



HAL
open science

Simulation des processus radiobiologiques basés sur l'imagerie pour l'évaluation de schémas thérapeutiques individualisés en radiothérapie

Rihab Hami Abdoul-Azize

► **To cite this version:**

Rihab Hami Abdoul-Azize. Simulation des processus radiobiologiques basés sur l'imagerie pour l'évaluation de schémas thérapeutiques individualisés en radiothérapie. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2024. Français. NNT: 2024BRES0002. tel-04633255

HAL Id: tel-04633255

<https://theses.hal.science/tel-04633255>

Submitted on 3 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE
DE BRETAGNE OCCIDENTALE

ECOLE DOCTORALE N° 637

Sciences de la Vie et de la Santé

Spécialité : *Analyse et Traitement de l'Information et des Images
Médicales*

Par

Rihab HAMI ABDOUL-AZIZE

Simulation des processus radiobiologiques basée sur l'imagerie pour l'évaluation des schémas thérapeutiques individualisés en radiothérapie

Thèse présentée et soutenue à Brest, le 18 janvier 2024

Unité de recherche : LaTIM, INSERM UMR 1101

Rapporteurs avant soutenance :

François PARIS	DR INSERM, Responsable de l'équipe "Radiobiologie et ciblage de l'endothélium", INSERM 892 Unit, Cancer Research Center
Jean-François ADAM	MCU, HDR, Responsable du Master Physique Médicale de Grenoble, INSERM 836 Unit, Institut des Neurosciences Grenoble

Composition du Jury:

Président :	Ulrike SCHICK	Radiothérapeute, PU-PH, Radiothérapie, CHU de BREST, Hôpital MORVAN
Examineurs :	Luc SIMON Mathieu HATT	Physicien médical PhD, HDR, Oncopole Claudius Regaud DR INSERM, Responsable du groupe radiomique et modélisation multiparamétrique, LaTIM INSERM UMR 1101
	François PARIS	DR INSERM, Responsable de l'équipe "Radiobiologie et ciblage de l'endothélium", INSERM 892 Unit, Cancer Research Center
	Jean-François ADAM	MCU, HDR, Responsable du Master Physique Médicale de Grenoble, INSERM 836 Unit, Institut des Neurosciences Grenoble

Dir. de thèse : Nicolas BOUSSION Physicien médical, CRP, PhD, HDR, CHRU de Brest

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier le laboratoire LaTIM de m'avoir accueillie pendant ces trois ans et m'a permis de préparer cette thèse.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à M. Dimitris Visvikis pour m'avoir accueillie et donné l'opportunité de rejoindre son équipe.

Un grand merci à mon directeur de thèse Nicolas BouSSION pour la confiance qu'il m'a accordée tout le long de cette thèse. Je suis reconnaissante de son encadrement sans faille, son aide, ses idées qui m'ont grandement aidé à bien mener cette thèse. Je le remercie pour ses critiques constructives et surtout pour sa disponibilité durant ces années.

Je souhaite remercier chaleureusement les membres de mon jury de thèse, d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie infiniment tous les membres du LaTIM que j'ai pu croisés au cours de cette thèse pour les bons moments passés ensemble. J'ai rencontré des gens formidables et noué des amitiés. Merci de m'avoir soutenue tout au long ces années.

Je tiens à remercier ma famille et plus particulièrement mes parents qui m'ont toujours soutenue.

