

# Techniques innovantes en radiothérapie oncologique : évolution ou révolution ?

*New technologies in radiation oncology: evolution or revolution?*

P. Giraud\*



Depuis la naissance de la radiothérapie en 1895, des progrès notables ont eu lieu dans cette discipline, dont une partie considérable est liée à des évolutions techniques marquantes. Ces quinze dernières années ont été particulièrement riches en nouveaux développements et innovations technologiques. Cet article vise à présenter succinctement les nouvelles techniques en radiothérapie externe et celles à venir, à savoir la radiothérapie guidée par l'image (ou *image-guided radiotherapy* – IGRT), la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI, ou *intensity-modulated radiation therapy* – IMRT), les techniques d'asservissement respiratoire, la tomothérapie, le système CyberKnife® et l'hadronthérapie. Si ces différentes technologies sont disponibles dans un nombre encore limité de centres, elles ont un potentiel important d'implantation et de diffusion en France.

## Radiothérapie guidée par l'image

L'approche conformationnelle, appelée "radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle" (RTC3D) avec ou sans modulation d'intensité, est basée sur l'utilisation des techniques d'imagerie les plus modernes, de logiciels de dosimétrie performants et de procédures d'assurance de qualité rigoureuses. L'imagerie occupe une place croissante dans ces nouvelles techniques, qu'il s'agisse de la délimitation des organes cibles et à risque, du calcul précis de la distribution de dose ou de la mise en place

des patients pour le traitement. Cependant, des variations anatomiques peuvent survenir en cours d'irradiation, diminuant potentiellement le bénéfice clinique de ces nouvelles techniques de haute précision. La radiothérapie guidée par l'image a pour objectif de localiser avec précision le volume cible tumoral avant et/ou pendant la séance d'irradiation pour s'assurer de sa bonne position par rapport aux faisceaux d'irradiation. Elle rassemble l'ensemble des techniques d'imagerie indépendantes ou non de l'accélérateur, planaires ou volumétriques, irradiantes ou non irradiantes, permettant une visualisation directe du volume cible (tissus mous), ou une visualisation indirecte à l'aide de marqueurs intratumoraux. La position de la cible est comparée à sa position théorique définie lors de la planification dosimétrique, le patient étant déplacé, si nécessaire, pour que les positions correspondent. Parmi les technologies les plus récentes mises à disposition figurent celles permettant d'obtenir des images tomodesitométriques (TDM) tridimensionnelles en position de traitement à chaque séance. Plusieurs solutions sont proposées, comme l'installation d'un scanner dans la salle d'irradiation (table commune entre la TDM et l'accélérateur), l'utilisation de panneaux d'acquisition des images portales en rotation pour reconstruire des images 3D en un seul tour (cone-beam CT) [figure 1], l'ajout de 1 ou 2 tubes de rayons X sur le bras d'un accélérateur linéaire, ou l'intégration d'un scanner et d'un linac dans un seul dispositif (lire infra la partie "Tomothérapie"). Ces données anatomiques répétées durant toutes les séances de radiothérapie offrent la possibilité d'adapter les paramètres d'irradiation aux modifi-

\* Université Paris Descartes ; service d'oncologie-radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.

# Résumé

La radiothérapie est en constante évolution depuis plus d'un siècle. Les nouvelles techniques d'irradiation sont fondées sur l'utilisation des techniques d'imagerie médicale les plus modernes, de logiciels de dosimétrie performants, d'accessoires de contention sophistiqués, et de procédures de vérification et d'assurance de qualité rigoureuses. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) qui permet de "sculpter" des isodoses autour du volume tumoral, l'irradiation des cibles mobiles (asservissement respiratoire) associée à la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie stéréotaxique, l'hadronthérapie par protons ou ions carbone font naître de nouveaux espoirs pour le traitement de pathologies tumorales complexes. En liaison avec les autres thérapeutiques comme la chirurgie et la chimiothérapie, la radiothérapie avance vers une prise en charge globale du patient et des traitements sur mesure adaptés à chaque tumeur.

## Mots-clés

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité  
CyberKnife®  
Tomothérapie



**Figure 1.** Accélérateur linéaire de dernière génération équipé d'un système d'imagerie embarquée Varian On-Board Imager™ (service de radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris).

cations morphologiques du patient ou du volume cible tumoral susceptibles de survenir en cours de traitement (*adaptive radiation therapy*) [1].

## Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

Il y a une quinzaine d'année, le développement des collimateurs multilames (ou *multileaf collimator* [MLC]) a d'abord permis le remplacement des caches plombés ou en alliage pour la conformation de faisceaux "statiques". Ce n'était qu'un premier pas. Avec les techniques multifaisceaux statiques successifs définis par le MLC (*step and shoot*) ou bien par une approche de mouvement continu de lames (MLC dynamique, parfois appelé *sliding window*), on peut désormais implémenter des faisceaux d'intensité non homogène. Cette notion de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permet d'obtenir, par combinaison de plusieurs faisceaux ayant chacun une inhomogénéité contrôlée, une distribution de dose parfaitement adaptée au volume cible (*figure 2*). Pour bénéficier de tout l'intérêt de cette technique, le calcul de chaque faisceau n'est plus réalisé de façon directe (en fixant les paramètres de chaque faisceau par essais successifs), mais par des algorithmes informatiques appelés

"calculs inverses" : les volumes d'intérêt (cibles, critiques, etc.), les contraintes et les tolérances de doses à respecter sont déterminés au préalable, puis le système de calcul optimise le profil d'intensité de chaque faisceau pour respecter ces paramètres initiaux (2).

## Techniques d'asservissement respiratoire

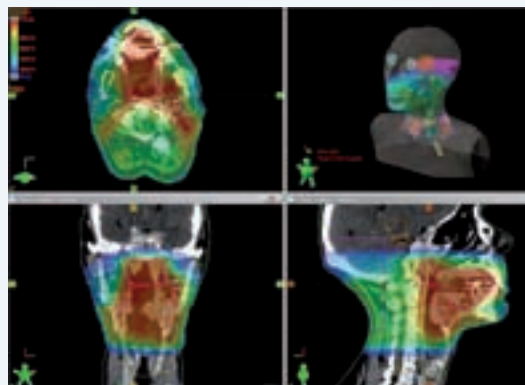
La prise en compte des mouvements respiratoires a toujours été une préoccupation majeure de la radiothérapie thoracique (poumons, seins...) et abdominale (foie, reins...). Le développement de la RT3D et de la RCMI l'a encore accentuée : la taille des champs d'irradiation diminuant, il est devenu nécessaire d'évaluer très précisément les mouvements des organes intra- ou extrathoraciques induits par la respiration et/ou, si possible, de les contrôler. Récemment, une solution technologique a été développée en ce sens qui permet de délivrer l'irradiation à un moment précis et planifié à l'avance : le *gating* respiratoire. Différentes techniques de *gating* respiratoire existent actuellement, parmi lesquelles deux approches peuvent être isolées : soit la respiration du patient est bloquée pendant l'acquisition ou pendant l'irradiation, soit le patient respire librement et le déclenchement des différents appareils s'effectue automatiquement – de façon synchronisée – à un niveau respiratoire donné. Dans la première technique, la respiration du patient est bloquée, habituellement en inspiration, soit volontairement, soit par

## Highlights

*Radiotherapy has been in constant progress for the past century. New technologies are based on modern imaging modalities, efficient 3D treatment planning systems, sophisticated immobilization systems and rigorous quality assurance and treatment verification. IMRT (intensity-modulation radiation therapy) which can "sculpt" isodoses around tumor volumes, irradiation of moving targets (gating) with the help of IGRT (image-guided radiotherapy), stereotactic irradiation, hadrontherapy with protons or carbon ions represent major potential progress for the treatment of complex tumors. In association with other surgical or medical treatments, progress in radiotherapy is aiming at a global approach of the patient and tailored treatment for each individual tumor.*

## Keywords

*Intensity-modulated conformal radiotherapy  
CyberKnife®  
Tomotherapy*



**Figure 2.** Dosimétrie d'une irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures. Les doses les plus fortes (en rouge) sont circonscrites dans l'oropharynx et les aires ganglionnaires IIA et IIB gauches, puis les doses sont progressivement réparties selon chaque volume en fonction de son risque propre. Noter la protection particulière de la glande parotite droite (dose faible en bleu).

l'occlusion d'une valve (figure 3). Historiquement, ce sont les premiers systèmes utilisés en routine. Cependant, ils nécessitent une implication importante du personnel (surveillance) et la collaboration étroite des patients (efforts respiratoires difficiles). L'autre approche consiste à suivre en temps réel, grâce à différents types de capteurs, le rythme ventilatoire du patient qui respire librement, puis à déclencher le scanner ou l'accélérateur linéaire à un niveau toujours identique du cycle respiratoire. Cette technique, qui s'adapte au cycle respiratoire propre de chaque personne, permet de traiter davantage de patients que les systèmes précédents. Les premiers résultats chez des patients traités pour un cancer du poumon, du foie ou du sein sont très prometteurs (3).



