



Cours 13

Radiothérapie

I. Définitions et indications de la radiothérapie

La radiothérapie correspond à l'**utilisation médicale des RI avec un but thérapeutique : anti-cancéreux** (le plus fréquent), **antalgique**, voire **anti-inflammatoire**.

L'indication principale est en **oncologie** : la radiothérapie est l'arme majeure dans le **traitement du cancer**, c'est une **méthode très utilisée**.

Face aux cellules tumorales, il existe 3 « armes » :

- ❖ **la chirurgie** : quand le cancer est à un **stade localisé, non métastaté**.
- ❖ **la chimiothérapie** : quand le cancer s'est **diffusé**. C'est un **traitement systémique** cad qui traite l'ensemble des lésions métastatiques, et qui peut parfois venir en **complément de la chirurgie**.
- ❖ **la radiothérapie** : traitement potentiellement **curatif**, principalement utilisé à un **stade loco-régional** (peu avancé). Il peut être aussi utilisé au moment de la **récidive**, ou bien être utilisé à **visée antalgique** (ciblé sur une métastase unique douloureuse).

II. Bases radio-biologiques

1. Rappels

Les **RI** sont des **rayonnements capables de créer des ionisations dans la matière**.

Ils sont de 2 types : les **REM** (photons X, γ , partie des UV) ou les **RP** (alpha, neutrons, protons et électrons) et sont capables de **produire directement ou indirectement des ions**, lors de leur passage à travers les atomes de la matière.

2) Effets biologiques des RI

Il existe 3 niveaux d'effets des RI sur les tissus : effets moléculaires, cellulaires, et tissulaires.

♦ Effets moléculaires

- Mécanisme direct des RI

Il y a création d'un **ion moléculaire** (positif), en **excès d'énergie**. Pour se désexciter, la molécule casse une de ses liaisons covalentes et se transforme en deux nouvelles molécules qu'on appelle des **radicaux libres**. Les **molécules perdent alors leur fonction biologique** et deviennent **instables** et **très oxydantes**. Elles deviennent donc **toxiques**.

- Mécanisme indirect par radiolyse de l'eau

C'est un **effet majeur très utilisé en radiothérapie**. Le RI arrive sur la molécule d'eau et lui transfère son énergie, ce qui aboutit à la production du **radical libre hydroxyle HO[•]**, qui possède une **durée de vie très courte**.

- Mécanisme indirect par effet oxygène

L'oxygène est un élément très **radiosensibilisant**. En effet, la présence d'oxygène forme des peroxydes qu'on appelle les **ERO, oxydants très puissants** qui ont une **durée de vie très longue**. Ils sont donc **très toxiques** pour la cellule.

Conséquences

C'est l'**ADN** de la cellule qui est la **partie la plus radiosensible** et qui est donc ciblé :

- effets directs = **30%** (RI qui rentrent directement en contact avec l'ADN)
- effets indirects = **70%** (formation de radicaux libres et radiolyse de l'eau)

Il existe plusieurs types de lésions de l'ADN : cassures simple et double brin, altération d'une base, altération des sucres...

Les **lésions double brin** sont **très spécifiques des irradiations**.

La cellule a la capacité de **s'adapter** et de **réparer les lésions** par son métabolisme, grâce aux **enzymes de réparation**. Mais c'est un **processus limité** notamment face aux **lésions double brin**, qui sont **très toxiques pour la cellule**.

Application à la radiothérapie

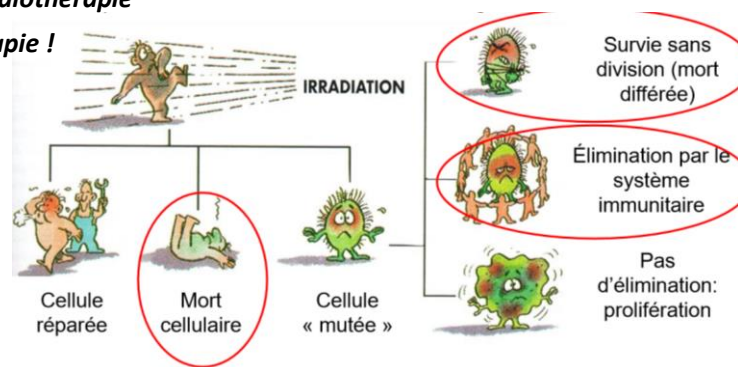
En radiothérapie l'objectif est de **tuer les cellules**. On cherche donc à :

- **créer des lésions double brin** (*puisque elles sont toxiques*)
- **utiliser l'effet oxygène** (*puisque les ERO formées sont très toxiques*). Pour cela il faut que le tissu soit **oxygéné**. Si le tissu n'est pas oxygéné, les effets de la radiothérapie seront fortement diminués voire inexistants.

