par le chauffage d'un filament dans le canon à électrons, ils traversent une succession de cavité soumises à un champ magnétique permettant d'accélérer les électrons jusqu'à une énergie cinétique de 25 MeV.
- Ils sont ensuite guidés par un autre champ magnétique afin de former un faisceau.
- Ce faisceau est soit utilisé pour les lésions superficielles (électron-thérapie), soit dirigé vers une cible en Tungstène pour produire un faisceau de RX, utilisé pour les tumeurs plus profondes.

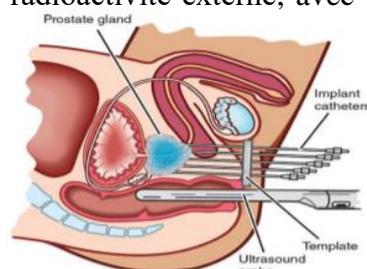


(c bo comme dessin, mais ça sert à rien vous prenez pas la tête là-dessus hein !)

3.2- Radiothérapie interne

Comme son nom l'indique, la source radioactive est placée directement à l'intérieur de l'organisme.

On va surtout parler de la **curiethérapie**, aussi appelée « **brachytherapy** » chez nos amis les anglophones. Le matériel radioactif, appartenant à une source scellée, est placé soit au contact de la tumeur (Kc du col), soit dans la tumeur (Kc de la prostate), par exemple à l'aide d'un cathéter (cf image en dessous pour le traitement du Kc de la prostate). On a donc une irradiation très localisée, autour de nos sources radioactives, la précision est meilleure qu'avec la radioactivité externe, avec une meilleure préservation des tissus sains environnants.



Le radium-226 était au départ utilisé, il a laissé sa place à de nouveaux radioéléments artificiels pour des raisons de radioprotection :

- émetteurs de rayons gamma : **iridium-192 pour le Kc du sein**++, césium-137, cobalt-60
- émetteurs de rayons X : **iode-125 pour le Kc de la prostate**++, palladium-103

Dans le cas de l'iridium dans le cancer du sein, on utilise des fils d'iridium à l'intérieur de guides afin de délivrer une irradiation sur quelques heures/jours dans la tumeur. Pour l'iode dans le cancer de la prostate, on implante de façon permanente dans la tumeur des minuscules grains en titane renfermant l'iode, qui va émettre des rayons X très faible en énergie, avec une faible irradiation environnante, elle sera donc ciblée sur la tumeur.



L'autre type de radiothérapie interne est la **radiothérapie vectorisée**, utilisée en médecine nucléaire, reposant sur l'administration d'un radiopharmaceutique, constitué d'une molécule dite « froide » correspondant au vecteur ainsi qu'une source radioactive greffée sur ce vecteur.

En gros le vecteur permet d'amener une molécule radioactive sur un site précis de l'organisme, vous avez de nombreux exemples avec les applications médicales dans les cours sur la radioactivité !

4- Préservation des tissus sains

L'objectif de la RT est d'avoir un **maximum de dose délivrée à la tumeur, tout en ayant un minimum de dose délivrée aux tissus sains (pour éviter les effets secondaires)**++++++.

On recherche donc un effet différentiel optimal entre le tissu cancéreux et les tissus sains. On va donc utiliser 3 facteurs :

- **spatial**, permettant de délivrer les RI de la façon la plus focale possible
- **temporel**, correspond au fractionnement dans le temps de l'irradiation pour préserver les tissus sains
- **association de la RT à d'autres thérapeutiques**

4.1- Facteur spatial

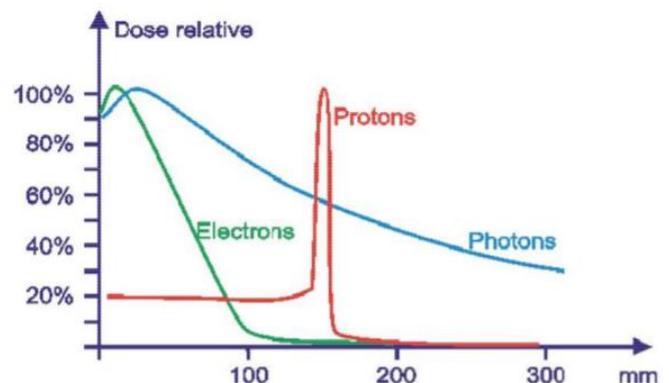
Il est déterminé par le **type de radiations** utilisées ainsi que la **géométrie** de l'irradiation.