**Figure 3.** Système de radiothérapie asservie à la respiration avec blocage respiratoire volontaire et dispositif de feedback par lunettes vidéo (système Dyn'R – service de radiothérapie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris).



**Figure 4.** Tomothérapie (département de radiothérapie, Institut Curie, Paris).

## Tomothérapie

Le principe de la tomothérapie consiste à embarquer sur un statif de scanner un petit accélérateur d'électrons pour la production des faisceaux de photons de moyenne énergie (6 MV) [figure 4]. Le faisceau est mis en forme par un système de collimation en fente permettant une irradiation sur 40 cm de largeur par 1 à 5 cm d'épaisseur, couvrant ainsi une "tranche" (d'où le terme "tomothérapie"). Chaque tranche est découpée en minifaisceaux qui peuvent être interrompus à volonté au cours de la rotation par un système obturateur de type collimateur multilames binaire à haute vitesse, permettant de moduler l'intensité du faisceau de façon sélective pour réaliser la distribution de dose voulue. Pendant l'irradiation, comme pour un scanner de radiodiagnostic, la table se déplace longitudinalement. Le mouvement global est donc celui d'un scanner fonctionnant en mode hélicoïdal et balayant jusqu'à 160 cm de longueur de traitement en continu. Ce système permet également de réaliser une imagerie en temps réel en position de traitement pour valider la mise en place, puisqu'un détecteur opposé au tube accélérateur permet d'obtenir une image 3D tomодensitométrique. Le plan de traitement est directement obtenu par planification inverse (comme en RCMI avec des accélérateurs linéaires classiques), avec l'avantage de ne pas avoir à choisir l'orientation des faisceaux. Ainsi, la tomothérapie regroupe en un seul appareil un système original d'irradiation conformationnelle continue avec modulation d'intensité et un dispositif intégré de contrôle scanographique des champs d'irradiation (4). Cette technique est utilisée en routine depuis début 2007 en France, à Paris, Bordeaux et Nantes, et plus récemment à Strasbourg, Lille et Toulouse, dans le cadre du projet de développement des nouvelles techniques innovantes en radiothérapie soutenu par l'Institut national du cancer (5).

## CyberKnife®

Les robots entrent progressivement dans le monde médical, intégrant dans une même unité la perception (imagerie diagnostique, informations anatomiques et spatiales) et l'action (positionnement précis dans l'espace, traitement). Ces robots initialement issus du monde industriel sont depuis quelques années mis en œuvre dans de multiples spécialités médicales comme la cardiologie, la chirurgie abdomi-

nale ou ORL, et maintenant la radiothérapie. Fondé sur l'expérience de la radiochirurgie intracrânienne réalisée jusqu'à présent avec des Gamma Units spécialisées ou des accélérateurs linéaires modifiés, le CyberKnife® est un système robotique de radiothérapie externe non invasif offrant la possibilité d'orienter un faisceau de photons d'énergie intermédiaire (6 MV) dans toutes les directions, y compris pour des localisations extracrâniennes. Ainsi, un accélérateur miniaturisé est monté sur un bras robotisé, guidé en temps réel par un système d'imagerie basé sur des tubes de rayons X disposés en position fixe dans la salle de traitement (figure 5). La collimation est assurée par un collimateur circulaire dont on choisit le diamètre dans la gamme de 5 à 60 mm. On ne peut traiter que des tumeurs de taille limitée ou combiner plusieurs irradiations sur des cibles multiples adjacentes; c'est l'une des rares limitations de cette machine. En pratique, le robot articulé qui supporte la tête d'irradiation à 6 degrés de liberté permet le positionnement de multiples faisceaux, avec des orientations dans presque tout l'espace et avec une précision meilleure que 0,2 mm. Un double système orthogonal d'imagerie comportant des tubes de rayons X et un système infrarouge offre la possibilité d'un suivi continu du positionnement du patient pendant les séances d'irradiation (*tracking*). Les premiers systèmes ont été installés en France en 2007 à Nancy, Lille et Nice, dans le même cadre organisationnel que la tomothérapie (6).