♦ Effets cellulaires

Plusieurs devenir sont possibles pour la cellule après son irradiation, et 3 d'entre eux seront recherchés par la radiothérapie :

- cellule réparée et reprend son fonctionnement normal
- mort cellulaire : soit programmée par apoptose, soit accidentelle par nécrose → **objectif de la radiothérapie**
- cellule mutée : 3 possibilités à ce moment-là :
 - survie sans division et mort différée → **objectif de la radiothérapie**
 - élimination par le système immunitaire → **objectif de la radiothérapie**
 - pas d'élimination et prolifération → **échec de la radiothérapie !**



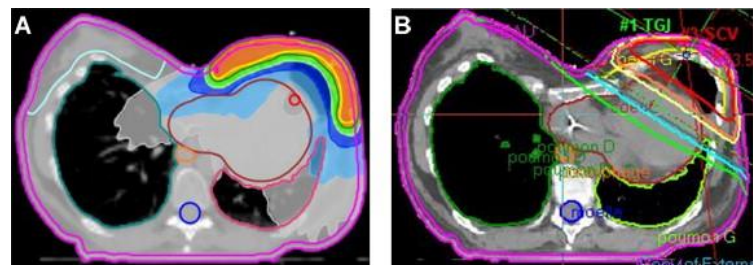
A retenir : la radiothérapie a pour objectif d'entraîner la disparition de la cellule, soit par mort directe soit par mort différée. En plus de ça, elle crée une inflammation pour stimuler l'élimination par le système immunitaire des cellules ayant survécu à l'irradiation. Cet effet immunologique est très important en radiothérapie.

♦ Effets tissulaires

Ils dépendent du tissu concerné :

- sur la tumeur : l'objectif est d'aboutir à une **mort cellulaire** (par apoptose, nécrose ou réaction du SI). Il y aura donc un **remplacement du tissu tumoral par une cicatrice fibreuse (fibrose)**.
- sur les tissus sains avoisinants : c'est la **problématique** de la radiothérapie car ils vont aussi être irradiés et provoquer des **effets secondaires**. On distingue :
 - les tissus à renouvellement court (*peau, muqueuses, tissu hématopoïétique*)
Ils sont **plus radiosensibles**. Ainsi ils subiront des **réactions précoces** de la radiothérapie, et donc des **effets secondaires précoces** : **inflammation cutanée, mucites, anémies**. Mais il y a une **récupération complète** des tissus.
 - les tissus à renouvellement long (*tissu cardiaque*)
Ils sont **plus radiorésistants** mais subiront des **effets secondaires à fortes doses**. Par contre, leurs **réactions seront tardives** (plusieurs mois/années après l'irradiation) : **perte du potentiel de mitose des cellules, et lésions de fibrose et de nécrose**. Cette fois, les effets sont **irréversibles**.

Exemple de l'irradiation d'un cancer du sein : Il y a quelques années, les techniques étaient moins précises et il y avait une irradiation du myocarde, car le cœur se trouve juste derrière le sein. Comme les myocytes sont des cellules à renouvellement long, il n'y avait pas d'effets secondaires directs, mais dans les années suivant l'irradiation sont apparues des zones de fibrose sur le cœur responsables de problèmes cardiaques (sorte d'infarctus).



Remarque : il est très **difficile d'obtenir une mort de 100% des cellules tumorales** ! Il reste toujours quelques cellules résistantes. Ainsi on combine la **radiothérapie** à un autre traitement : soit à la **chimiothérapie** (très souvent), soit on exploite l'effet du **système immunitaire** sur les cellules résiduelles.

III. Techniques de radiothérapie

1. Radiothérapie externe

Les RI sont produits par une **source externe au patient** et sont dirigés vers le tissu tumoral : elle est dite **transcutanée**.