En fonction des radiations utilisées :

Parmi les **rayonnements non particuliers** (= sans masse ni charge), on peut citer les **photons X de haute énergie** et les **photons γ** . Ils sont **assez pénétrants**, et diffèrent entre eux par leur origine (noyau pour les γ vs cortège électronique pour les X), leur énergie (plus importante pour les γ), et leur mode de production. Ils sont très pénétrants et peuvent aller relativement loin dans le corps humain.

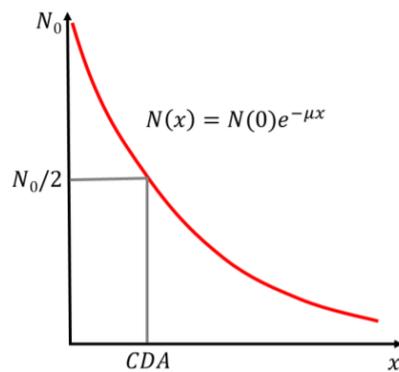
On retrouve également des **rayonnements particuliers**, chargés ou non, avec un usage moins fréquent. Les **électrons** et les **protons**, chargés, sont **rapidement arrêtés** dans le corps humain, ils sont donc **assez peu pénétrants**. Les **neutrons** sont bien **plus pénétrants** car ils ne sont pas chargés, mais ils sont peu utilisés.

Concernant les protons, on remarque la distribution particulière de leurs ionisations, avec une distance maximale de pénétration des tissus, formant le pic de Bragg.



- Les photons X :

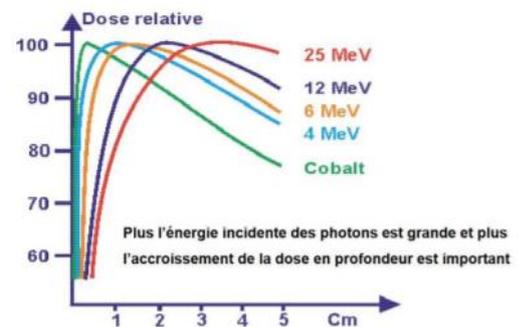
Ils sont produits par des accélérateurs linéaires et ont des interactions probabilistes avec les électrons de la matière, que ce soit par effet photo-électrique, effet Compton, ou plus rarement par création de paire.



Leur nombre diminue de manière exponentielle en traversant la matière, leur trajet dépend de μ ainsi que de l'intensité du faisceau initial.

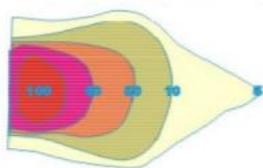
Ce trajet est relativement **rectiligne**.

Les photons X sont dits **pénétrants**, c'est-à-dire qu'ils permettent un dépôt d'énergie en profondeur, et plus l'énergie incidente de ces photons est élevée, plus ils seront capables d'aller déposer de l'énergie en profondeur des tissus. On voit cependant sur le graphique qu'une grosse partie de l'énergie sera déposée dans les premiers centimètres des tissus rencontrés, les premiers millimètres étant épargnés. C'est expliqué par le fait que les électrons arrachés par les photons X sont projetés vers l'avant et déposent leur énergie cinétique plus en profondeur (au niveau des pics).



