

## OPTIMISATION DE LA « DOSE PATIENT » EN RADIOTHERAPIE (DONT FLASHTHERAPIE)

**Stéphane SIMON**

Hôpital Universitaire de Bruxelles / Institut Jules Bordet

90, Rue Meylemeersch 1070 Bruxelles

stephane.simon@hubruxelles.be

Malgré les avancées thérapeutiques et technologiques, le cancer reste malheureusement un problème important de santé publique. En France et en 2023, plus de 430.000 nouveaux cancers ont été diagnostiqués et plus de 157.000 personnes en sont décédées (INC). La tendance relative aux nombres de cancer est à la hausse, principalement suite à l'évolution démographique et à la pyramide des âges. Parmi l'arsenal thérapeutique pour combattre cette maladie, outre la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées par anticorps monoclonaux, la radiothérapie va être utilisée chez plus d'un patient sur deux à un moment donné de la maladie. La radiothérapie utilise les propriétés des radiations ionisantes pour induire au niveau des cellules tumorales toute une série de réactions biochimiques qui vont entraîner des dommages dans l'ADN, rendant ainsi ces cellules incapables de se diviser indéfiniment. D'une façon générale, la radiothérapie est délivrée localement, par petite fraction de dose journalière d'environ 2 Gy de façon à obtenir un effet différentiel entre la tumeur (qui répare mal les dommages) et les tissus sains (qui, pour la plupart, réparent mieux les dommages). En matière d'optimisation, l'objectif essentiel pour un traitement efficace est de délivrer la dose nécessaire aux zones tumorales en épargnant autant que faire se peut, les tissus sains avoisinants. Cet objectif primordial est la tâche des radiothérapeutes et des médecins médicaux. Historiquement, la première avancée majeure en radiothérapie a été l'obtention de faisceaux suffisamment énergétiques, c'est-à-dire assez pénétrants pour pouvoir délivrer des doses importantes en profondeur sans avoir à donner des doses superficielles rédhibitoires dans les tissus sains. L'arrivée des irradiateurs au Co-60 et puis surtout des accélérateurs linéaires avec leur faisceau d'énergie bien au-delà du MeV ont résolu cette limitation. Les très hautes énergies n'étaient toutefois pas exemptes de défaut puisqu'elles engendraient la libération de neutrons rapides avec leurs problèmes associés de radioprotection. L'apparition de l'informatique et des imageurs CT en 3D ont permis une prise en charge plus personnalisée des traitements. La collimation des faisceaux au plus juste autour de la forme de la tumeur avec des caches en plomb usinés pour le patient, combinée à une immobilisation des patients pendant le traitement ont permis de réduire considérablement les volumes de tissus sains irradiés et grâce à cela, les complications associées aux traitements. Cette collimation personnalisée des faisceaux a été grandement facilitée avec l'arrivée des collimateurs multi-lames (CML). Le CML est un dispositif de caches automatisé, placé dans le faisceau et composé de nombreux fins blocs parallèles motorisés, faits en matériau absorbant de haut Z, dont l'agencement dans le faisceau permet de façonner de manière automatique et très flexible, la collimation la plus appropriée à la forme de la tumeur. Le déplacement de ces lames durant la délivrance de la dose a rendu possible la