Plusieurs types de RI peuvent être utilisés : RX, électrons, neutrons ou protons. Chaque type de RI a un **mode de production différent**, et correspond à une **technique de radiothérapie différente**. Chaque technique possède ses **avantages** et ses **inconvénients**, ainsi on choisit la technique la mieux adaptée en fonction du **type de cancer** du patient et de sa **localisation**.

♦ RX et électrons

Ils sont émis par un **accélérateur linéaire de particules**.

Principe : des électrons émis par chauffage d'un filament sont éjectés dans une succession de cavités soumises à un champ magnétique très élevé. Ils sont ainsi accélérés et atteignent une énergie très élevée (*jusqu'à 25 MeV*).

A partir de là, les électrons peuvent être utilisés de 2 façons :

- soit directe : les **électrons** sont **projetés sur la lésion tumorale**, c'est l'**électronthérapie**.
- soit indirecte : les électrons sont projetés sur une **plaque en Tungstène**, qui produit un **faisceau de RX**, projeté sur la **lésion tumorale**.

Donc soit on projette directement les électrons, soit on les transforme en RX et c'est ça qu'on projette.

♦ Neutrons → émis par les **réacteurs nucléaires**

♦ Protons → émis par un **cyclotron**

2. Radiothérapie interne (2 méthodes)

♦ La curiethérapie

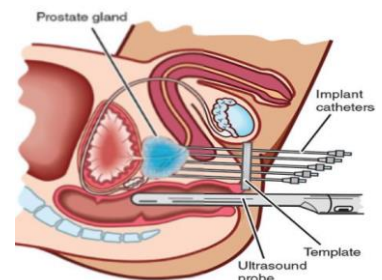
Elle utilise des **sources scellées/fermées**.

Principe : un **élément radioactif scellé** est placé dans l'organisme, soit **au contact de la tumeur (cancer du col de l'utérus)**, soit **dans la tumeur (cancer de la prostate)**. L'élément radioactif va se désintégrer et libérer spontanément des RI à des doses très élevées. Il y a donc une **irradiation progressive dans le temps et localisée**. Cette technique est **plus ciblée que la radiothérapie externe**.

Plusieurs radioéléments artificiels sont utilisés selon le type de cancer traité :

- L'**Iridium-192** (à retenir), le Césium-137, le Cobalt-60 → **émetteurs de γ**
- L'**Iode-125** (à retenir), le Palladium-103 → **émetteurs de RX**

L'Iridium se présente sous forme de **petits fils très fins** qu'on laisse une **certaine durée (plusieurs heures ou jours)** au contact de la tumeur puis qu'on retire. Il y a eu une **irradiation localisée**. Cette technique est utilisée pour le **cancer de la prostate et le cancer du sein**.

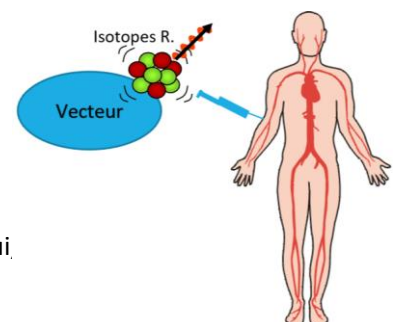


L'Iode, lui, se présente sous forme de **petits grains ou capsules en titane (grains d'Iode)**, placés directement dans la tumeur, comme un implant. On les laisse pendant **toute leur durée de vie (plusieurs mois)**, pendant laquelle ils vont délivrer une **irradiation continue**, jusqu'à ce que l'Iode soit complètement désintégré. Cette technique est surtout utilisée pour le **cancer de la prostate**, qu'on préfère à la technique des fils d'Iridium.

♦ La radiothérapie vectorisée

Elle utilise des **sources non scellées/libres à visée thérapeutique**.

Principe : on **injecte** au patient un **vecteur** qui va se fixer sur le tissu tumoral cible. Sur le vecteur est fixé un **isotope radioactif** (souvent **émetteur β^- ou α**), qui sera responsable de l'émission de la particule ou du rayonnement **toxique** pour la tumeur.



Le traitement le plus connu est celui du **cancer de la thyroïde** par l'Iode radioactif. Aujourd'hui, de nouveaux traitements très prometteurs sont en cours de développement.

IV. Préservation des tissus sains

Les objectifs de la radiothérapie sont :

- De délivrer un **maximum de dose à la tumeur**. En effet on cherche à approcher une destruction de 100% des cellules tumorales, objectif recherché mais difficile à atteindre.
- Mais de délivrer un **minimum de dose aux tissus sains environnants**. En effet on cherche à les préserver pour avoir le moins d'effets secondaires possibles.