- Les électrons :

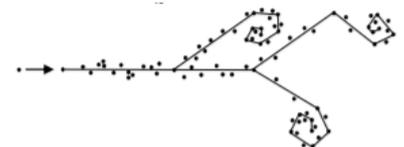
Ils sont également produits par des accélérateurs linéaires. Leur interaction avec la matière se fait par forces coulombiennes car ce sont des particules chargées, qui transfèrent de l'énergie cinétique aux électrons du milieu. Ainsi plus l'énergie cinétique des électrons est élevée, plus ils pourront transférer leur énergie relativement loin dans le milieu.



Perte très rapide de pénétration des électrons en profondeur / tissus sus-jacents prennent une dose pleine.

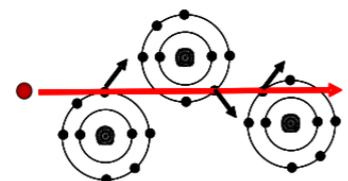
De plus, leur pouvoir de ralentissement augmente en fin de parcours, en effet plus la particule ralentit plus les interactions coulombiennes seront nombreuses. Ils sont assez **peu pénétrants**, avec un TLE (= transfert linéique d'énergie) élevé (= ils vont déposer rapidement leur énergie) et une **épaisseur maximale de pénétration**. Ainsi à énergie égale, les électrons sont bien moins pénétrants que les photons.

Enfin, du fait des nombreuses interactions coulombiennes, les électrons ont un trajet **sinueux** dans la matière.

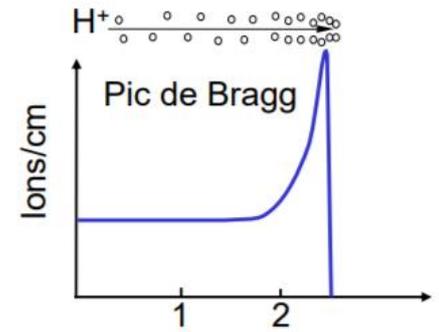


- Les protons :

Ils sont produits et accélérés par un cyclotron. Ce sont des particules lourdes (en comparaison aux électrons) et chargées, leur interaction avec la matière se fera donc par forces coulombiennes, ce qui provoquera de nombreuses ionisations. De plus, sa masse supérieure à celle de l'électron fait que la trajectoire du proton est **rectiligne**.



Leur pouvoir d'arrêt est très élevé à la fin de son parcours, au niveau du pic de Bragg (augmentation brutale du nombre d'ionisations juste avant l'arrêt complet du proton et donc de son interaction avec la matière). La profondeur de ce pic de Bragg dépend de l'énergie cinétique du proton, mais ils sont de manière générale **très peu pénétrants**. Cela est mis à profit dans le cadre de la **protonthérapie**, afin de délivrer une dose maximale à la tumeur, en provoquant des cassures double-brin de son ADN, tout en délivrant une faible dose aux tissus sains environnants.



Exemple de la protonthérapie haute énergie :

Le système **Proteus One** permet de produire des photons d'énergie maximale de 235 MeV, permettant leur pénétration dans les tissus jusqu'à 32 cm de profondeur. Cela est beaucoup utilisé en pédiatrie, afin de protéger les tissus environnants chez les petits.

Le premier prototype est installé à Nice.



ProteusOne

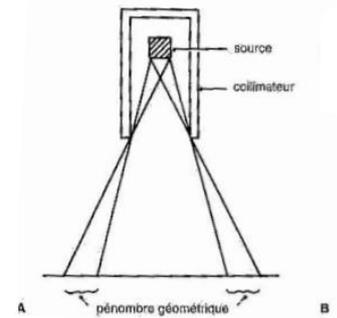
- Récap :

	Ry γ	Ry X	électrons	protons
<i>Nature</i>	Photons		Particules charge -	Particules charge +
<i>origine</i>	Élément naturel radioactif (Cobalt 60)	Accélérateurs linéaires		Cyclotron
<i>Energie</i>	1,25 MeV	4 à 25 MeV	6 à 30 MeV	>50 MeV
<i>Pénétration dans l'eau</i>	<10cm	Plusieurs dizaines de cm	<10-15cm	
<i>Cibles</i>	Tête et cou, sein <u>de - en - utilisé</u>	Tumeurs profondes (abdo, thorax)	Cibles superficielles devant un organe critique	Tumeurs superficielles : cutané, œil, enfant...