Je dédie cette thèse spécialement à mon mari Souleymane. Je le remercie pour son soutien, sa patience, son amour et surtout pour son encouragement dans les moments des doutes. Sans son soutien et sa présence je n'aurais jamais pu y arriver. Merci d'être présent pour moi. Je dédie cette thèse aussi à mes enfants.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
RESUME	11
ABSTRACT	12
INTRODUCTION GENERALE	13
PARTIE 1 : ÉTAT DE L'ART	15
Chapitre 1.....	16
RADIOBIOLOGIE ET RADIOTHÉRAPIE : GÉNÉRALITÉS	16
1. Généralités sur le cancer	16
1.1. Le développement tumoral.....	16
1.2. Les facteurs de risques.....	18
1.3. Diagnostic et détection du cancer : les principales techniques d'imagerie médicale	19
1.4. Les principales options thérapeutiques.....	23
2. Principes généraux de radiobiologie	24
2.1. Les effets du rayonnement ionisant sur la santé	24
2.2 Les effets biologiques des rayonnements ionisants	25
2.3. Quantification de la survie cellulaire après irradiation.....	28
2.4. Cellules normales et tumorales : ratio thérapeutique.....	31
2.5. L'effet d'oxygène	32
2.6. Dose et fractionnement	33
3.1. Principe de la radiothérapie	34
3.2. Traitement par radiothérapie externe	35
Chapitre 2.....	41
MODÈLES DE CROISSANCE TUMORALE	41
.....	41
1. Les modèles de croissance tumorale	42
1.1. Les modèles microscopiques.....	43

1.2. Les modèles macroscopiques	46
1.3. Les modèles hybrides	48
2. Modélisation de l'évolution tumorale basée sur la phase de la croissance tumorale	49
2.1. Les modèles de croissance de tumeur avasculaire	50
2.2. Les modèles d'angiogenèse	52
2.3. Les modèles de croissance de tumeur vasculaire	54
3. Personnalisation de la modélisation	55
Chapitre 3.....	57
PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE	57
.....	57
PARTIE 2 : MODÉLISATION DE LA RÉPONSE.....	59
TUMORALE À LA RADIOTHÉRAPIE	59
Chapitre 1.....	60
PRÉSENTATION DU MODÈLE DE.....	60
CROISSANCE TUMORALE	60
.....	60
1. Les modèles mathématiques de l'évolution tumorale.....	60
2. Conception du modèle	62
2.1. Description.....	62
2.2. Composants du modèle.....	65
Chapitre 2.....	67
ETUDE DE L'IMPACT DE L'OXYGENATION SUR L'EVOLUTION	
TUMORALE	67
1. Les modèles d'oxygénation	67
1.1. Oxygénation constante.....	67
1.2. Variation spatiale de l'oxygénation.....	68
1.3. Modélisation temporaire de l'oxygénation.....	68
1.4. Modélisation spatio-temporelle de l'oxygène	68
2. Evaluation du modèle et quelques résultats de simulation.....	69
Chapitre 3.....	76
DISCUSSION ET CONCLUSION	76
PARTIE 3 : MODELISATION DES "5 Rs" DE LA RADIOBIOLOGIE	80
Chapitre 1.....	81
LES "5Rs" DE LA RADIOBIOLOGIE	81

1. Présentation des "5Rs"	81
2. Etude de contexte et objectifs.....	84
3. Description et conception du modèle	85
4 Résultats.....	99
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	102
PARTIE 4 : L'ETUDE DE L'IMPACT DE FRACTIONNEMENT SUR LE RESULTAT DE LA RADIOTHERAPIE	104
Chapitre 1.....	106
LES DIFFERENTS SCHEMAS DE FRACTIONNEMENT EN RADIOTHERAPIE	106
1. Fractionnement conventionnel.....	106
2. Modifications du fractionnement en radiothérapie	107
Chapitre 2.....	112
INFLUENCE DES DIFFERENTS SCHEMAS DE FRACTIONNEMENT SUR LA REPONSE TUMORALE.....	112
1. L'effet de fractionnement sur la réponse tumorale	112
2. Réponse des tumeurs aux différents schémas de fractionnement	114
2.1. Réponse de tumeur simulée.....	114
2.2. Réponse tumorale à la radiothérapie :.....	116
Chapitre 3.....	118
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	118
CONCLUSION GENERALE	121
BIBLIOGRAPHIE	123