On cherche donc à **maximiser l'irradiation de la tumeur tout en minimisant l'atteinte des tissus sains**.

Pour cela on considère 3 facteurs :

- Un **facteur spatial**
- Un **facteur temporel**
- L'**association** de la radiothérapie avec d'autres **thérapeutiques anti-cancéreuses** (*chimio ou immunothérapie - hors cours*)

1. Facteur spatial

On essaie de **focaliser au maximum le rayonnement sur la tumeur**.

a) Dépend du type de radiations utilisées

Les différents types de RI, notamment selon s'il s'agit d'un REM ou d'un RP, ne déposent pas leur énergie dans les tissus de la même manière, ce qui conditionne le choix de RI qu'on utilisera pour le traitement.

♦ Photons X [et gamma, mais on ne parle que des photons X]

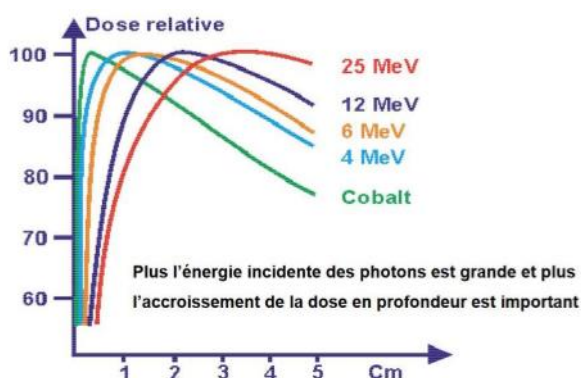
Ils sont produits par les **accélérateurs linéaires**, avec la plaque en Tungstène.

Leur **interaction** avec la matière est **probabiliste et non obligatoire** : la **majorité des photons sont atténués mais quelques-uns peuvent traverser les tissus pendant très longtemps en échappant aux interactions** ! Ainsi, pour tous les arrêter, il faudrait une épaisseur de tissu quasi infinie. Cela pose **problème en radiothérapie** car il y aura une petite dose assez pénétrante qui réussira à aller plus loin que la tumeur.

En revanche, ils peuvent aller loin, donc permettent de traiter des **tumeurs profondes**.

Ils ont une **décroissance exponentielle**, plus ou moins rapide en fonction du coefficient d'atténuation μ du tissu et de l'intensité du faisceau initial.

Enfin, ils ont un **trajet relativement rectiligne**.



Graphique : courbes de dépôt de dose en fonction de la profondeur.

On a plusieurs courbes correspondant à des faisceaux de RX d'énergies différentes (*de 4 à 25 MeV*).

Le **dépôt de dose** est **maximal dans les premiers cm** (*pic entre 1 et 4 cm*) puis après l'énergie continue à se déposer dans les tissus mais elle décroît avec la profondeur.

Par contre, le **dépôt de dose** est **plus faible dans le premier cm que dans les cm suivants**. Ce phénomène est dû aux **premiers électrons éjectés qui sont projetés vers l'avant**, et vont donc faire leurs interactions quelques mm plus loin.

Cette propriété est **utile en radiothérapie** : le premier cm correspond à la peau, et ça permet d'**éviter l'inflammation de la peau**.

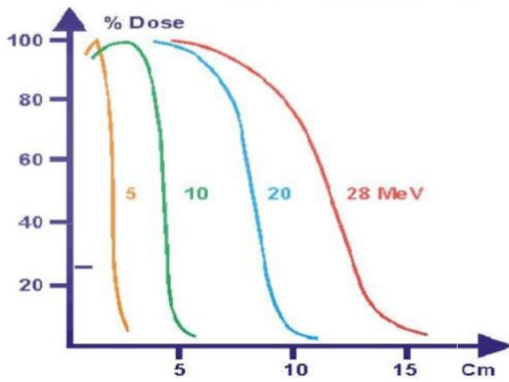
♦ Electrons

Ils sont également produits par les **accélérateurs linéaires**, sans la plaque en Tungstène.

Ils sont **chargés** donc font des **interactions coulombiennes avec la matière** : les **transferts d'énergie** sont **élevés**, ainsi les électrons sont **peu pénétrants**.

Cette fois, ils n'ont **pas de décroissance exponentielle**.