Facteurs géométriques de l'irradiation :

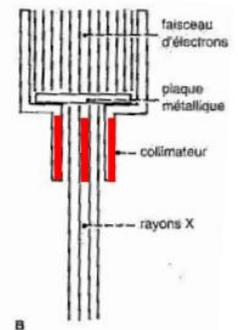
- Faisceaux divergents :

L'intensité du faisceau dépend de la distance entre la source et la peau du patient, elle est inversement proportionnelle au carré de cette distance. Plus on s'éloigne plus l'étalement augmente et donc la précision pour viser la tumeur est faible. On a également une zone de pénombre sur les bords avec une intensité moindre. L'irradiation est donc **peu homogène**.



- Faisceaux parallèles :

On utilise un collimateur, correspondant à un assemblage de fines lames de plomb, ce qui permet de ne laisser passer que les faisceaux parfaitement parallèles. On a ainsi une irradiation **homogène**, avec un faisceau **plus précis**.



- Faisceaux convergents sous différents angles :

C'est la technique « conformationnelle » la plus communément utilisée. Les faisceaux sont toujours parallèles, avec une rotation de la source autour du patient et donc de sa tumeur. On retrouve 4 à 6 orientations (angles) du dispositif d'irradiation, pour chacune desquelles la forme du champ irradié est adaptée à la forme du volume tumoral grâce à des caches. Cela permet une concentration de l'irradiation sur la tumeur avec une limitation de l'irradiation des tissus sains, par étalement de la zone de tissu sain irradié. Cela permet de réduire localement la dose reçue pour le tissu sain en conservant une irradiation maximale de la tumeur.

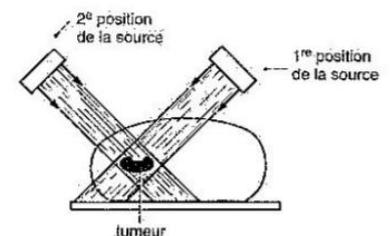
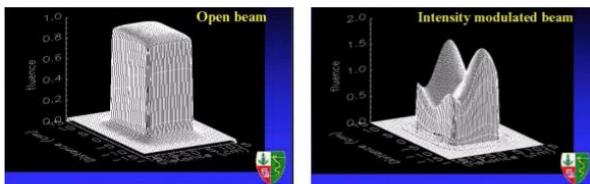


Figure 28-7 Méthode dite des « feux croisés ».

- Faisceaux convergents sous différents angles avec modulation de débit de dose :

C'est la **radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT)**. On module en cours de séance le débit de la dose délivré par chacun des faisceaux grâce à un collimateur multi-lames, dont les lames sont mises en mouvement au cours de la séance de traitement.

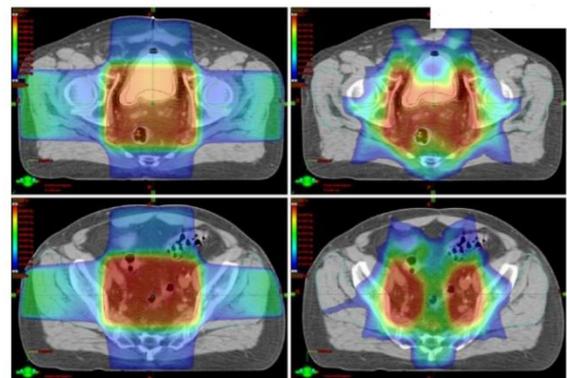


Variation spatiale volontaire de la dose (dite fluence) à l'intérieur d'un faisceau au cours de la même séance

Radiothérapie
conformationnelle

IMRT

Afin de bien connaître les dimensions de la tumeur, on doit réaliser un scanner (TDM), afin d'en établir les contours. On voit ici l'exemple d'une tumeur au niveau du pelvis, c'est une tumeur de la prostate. On voit à gauche la technique classique, où l'irradiation est assez étalée sur les tissus sains, alors qu'à droite avec l'IMRT, la dose maximale reste sur la tumeur, et non sur le rectum ou la vessie qui sont sains.