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Schéma récapitulatif des principales phases du cycle cellulaire	17
Figure 2: Les six caractéristiques des cellules cancéreuses	18
Figure 3: Principe physique d'imagerie TEP	21
Figure 4: Radiolyse de l'eau :	26
Figure 5: Structure de l'ADN	27
Figure 6: Lésions radio-induites de l'ADN	27
Figure 7: Courbe de survie exponentielle	29
Figure 8: Courbe de survie avec épaulement.....	30
Figure 9: Modèle linéaire quadratique.....	30
Figure 10: Courbe dose-réponse pour la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et la probabilité de complication tissulaire normale (NTCP).	32
Figure 11: Comparaison relative des rendements en profondeur de différents types de faisceaux (électrons, photons, protons)..	38
Figure 12: Exemples des grilles	44
Figure 13: Progression cellulaire..	45
Figure 14: Histogrammes de pO ₂ pour différentes valeurs de fraction vasculaire vf...63	
Figure 15: Évolution des cellules tumorales dans le temps, selon le scénario d'oxygénation choisi	70
Figure 16: Exemple d'évolution tumorale pour chaque modèle d'oxygénation.	71
Figure 17: Comparaison des quatre modèles au jour 8 et au jour 15.....	71
Figure 18: Variation temporelle de la fraction vasculaire pour le modèle 1 et le modèle 3	72
Figure 19: Variation spatiale de la fraction vasculaire pour le modèle 2.	74
Figure 20 : Variation de la fraction vasculaire pour le modèle 4. Sections de cartes de distribution vf obtenues avant le début du traitement (a), au jour 8 (c) et au jour 15 (e). Les histogrammes correspondants sont présentés respectivement en (b), (d) et (f)	74
Figure 21: Courbes de survie des cellules montrant l'effet du fractionnement.....	82
Figure 22: Evolution des cellules normales.....	88
Figure 23: La réponse tumorale et la distribution cellulaire dans le cycle cellulaire.....	90
Figure 24: Réponse tumorale et variation de la radiosensibilité au cours du cycle cellulaire.....	91
Figure 25: Diagramme de surface en 3D. (a) les paramètres de radiosensibilité variaient à chaque irradiation et en (b) les paramètres étaient fixes.....	92
Figure 26: Variation de l'intensité maximale	93

Figure 27: Pourcentages de cellules dans chaque phase du cycle cellulaire(avant la RT et après la RT)	94
Figure 28: Evolution des phases de cycle cellulaire au cours du temps. Les cellules ont été irradiées à t=20h.....	95
Figure 29: L'évolution tumorale avec ou sans la repopulation tumorale.....	96
Figure 30: La réponse de nombre des cellules tumorales selon l'oxygénation tumorale .	97
<hr/>	
Figure 31: L'évolution tumorale selon le ratio α/β	98
Figure 32: L'évolution des cellules tumorales dans le temps, cas de souris 1	99
Figure 33: L'évolution des cellules normales dans le temps, cas de souris 1	100
Figure 34: Images simulées et réelles pour les souris sous carbogène	100
Figure 35: Images simulées et réelles pour les souris sous respiration 7%.....	101
Figure 36: Différents schémas de fractionnement.....	112
Figure 37: La réponse tumorale à la radiothérapie pour chaque protocole de fractionnement	114
Figure 38: L'évolution tumorale dans le temps (a) et la courbe TCP (b).....	115
Figure 39: L'évolution tumorale dans le temps de tumeur de rhabdomyosarcome	116
Figure 40: Courbes TCP de chaque protocole de fractionnement	117
Figure 41: Des images tumorales correspondant à la tumeur au septième jour après le début de traitement.....	117

LISTE DES TABLEAUX

Table 1: valeurs de rapport α / β pour une gamme de tumeurs humaines.....	31
Table 2: Liste des paramètres du modèle	65
Table 3: Les valeurs de NMI entre les images FDG prédites et cliniques au jour 8 et au jour 15	73
Table 4: NMI entre les images TEP FDG prédites et cliniques au jour 90.....	75
Table 5: Evolution des phases (sans traitement)	93