Leur **pouvoir de ralentissement augmente à la fin du parcours** : plus la particule ralentie, plus les interactions sont nombreuses donc plus il y a d'ionisations, et donc plus elle ralentie encore plus, jusqu'à aboutir à son **arrêt complet**. Ainsi, contrairement aux RX, les **électrons sont tous arrêtés à une certaine distance**.

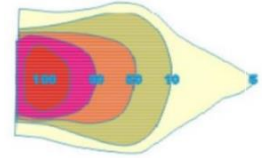


La courbe est différente de celle des RX.

Comme les **électrons sont peu pénétrants**, ils sont arrêtés dans les premiers cm. Pour autant leur **distance maximale dépend de leur énergie initiale**.

Exemple : pour les électrons de 10 MeV, elle est de 5cm. Donc au-delà de 5cm il n'y a plus aucun électron.

Cette propriété est **très utile en radiothérapie**. En effet si derrière la tumeur qu'on veut irradier se trouve un organe à risque (*ex moelle épinière*), on choisira l'énergie des électrons utilisés en fonction de leur distance maximale, de manière à ce qu'ils s'arrêtent avant le tissu à préserver, qui ne sera pas irradié.



En revanche, les électrons ont un **trajet sinueux**, ce qui n'est pas pratique car leur **dépôt d'énergie est large dans l'espace**.

♦ Protons (protonthérapie)

Les protons sont produits par un **cyclotron**.

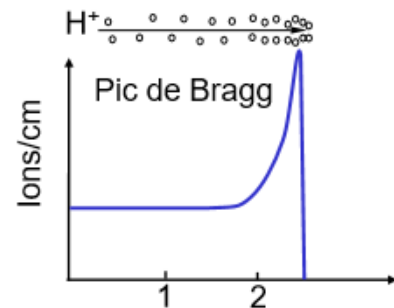
Ce sont des **particules chargées** donc **peu pénétrantes**, et leur **trajet est assez court**.

Ce sont aussi des **particules lourdes**, ce qui fait qu'elles ont une **trajectoire rectiligne**. C'est très **utile en radiothérapie** car on peut ainsi **cibler très précisément la tumeur**. Les protons sont les **particules les plus précises** !

Chez les protons, le **dépôt d'énergie se fait majoritairement à la fin du parcours**. C'est le **pic de Bragg** : le proton fait son maximum d'ionisation et donc fait le plus de dégâts juste avant son arrêt.

Là aussi, la **profondeur du pic dépend de l'énergie initiale du proton**.

C'est **très pratique en radiothérapie** : on s'arrange pour que la **tumeur se trouve justement sur le pic de Bragg**, ce qui permet de déposer un **maximum de dose sur la tumeur** et de **préserver les tissus sains environnants** en limitant le dépôt de dose dessus (peu avant la tumeur et pas du tout après la tumeur !).



Conclusion : la **protonthérapie est la technique la plus ciblée et la plus précise** grâce à la **combinaison entre le pic de Bragg et la trajectoire rectiligne** des protons. La dose délivrée à la tumeur est maximale et très ciblée et l'irradiation des tissus environnants est limitée.

Remarque sur les appareils de protonthérapie : Avant ils étaient de **moyenne énergie (5 MeV)**. On les utilisait pour les **tumeurs superficielles ou peu profondes** : **tumeurs cutanées** ou **tumeurs de la rétine**. Aujourd'hui, il existe des **systèmes de protonthérapie haute énergie (jusqu'à 235 MeV !)**, beaucoup plus en **profonds (jusqu'à 32cm)**. On traite avec les **petites tumeurs**, comme celle de l'**œil** toujours, mais aussi les **tumeurs de l'enfant**, car c'est très **précis**.

♦ Tableau 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 de - en - utilisé	Tumeurs profondes (abdo, thorax)	Cibles superficielles devant un organe critique	Tumeurs superficielles : cutané, œil, enfant...

b) Dépend de la géométrie de l'irradiation

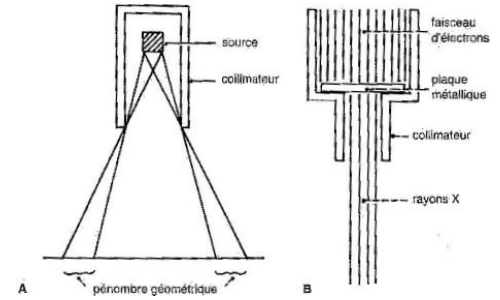
Les techniques ont beaucoup évolué au fil de années pour permettre une géométrie la mieux adaptée à la tumeur possible.