## Hadronthérapie

Le terme "hadronthérapie" recouvre une large panoplie de particules utilisées, abandonnées ou potentiellement applicables à la radiothérapie, incluant les protons, les neutrons, des ions légers (hélium, oxygène, carbone) et des ions lourds (néon, argon). Les protons sont les particules les plus utilisées dans le monde. Comparés aux photons X des accélérateurs linéaires classiques, les protons sont caractérisés par un dépôt de dose élevé sur une très courte distance en fin de parcours (pic de Bragg). Cette propriété physique spécifique limite l'irradiation aux tissus sains avoisinant le volume cible et facilite ainsi le traitement de tumeurs très proches d'organes sains très radiosensibles. Sur le plan clinique, certaines indications sont à présent solidement validées : c'est le cas des tumeurs oculaires, ou encore des chordomes ou chondrosarcomes de la base du crâne. D'autres sont en cours d'évaluation, comme les méningiomes, les tumeurs du cavum localement



Figure 5. CyberKnife® (département de radiothérapie, centre Antoine-Lacassagne, Nice).

évoluées ou certaines tumeurs pédiatriques. En France, il existe deux centres de protonthérapie (à Nice et à Orsay). Le centre de Nice dispose d'un cyclotron qui délivre des protons de 65 MeV traitant les lésions ophtalmologiques; le centre d'Orsay possède un synchrocyclotron qui produit des protons de 201 MeV pouvant être dégradés en protons de 73 MeV, et traite les tumeurs ophtalmologiques, celles du crâne, de la base du crâne et du rachis cervical haut. Dans ce domaine des protons, des nouveautés se préparent, notamment du fait de l'évolution vers une plus grande compacité des cyclotrons, menant à moyen terme à une plus large diffusion et à une meilleure intégration de la protonthérapie dans les plateaux techniques traditionnels. En ce qui concerne les autres particules, la potentialité d'allier les avantages balistiques des protons et les effets biologiques différentiels des neutrons (meilleure radiosensibilité potentielle des tissus mal oxygénés mais d'utilisation complexe) donne lieu à plusieurs projets d'irradiation par des ions légers et lourds, en particulier des ions carbone. En France, un centre d'hadronthérapie par ions carbone est en discussion à Lyon (projet Étoile), en coopération avec d'autres centres déjà en cours ou planifiés en Europe (Allemagne, Italie, Autriche notamment) [7].

## Références bibliographiques

1. De Crevoisier R, Isambert A, Lisbona A et al. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2007;11:296-304.
2. Mohan R, Wang X, Jackson A et al. The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. *Radiother Oncol* 1994;32:232-48.
3. Giraud P, Yorke E, Jiang SB et al. Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques. *Cancer Radiother* 2006;10:269-82.
4. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20:1709-19.



## Conclusion

La tendance actuelle en radiothérapie est d'installer des équipements permettant, d'une part, la RCMI et, d'autre part, le contrôle de la position du patient par imagerie 3D embarquée sur l'appareil de radiothérapie ou en position fixe dans la salle de traitement (IGRT). Des solutions sont également proposées pour adapter l'irradiation aux changements de forme ou de taille du volume cible et pour la synchroniser avec les mouvements d'organes à chaque séance (*gating, tracking...*) [8]. Un concept novateur est cependant partagé par toutes ces approches : la superposition de multiples irradiations partielles du volume cible, soit par éléments de faisceaux juxtaposés ou balayés (segments) pour les accélérateurs linéaires travaillant en mode RCMI, soit par tranches successives modulées en intensité en tomothérapie, soit, enfin, par faisceaux élémentaires fins pour le CyberKnife®. La notion d'homogénéité de la dose dans le volume cible évolue vers une inhomogénéité contrôlée, qui devra cependant être validée cliniquement afin

d'éviter des résultats inadmissibles au nom d'une évolution technologique mal maîtrisée (9).

Un autre attrait de ces technologies de haute précision limitant l'irradiation des tissus sains et la toxicité induite est leur association potentiellement plus aisée et moins morbide avec les chimiothérapies et les nouvelles thérapies ciblées plutôt qu'avec la radiothérapie classique.

Toutes ces techniques modifient profondément les habitudes ; elles induisent des investissements humains et matériels extrêmement lourds, d'autant qu'ils surviennent dans un laps de temps très court avec la succession rapide, ces 15 dernières années, "d'innovations toutes plus innovantes" les unes que les autres. Au-delà des coûts financiers, et bien que la radiothérapie reste l'une des thérapeutiques anticancéreuses les moins onéreuses, toutes ces techniques nécessitent une adaptation des personnels et du mode d'organisation des plateaux techniques, ainsi qu'une augmentation des moyens de contrôle et de maintenance sans équivalent depuis la naissance de la radiothérapie. ■

5. Kantor G, Mahé MA, Giraud P. Évaluation nationale de la tomothérapie hélicoïdale : description des indications, des contraintes de dose et des seuils de repositionnement. *Cancer Radiother* 2007; 11:331-7.