technique dite de RTMI, la radiothérapie à modulation d'intensité. Lors de celle-ci, la fluence de particules n'est plus globalement constante mais fluctue significativement d'un point à l'autre dans le faisceau. La combinaison de plusieurs faisceaux à intensité modulée est en effet la seule technique permettant d'épargner un organe sain entouré par des zones à traiter. Pour encore plus de précision, la radiothérapie a été également guidée par de l'imagerie acquise au moment du traitement, le plus souvent grâce à des CBCT embarqués sur les accélérateurs. Ces imageurs permettent de vérifier le bon positionnement du patient avant la délivrance de chaque séance de traitement. La radiothérapie peut être aussi synchronisée avec la respiration, technique qui permet par exemple d'épargner le cœur du patient lors d'une irradiation d'un sein. Plus récemment, la technique RTMI a évolué en VMAT, radiothérapie par modulation d'intensité volumétrique par arc. Lors de celle-ci, l'accélérateur tourne autour du patient à vitesse variable pendant que le MLC module l'intensité du faisceau. Ces techniques peuvent être faites avec des accélérateurs standards ou des machines dédiées (Tomothérapie). Elles nécessitent généralement moins de temps de tir (et donc moins de rayonnement de transmission et dès lors moins d'exposition corporelle au patient). En multipliant les portes d'entrées des faisceaux, on diminue les doses importantes délivrées aux structures saines mais par contre, on augmente le volume exposé à faible dose. Par ailleurs, avec la multiplication des portes d'entrée, l'énergie du faisceau ne doit plus être si élevée, typiquement un faisceau de 6 MV convient parfaitement et nous affranchit des problèmes de neutrons. La radiothérapie stéréotaxique, une technique réservée aux tumeurs de petit volume, utilise également un grand nombre de portes d'entrée et un système de contention limitant au maximum les mouvements du patient. Le faible volume de tissus sains irradiés à forte dose permet de délivrer des doses par fraction nettement plus importantes, permettant un meilleur contrôle local sans augmenter les complications. A la limite, une seule séance est réalisée. On parle alors de radiochirurgie. Le Gamma Knife et le Cyberknife sont des machines dédiées à ces traitements. Pour certaines indications, la dose délivrée sur un tout petit volume du cerveau peut monter à 130 Gy en une séance. La radiothérapie péropératoire, c'est-à-dire délivrée pendant l'acte chirurgical, se délivre naturellement également en une seule séance. C'est le chirurgien qui se charge d'écarter du faisceau toute structure sensible (peau, nerf, uretère...). La dose est généralement délivrée avec un faisceau d'électrons provenant accélérateur mobile auto-blindé ou avec des rayons X de faible énergie. C'est une technique très économe pour l'exposition corporelle du patient puisque peu d'organes sains sont irradiés. D'une façon générale, l'utilisation de particules chargées (électrons, protons, ions 'lourds') dont le parcours dans la matière est limité, optimise les expositions corporelles des patients. Très récemment, les accélérateurs ont pu être couplés à une résonance magnétique qui permet la parfaite visualisation du positionnement du patient et de sa tumeur. Lorsque l'on constate que l'anatomie du patient a changé, on peut alors réaliser une radiothérapie adaptative. Les faisceaux sont alors modifiés et recalculés pour la séance en question. Cela nécessite évidemment la présence du radiothérapeute et du physicien médical lors de chaque séance de traitement. Cette technique est notamment utilisée avec de grosses doses par fraction pour traiter plus efficacement les tumeurs du pancréas, assez mobiles et généralement plutôt réfractaires à la radiothérapie classique.

L'avenir de la radiothérapie passera peut-être par la délivrance de dose avec un débit très élevé, supérieur à 40 Gy/s en moyenne (aujourd'hui le débit moyen maximum d'un accélérateur est d'environ 10 Gy/min à l'isocentre). Ce mode de délivrance est appelé Flash. De nombreuses études sur des animaux ont montré un effet protecteur du mode Flash sur les tissus sains sans pénaliser l'action sur la

tumeur. Ce mécanisme n'est pas à cette heure très bien compris, une hypothèse serait l'apparition d'hypoxie protectrice dans les tissus sains. Aujourd'hui, la délivrance de ces débits de dose ultra élevés ne peut se faire qu'assez superficiellement avec des électrons ou des rayons X de synchrotrons. Pour des tumeurs plus profondes, des électrons de très haute énergie (VHEE) ou des protons sont nécessaires, voire un accélérateur modifié tel que celui développé par une équipe de Stanford (PHASER). Le principal défi que ces techniques vont poser au niveau de la radioprotection sera le respect des contraintes de débit de dose instantané. Enfin, il n'est pas exclu qu'à l'avenir, certaines radiothérapies se fassent au niveau cellulaire, n'irradiant significativement que les cellules tumorales. La technique dite du BNCT, la thérapie par capture de neutrons dans du bore en est l'illustration. Le BNCT consiste à faire rentrer assez de B-10 dans les cellules tumorales et à les soumettre une fluence suffisante de neutrons épi-thermiques (0.5 eV- 10 KeV), la réaction de capture neutronique qui s'ensuit dans la cellule va déposer très localement (5-9  $\mu\text{m}$ ) une énergie de 2.31 MeV sous la forme de particules ayant un haut Transfert d'Energie Linéique (alpha et ion Li-7). Beaucoup de problèmes liés à cette technique restent encore à résoudre, y compris en radioprotection, mais cette approche novatrice offre de perspectives encourageantes pour traiter des tumeurs qui ont aujourd'hui un pronostic extrêmement sombre.