♦ Faisceaux divergents (image A)

Le faisceau **s'élargit** au fur et à mesure de la distance. Cela pose 2 problèmes :

- l'**intensité** du faisceau est **inversement proportionnelle au carré de la distance**
- une **zone de pénombre** apparaît sur les **bords**, où l'intensité est plus faible.

→ L'irradiation est **peu homogène** (pas génial...)



♦ Faisceaux parallèles (image B)

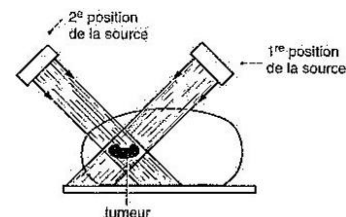
Les faisceaux sont orientés **parallèlement** les uns aux autres grâce au **collimateur** (sorte de filtre en lamelles de plomb). Le faisceau est **beaucoup plus précis** et résout les 2 problèmes des faisceaux divergents.

→ L'irradiation est **beaucoup plus homogène**

♦ Faisceaux convergents sous différents angles, sans modulation du débit de dose

Il s'agit de la **technique de radiothérapie conformationnelle classique**.

La source d'irradiation tourne autour du patient et peut prendre **4 à 6 orientations** différentes grâce à un **système de rotation**. Chaque orientation vise la tumeur mais on peut adapter la forme du champ irradié à la forme de la tumeur (grâce à des caches).



→ Cette technique permet de **concentrer l'irradiation sur la tumeur et de limiter l'irradiation des tissus sains**, en l'étalant sur une plus grande zone de tissus sains pour que chacun se prenne des doses moins fortes d'irradiation.

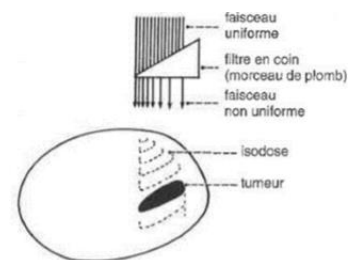
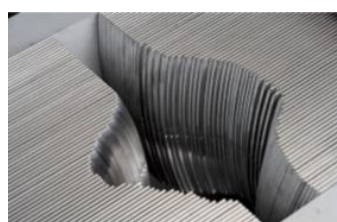
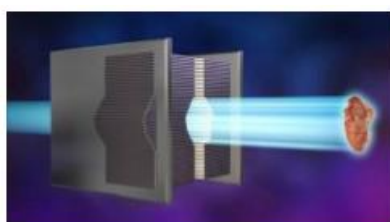
♦ Faisceaux convergents sous différents angles, avec modulation du débit de dose

Il s'agit de la **technique IMRT (Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité)** : plus récente.

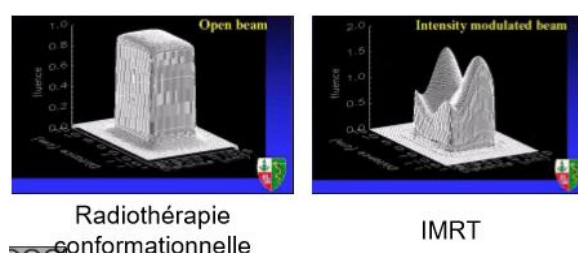
Il y a modulation au cours de l'irradiation de la dose délivrée par le faisceau, grâce à un **collimateur multi-lames** : **120 lames métalliques hyper-mobiles pendant l'irradiation et informatisées**. Ainsi il y a parfaite adaptation à la forme de la tumeur.