LISTE DES ABREVIATIONS

TDM:	Tomodensitométrie
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
TEP:	Tomographie par émission de positons
FMISO:	Fluoro-Misonidazole
FDG:	Fluorodésoxyglucose
RI:	Rayonnement ionisant
CSB:	Coupures simple brin
CDB:	Coupures double brin
LQ:	Modèle linéaire quadratique
T.E.L :	Transfert d'Energie Linéique
RT:	Radiothérapie
RCMI:	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
OAR:	Organes à risques
VEGF:	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
TAF:	Facteurs angiogéniques tumoraux
FLT:	Fluorothymidine
pO ₂ :	Pression partielle d'oxygène
VF:	Fraction vasculaire
PF:	Facteur de prolifération cellulaire
PF _a :	Facteur de prolifération cellulaire angiogenèse
SF:	Facteur de survie
RF:	Fraction de résorption
NMI:	Information mutuelle normalisée
SF _N :	Facteur de survie des cellules normales
CHART:	Radiothérapie accélérée hyperfractionnée continue
DAHANCA:	Danish Head and Neck Cancer Study Group
SP:	Standard protocol
PP:	Personal protocol
TCP:	Tumor Control Probability

RÉSUMÉ

La radiothérapie est l'un des principaux traitements du cancer. Malgré son utilisation intensive en pratique clinique, son efficacité dépend de plusieurs facteurs. Plusieurs études ont montré que la réponse tumorale à la radiothérapie diffère d'un patient à l'autre. En effet, la réponse de la tumeur est influencée par plusieurs facteurs comme l'hypoxie et des multiples interactions entre le microenvironnement tumoral et les cellules saines. Cinq concepts biologiques majeurs appelés les « 5 Rs » qui résument ces interactions ont vu le jour. Ces concepts incluent la réoxygénation, la réparation cellulaire, la redistribution cellulaire dans le cycle, la radiosensibilité intrinsèque et la repopulation tumorale. La stratégie de traitement optimale doit tenir compte de ces « 5 Rs ». Dans cette étude, nous avons proposé dans un premier temps une approche de modélisation d'oxygénation qui peut être considérée comme un processus d'optimisation de traitement en absence de données concernant l'oxygène. Nous avons utilisé un modèle multi-échelle afin de prédire les effets de la radiothérapie sur la croissance tumorale en utilisant une base des images de tomographie par émission de positons (PET). Ensuite, nous avons inclus dans notre modèle les «5 Rs » de la radiothérapie, afin de prédire les effets des rayonnements sur la croissance tumorale. Enfin, nous avons présenté une étude sur l'effet de différents types de fractionnement sur la réponse tumorale à la radiothérapie. Nous avons évalué notre modèle à l'aide des images simulées et des images cliniques. Notre contribution a consisté à inclure différents phénomènes radiobiologiques qui influencent la réponse des cellules tumorales à la radiothérapie.

Mots-clés : radiothérapie, 5 Rs de radiobiologie, réponse tumorale, simulation, hypoxie tumorale, images FDG, schémas de fractionnement de radiothérapie.

ABSTRACT

Radiotherapy is one of the principal cancer treatments. Despite its intensive use in clinical practice, its effectiveness depends on several factors. Several studies showed that the tumor response to radiotherapy differ from one patient to another. The response of tumor is influenced by several factors like hypoxia and multiple interactions between the tumor microenvironment and healthy cells. Five major biologic concepts called "5 Rs" resume these interactions. These concepts include reoxygenation, DNA damage-repair, cell cycle redistribution, cellular radiosensitivity and cellular repopulation. The optimal treatment strategy must consider these "5 Rs". In this study, we proposed as a first an approach to oxygenation modeling that can be considered as an optimization process in the absence of data concerning oxygen. We used a multi-scale model to predict the effects of radiotherapy on tumor growth based on information extracted from positron-emission tomography (PET) images. Then, we included to our model the "5 Rs" of radiotherapy, to predict the effects of radiation on tumor growth. Finally, we presented a study of the effect of different types of fractionations on tumor response to radiotherapy. We evaluated our model using simulated imaging and clinical ones. Our contribution consisted of including different radiobiological phenomena that influence the response of tumor cells to radiotherapy.