Intensity-Modulated Radiotherapy of Pelvic Lymph Nodes in Locally Advanced Prostate Cancer: Planning Procedures and Early Experiences Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 ; Muren LP et al.

- La radiothérapie stéréotaxique robotisée = Cyberknife = radiochirurgie :

Il s'agit d'une technique d'irradiation de **haute précision** par de fins faisceaux de photons convergents vers la lésion, souvent utilisée dans les lésions cérébrales de petit volume (< 3 cm). Le patient est alors immobilisé via un masque.



Le bras robotisé est hypermobile, il possède 6 axes de liberté (translations / rotations), soit environ **1200 positions de traitement**. Les multiples faisceaux de rayonnement convergent, et on a de nombreux collimateurs possibles, le tout permettant une **grande précision** afin de cibler la tumeur en préservant les tissus sains.

Enfin, un guidage par imagerie médicale et robotique permet un contrôle et une correction en temps réel des mouvements du patient et de la tumeur (par exemple les mouvements dus à la respiration du patient), ce qui permet une précision millimétrique.

4.2- Facteur temporel

Le **fractionnement de l'irradiation dans le temps** permet de préserver au maximum les tissus sains environnants la tumeur.

On décrit différents paramètres de l'irradiation :

- La dose délivrée D en **grey**
- Le nombre de séances N (il est très rare de faire une seule séance)
- La dose totale reçue = $D \times N$
- L'intervalle de temps entre deux séances t
- La durée du traitement = $(N - 1) \times t$

En RT, l'irradiation est **souvent quotidienne**.

L'intérêt de ce fractionnement de l'irradiation est de majorer l'effet différentiel entre le tissu cancéreux et les tissus sains, et ce via plusieurs mécanismes :

- Pour les **tissus sains** : restauration cellulaire et tissulaire
- Pour le **tissu cancéreux** : effet oxygène

- Restauration cellulaire :

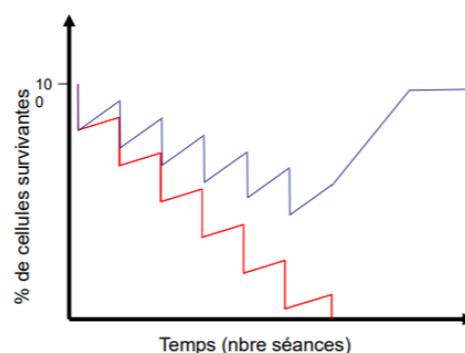
Entre 2 séances d'irradiation, les cellules saines restaurent leurs lésions ADN plus rapidement que les cellules tumorales.

- Restauration tissulaire :

L'irradiation entraîne une augmentation de l'activité mitotique des cellules « survivantes », pour « repeupler » le tissu. Cette repopulation est plus forte pour les tissus sains que pour le tissu cancéreux, car celui-ci est déjà à son potentiel mitotique maximal et ne peut pas s'adapter.