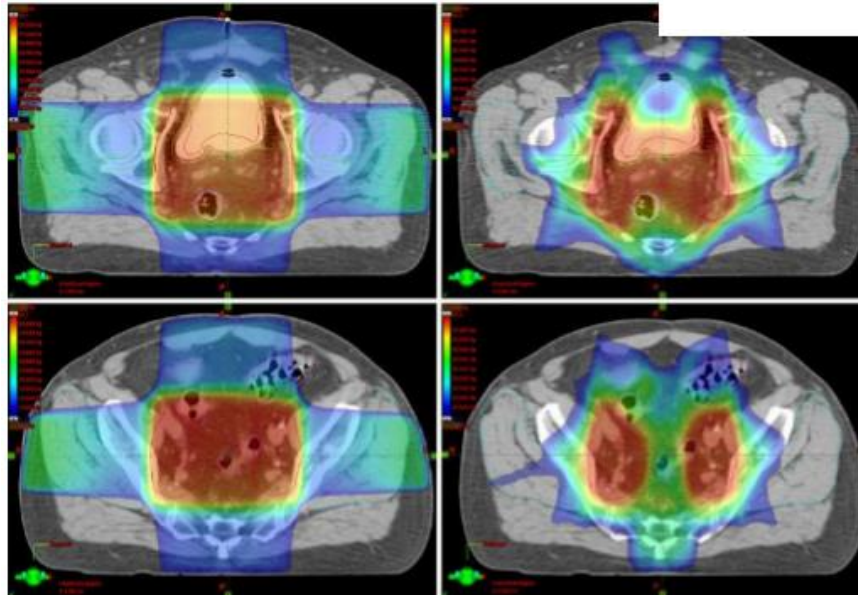
De plus, l'**intensité qui ressort derrière le collimateur est diminuée** car il atténue une partie du rayonnement. Ainsi il y a aussi adaptation à la profondeur de la tumeur.

→ Cette technique **s'adapte à la forme et à la profondeur de la tumeur**.



↳ Comparaison des 2 techniques de radiothérapie conformationnelle





On est dans le pelvis avec une tumeur de la prostate. La zone centrale (*rouge*) est celle où la dose délivrée est maximale.

On voit qu'avec la technique classique (*à gauche*), on **étale l'irradiation sur les tissus sains** mais la géométrie n'est pas adaptée à la tumeur, et la **vessie** et le **rectum** sont **fortement irradiés**, ce qui crée d'importants effets secondaires.

Avec l'IMRT (*à droite*), la dose maximale est plus **centrée sur la tumeur**, et le **rectum** et la **vessie** sont **mieux protégés** en recevant des **doses plus faibles** d'irradiation. On peut ainsi **moduler la géométrie de la dose en fonction de la géométrie de la tumeur**.

♦ Radiothérapie stéréotaxique robotisée

Il s'agit aussi d'une **technique de pointe**, c'est **actuellement la plus précise**.

Un **faisceau d'irradiation extrêmement fin et de haute précision** (quasi chirurgicale) est créée par un **bras articulé**. Le **patient est immobilisé par un masque**.

On l'utilise pour des **lésions de petits volumes** ($< 3\text{cm}$) souvent **cérébrales**, car on veut une irradiation très précise.



Exemple du Cyberknife ou radiochirurgie

Le bras robotisé est **hypermobile** (6 axes de rotation, 1200 positions différentes !)

Il y a un **guidage par imagerie médicale**, permettant un contrôle des mouvements du patient et de la tumeur en temps réel, pour **viser la tumeur le plus précisément possible** et permettre une **bonne préservation des tissus sains environnants**.

2) Facteur temporel

Le fractionnement de l'irradiation dans le temps, en plusieurs séances, permet de préserver les tissus sains.

♦ Paramètres de l'irradiation

Quand on irradie un patient, on définit plusieurs paramètres : la **dose délivrée D** , le **nombre de séances N** (rarement une seule !), la **dose totale reçue** $= D \times N$, l'**intervalle de temps t** entre les séances, et la **durée du traitement** $= (N - 1) \times t$

♦ Intérêt du fractionnement de l'irradiation

L'intérêt de fractionner l'irradiation en plusieurs séances est de **majorer l'effet différentiel** entre l'irradiation du **tissu tumoral** et celle des **tissus sains**.

♦ Mécanismes

Le fractionnement de l'irradiation est justifié car il engendre 3 mécanismes bénéfiques : la **restauration cellulaire et tissulaire** pour les tissus sains, l'**effet oxygène** pour le tissu tumoral.

- **La restauration cellulaire**

Les systèmes de réparation des lésions de l'ADN sont plus actifs dans les cellules saines que dans les cellules tumorales. Ainsi, **entre 2 séances d'irradiation, les cellules saines restaurent leurs lésions ADN plus rapidement** que les cellules tumorales : elles se réparent mieux.

- **La restauration tissulaire**

L'irradiation entraîne une **augmentation de l'activité mitotique** des cellules survivantes : c'est la **repopulation**. Cette repopulation est **plus forte pour les tissus sains** que pour le tissu tumoral.