6. Bondiau PY, Benezery K, Beckendorf V et al. Radiothérapie stéréotaxique robotisée par CyberKnife® : aspects techniques et indications. *Cancer Radiother* 2007;11:338-44.

7. Noel G, Feuvret L, Ferrand R et al. Le traitement par faisceaux de particules : hadronthérapie (parties I et II). *Cancer Radiother* 2003;7:321-52.

8. Langen K. Organ motion and its management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:265-78.

9. Purdy JA. From new frontiers to new standards of practice: advances in radiotherapy planning and delivery. *Front Radiat Ther Oncol* 2007;40:18-39.

Communiqués des conférences de presse, symposiums, manifestations organisés par l'industrie pharmaceutique

## L'agence européenne vient d'accorder l'AMM à Afinitor® (évérolimus, ou RAD001) dans les cancers du rein avancés ayant progressé sous ou après traitement ciblé anti-VEGF

L'axe PTEN/PI3K/AKT est considéré comme le centre d'interaction de multiples voies de signalisation cellulaire impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire, de la prolifération cellulaire et de l'angiogenèse. Il est le plus souvent activé par le biais de récepteurs de facteurs de croissance membranaires, provoquant l'activation d'une cascade de phosphorylations de nombreuses protéines intracellulaires.

La sérine-thréonine kinase intracellulaire mTOR apparaît comme un véritable "intégrateur central" de signaux extra- et intracellulaires variés (facteurs de croissance, insuline, nutriments), constituant une cible thérapeutique privilégiée.

Afinitor® (évérolimus, ou RAD001), un inhibiteur de mTOR dérivé de la rapamycine, administré par voie orale et généralement bien toléré, vient d'obtenir son agrément dans les cancers du rein métastatiques après échec d'un traitement antiangiogénique, à la dose de 10 mg/j en continu.

Pour accorder cette AMM, l'Agence européenne du médicament (EMA) s'est fondée sur l'étude pivot multicentrique internationale de phase III, en double aveugle versus placebo, RECORD-1 (*REnal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily*), qui a montré une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé sous ou après un traitement anti-VEGF (sunitinib ou sorafénib). Une thérapeutique antérieure par bévécizumab, interféron  $\alpha$  ou interleukine 2 était autorisée dans cette étude.

Quatre cent dix patients ont été randomisés (2:1) entre *best supportive care* (BSC) + évérolimus oral à la dose quotidienne de 10 mg et BSC + placebo.

La différence en termes de médiane de survie sans progression, critère de jugement principal de l'étude, est très significative (4,9 mois versus 1,9 mois; HR=0,33; IC<sub>95</sub>: 0,25-0,43; p<0,0001). Elle correspond à une réduction de 67 % du risque relatif de progression de la maladie (celle-ci a été évaluée en aveugle par un comité indépendant).

Les toxicités sont, en règle générale, modérées, essentiellement de grade faible (1 ou 2), marquées par la possibilité de rashes cutanés, de stomatites (fréquentes) et d'inflammation des muqueuses, d'asthénie, de troubles digestifs (agueusie, diarrhées, nausées, vomissements), de thrombopénies, de leucopénies et de troubles métaboliques (hyperglycémies, dyslipidémies).

Le risque de pneumopathie interstitielle potentiellement sévère est faible (de l'ordre de 1 %). La survenue d'une toux doit conduire à des explorations pulmonaires.

La fonction rénale, la glycémie, le contrôle des lipides et des paramètres hématologiques doivent faire l'objet d'un suivi régulier.

L'administration concomitante d'un inhibiteur ou d'un inducteur de CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P doit être évitée, ainsi que les vaccins vivants.

Son utilisation doit être proscrite en cas d'insuffisance hépatique sévère, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, d'intolérance au galactose, de déficit en lactase Lapp, ainsi que chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode contraceptive.

Cette AMM européenne ouvre une voie thérapeutique pour des milliers de patients ayant reçu 1 ou 2 lignes d'antiangiogéniques (rappelons que 26 000 patients décèdent chaque année en Europe d'un cancer du rein). L'évérolimus est également autorisé aux États-Unis dans la même indication.

P. Beuzebec

Nouvelles de l'industrie  
pharmaceutique