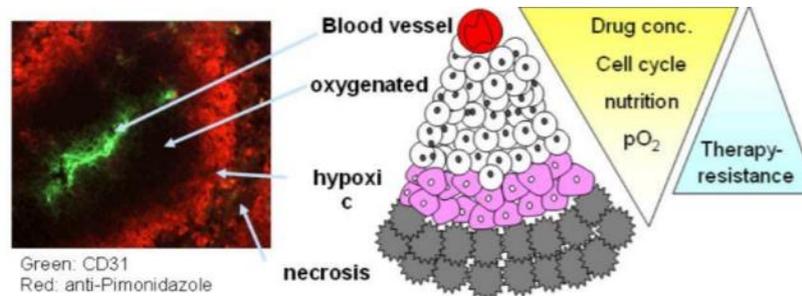
La courbe bleue correspond aux tissus sains et la courbe rouge au tissu cancéreux. On voit que le pourcentage de cellules vivantes recroît plus rapidement après chaque irradiation pour les tissus sains par rapport au tissu cancéreux, donc à terme les deux courbes prennent une direction différente et en fin de traitement, il reste assez de cellules saines pour repeupler le tissu.

L'inconvénient de la restauration cellulaire et de la repopulation entre chaque fraction est que l'on est obligé d'augmenter la dose délivrée à la tumeur pour sa destruction totale.



- Effet Oxygène :

Lorsqu'on a une tumeur, le vaisseau qui la nourrit se situe au centre de celle-ci. L'oxygène, qui alimente la tumeur, est radiosensibilisant, donc les cellules tumorales les plus centrales deviennent radiosensibles. A l'inverse les cellules périphériques seront plutôt hypoxiques (sous-oxygénées), elles seront radiorésistantes. Au début de la thérapie, ce seront les cellules tumorales radiosensibles qui seront détruites (aka les cellules les plus centrales). Cela va entraîner une diminution du volume tumoral, un rapprochement des cellules hypoxiques, une meilleure oxygénation pour elles, qui seront donc radiosensibilisées pour la prochaine séance.



5- Dosimétrie en radiothérapie

Elle définit et mesure les grandeurs liées à l'énergie perdue par les RI dans un tissu soumis à la radiothérapie. Elle tient compte des caractéristiques du RI et du tissu cible.

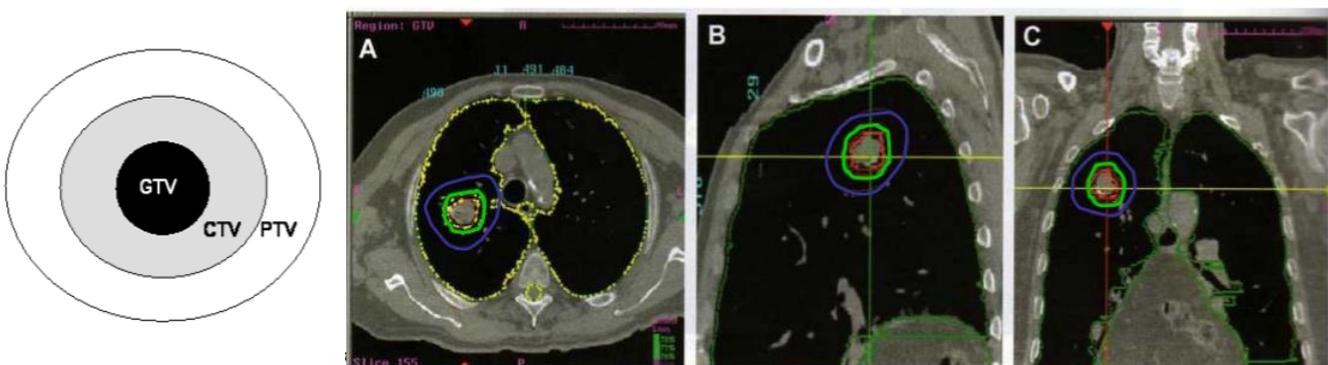
L'objectif est toujours le même, délivrer une dose maximale sur la lésion tumorale, et une dose minimale pour les tissus alentours.