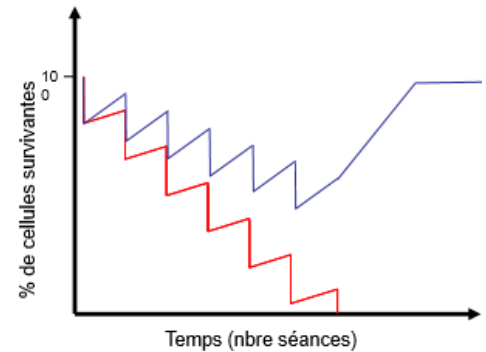
L'inconvénient de cette restauration cellulaire et tissulaire est qu'elle **oblige à augmenter la dose délivrée à la tumeur pour la détruire totalement**.

Graphique : Courbe du haut = cellules saines et courbe du bas = cellules tumorales.

Au début on a le même nombre de cellules saines et cancéreuses, mais après la 1^e irradiation, il y a une meilleure récupération des cellules saines.

Au fur et à mesure des irradiations, on voit que la **différence entre les cellules survivantes saines et tumorales augmente** de plus en plus, avec un plus grand % de cellules survivantes saines.

A la dernière séance, on voit qu'on a **tué la totalité des cellules tumorales** mais qu'il reste suffisamment de cellules saines pour repeupler le tissu.



- **L'effet oxygène**

Entre 2 séances d'irradiation, la tumeur diminue légèrement de taille ce qui permet sa meilleure oxygénation (notamment pour les cellules hypoxiques et nécrotiques qui ne sont pas oxygénées). Donc **à chaque irradiation on augmente la réoxygénation du tissu tumoral**, ce qui prépare la **meilleure efficacité de la prochaine séance**, car **plus le tissu est oxygéné et plus la radiothérapie est efficace**.

V. Dosimétrie (pas de QCM)

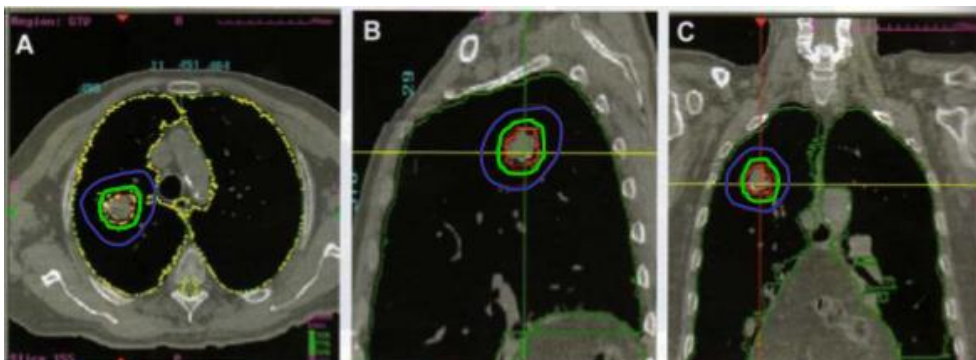
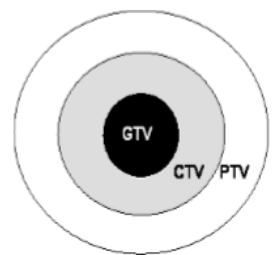
Elle définit et mesure les grandeurs liées à l'énergie perdue des RI pendant leur traversée des tissus. Elle tient compte des caractéristiques du RI et du tissu cible.

La dosimétrie contrôle l'exposition par :

- les « **dosages** » : c'est la dose délivrée
- le « **centrage** » : c'est la **détermination du volume de la cible à traiter** (par un scanner dosimétrique).

On considère 3 volumes d'irradiation autour d'une tumeur :

- Le **GTV** : tumeur telle qu'on peut la **palper/la voir** sur le scanner → **irradiation maximale**
- Le **CTV** : marge de tissu où peuvent se trouver quelques **cellules tumorales résiduelles**, c'est l'**invasion des marges** → **zone de risque**
- Le **PTV** : **compromis un peu plus large** pour prendre en compte les **variations physiologiques de position de la tumeur** (mouvements de respiration, mouvements cardiaques, mouvements du patient...)



Contour rouge = GTV

Contour vert = CTV

Contour violet = PTV