Keywords: radiotherapy, 5 Rs of radiobiology, tumor response, simulation, tumor hypoxia, FDG images, radiotherapy fractionation schedules.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant des rayonnements ionisants pour éliminer les cellules cancéreuses. L'irradiation a pour but de bloquer la capacité des cellules tumorales de se multiplier et les détruire tout en épargnant les tissus sains avoisinants. La plupart des cancers peuvent être traités par radiothérapie. Elle peut être prescrite seule, à but curatif ou en combinaison avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie ou la chirurgie.

Depuis plusieurs années, les modélisations mathématiques se mettent au service de la médecine. Des nombreux modèles ont été développés afin d'aider les spécialistes dans leur prise de décision. En particulier, en cancérologie, la modélisation mathématique permet de mieux comprendre et prédire la croissance tumorale. En effet, la modélisation de la croissance tumorale a pour objectif de mieux comprendre les interactions entre les différentes cellules tumorales et avec le tissu environnant. La modélisation permet représenter des mécanismes biologiques avec des formulations mathématiques pour optimiser le traitement des patients.

Dans la littérature, plusieurs modèles ont été développés pour étudier la croissance tumorale. Ces derniers peuvent être divisés en deux grands groupes : les modèles microscopiques et les modèles macroscopiques. Les modèles microscopiques expliquent la croissance tumorale en décrivant le comportement des cellules individuellement. Quant aux modèles macroscopiques, leur but est de modéliser la tumeur dans son ensemble. Ensuite, des modèles dites mésoscopiques ou hybrides ont été développés permettant de faire le lien entre les deux autres modèles. Généralement, la plupart des modèles restent théoriques et sont rarement comparées aux données cliniques réelles. Plus précisément, les méthodes proposées ne prennent pas en compte le microenvironnement tumoral d'un patient donné.

L'objectif de cette thèse consiste à proposer un outil de simulation de la réponse tumorale capable de prendre en compte les variations spatio- temporelles de l'oxygène et des différents facteurs influençant la réponse de la tumeur et les tissus sains. Les différents modèles proposés dans cette thèse utilisent des images TEP. Ces images restent souvent des images systématiquement utilisées en pratique clinique, dans la plupart des centres.

Cette thèse s'articule autour des 4 parties. Dans la première partie, le contexte et l'état de l'art qui ont justifié la tenue de nos travaux ont été présentés. Dans le premier chapitre de cette partie, nous apportons une attention particulière à introduire des notions sur le développement tumoral, détailler des phénomènes radiobiologiques et décrire le traitement par radiothérapie. Dans le deuxième chapitre, nous abordons plus en détail la modélisation mathématique et nous mettons l'accent sur les différents groupes des modèles existants.

Dans les parties qui suivent, nous décrivons nos contributions. Dans la deuxième partie, nous proposons un modèle multi-échelles capable de prédire la réponse tumorale à la radiothérapie tout en tenant compte de l'oxygénation tumorale. Dans la troisième partie, nous décrivons une amélioration de notre modèle initial. Ce nouveau modèle prend en compte des différents facteurs radiobiologiques nommés les « 5Rs ». Finalement la quatrième partie représente notre troisième contribution. Nous avons étudié dans cette partie, l'impact des différents schémas de fractionnement sur la réponse tumorale. Nous terminons par une conclusion et des perspectives.

PARTIE 1 : ÉTAT DE L'ART

Introduction

Cette partie présente l'étude bibliographique des différents thèmes englobant nos travaux de recherche. Ainsi, le chapitre 1 décrit les principes de la radiothérapie et la radiobiologie qui sont au cœur de notre étude. Le chapitre 2 s'intéresse à la modélisation de la croissance tumorale et la personnalisation de la modélisation.

A la fin de cette partie, nous présenterons la problématique générale de notre travail.

RADIOBIOLOGIE ET RADIOTHÉRAPIE : GÉNÉRALITÉS

1. Généralités sur le cancer

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde (à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020)¹. Il s'agit d'une maladie qui se caractérise par une prolifération cellulaire anarchique et anormalement importante.