La dosimétrie contrôle ainsi l'exposition par :

- Des **mesures des doses** = « dosage »
- La détermination du **volume de la cible à traiter** = « centrage »

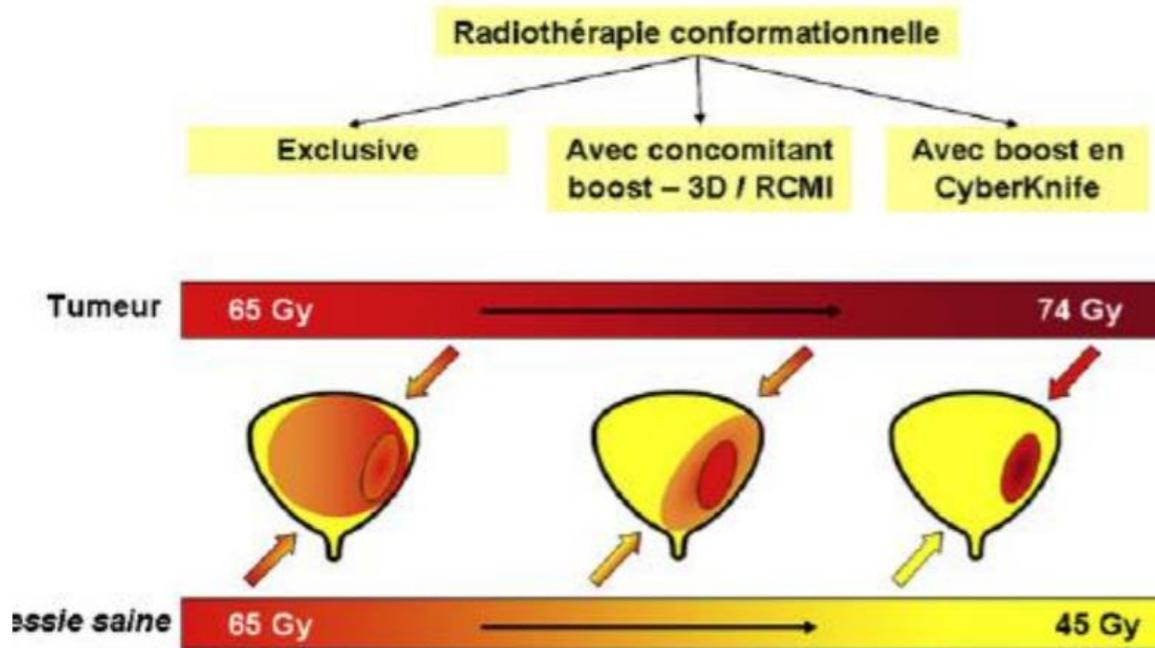
Pour déterminer le volume cible à traiter, on réalise un **scanner dosimétrique**, afin de faire le contourage de la tumeur. On va alors déterminer 3 volumes :

- **GTV** : le volume tumoral macroscopique, c'est le contour au plus proche de la tumeur, il recevra l'irradiation maximale (*GTV = Gross Tumor Volume*)
- **CTV** : le volume cible anatomoclinique, il englobe le GTV, et tient compte d'une marge d'extension tumorale (*CTV = Clinical Target Volume*)
- **PTV** : il englobe le CTV et donc le GTV, c'est un volume plus périphérique, qui correspond au volume prévisionnel d'irradiation, il prend en compte une marge de sécurité pour les variations physiologiques comme les mouvements ventilatoires des poumons (*PTV = Planning Target Volume*)



On a donc sur les scans le GTV en rouge, le CTV en vert, et le PTV en bleu.

Enfin la dernière diapo de ce cours, pour illustrer le fait qu'avec des techniques plus modernes, on maximise la dose reçue par la tumeur en minimisant celle reçue par les tissus sains aux alentours.



Fiiiiiiiiin de ce cours et de la biophysique !

Bossez bien la matière, venez poser vos questions sur le forum ou sur discord et tout se passera bien à l'examen !

Dédi à ma co-tut <3

Et à Margaux mdr allez pas chez elle la nuit elle se balade avec une épée quand elle entend un bruit

(c'était son chat)

(rip)