1.1. Le développement tumoral

Le corps humain est constitué des nombreuses cellules qui représentent l'unité structurelle et fonctionnelle de base de tout organisme vivant. Découvertes en 1665 par Robert Hooke, elles sont des petites unités capables de se reproduire de façon autonome. Deux mécanismes importants contrôlent la vie de la cellule : le cycle cellulaire qui assure la fabrication des cellules par la division d'une cellule mère en deux cellules filles et l'apoptose, correspondant à une mort cellulaire programmée, qui sert à éliminer les cellules vieilles ou abîmées [1]. La division cellulaire est assurée par un mécanisme appelé mitose. Ce processus de division représente une phase parmi d'autres qui constituent le cycle cellulaire. En effet, le cycle cellulaire comporte quatre phases principales (figure 1) :

- La phase G1 : il s'agit d'une phase de croissance. Pendant cette phase, la cellule grossit jusqu'à atteindre une taille nécessaire pour donner le signal pour passer à la phase S.
- La phase S : lors de cette phase de synthèse, l'ADN de la cellule est répliqué.
- La phase G2 : une fois que la réplication de l'ADN est terminée, la cellule passe en phase G2. Il s'agit d'une seconde phase de croissance. La cellule continue de fabriquer des protéines et se prépare à la division.
- La phase M : il s'agit de la mitose. Dans cette étape, la cellule se divise et donne naissance à deux nouvelles cellules identiques.

Une fois la mitose achevée, une cellule nouvellement créée peut soit être entrée en phase G1, soit passer à une phase à part nommée G0. La phase G0 est une phase de repos pendant laquelle

¹ Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer, 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, consulté en février 2021).

la cellule se met en retrait du cycle de division, dans lequel elle peut retourner à réception d'un signal spécifique.

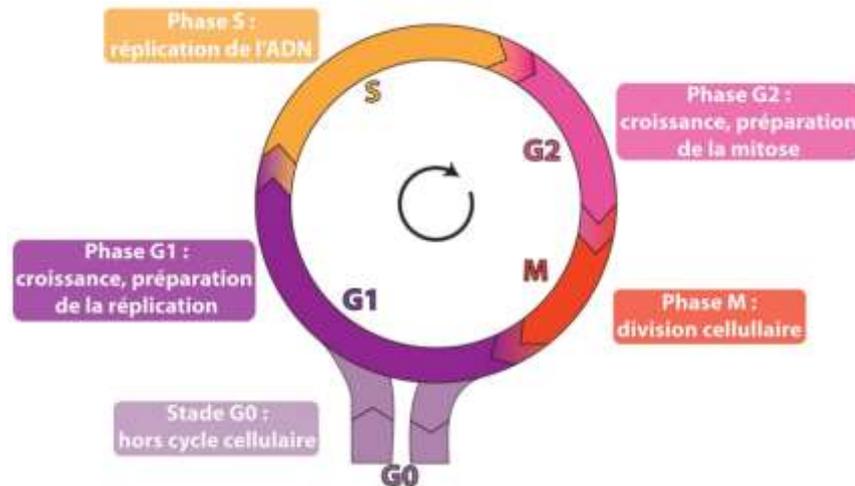


Figure 1: Schéma récapitulatif des principales phases du cycle cellulaire ²

Dans le cycle cellulaire, il y a deux points de contrôle importants. Ces derniers permettent de vérifier que le processus se déroule de façon normale. Le premier point, appelé point de départ, se situe à la fin de la phase G1. Il permet de contrôler la présence des conditions favorables à la croissance. Tant que les conditions ne sont pas favorables, la cellule ne peut pas poursuivre le processus. Le deuxième point, appelé point d'entrée en mitose, se situe entre la phase G2 et M. Au niveau de ce point s'opère un contrôle qualité de l'ADN obtenu par réplication en phase S. Ces deux points de contrôle sont l'occasion pour la cellule d'identifier d'éventuelles anomalies et de déclencher soit une action de réparation, soit l'apoptose. Dans le cas où les anomalies ne peuvent pas être totalement réparées, elles peuvent s'accumuler et conduire à une altération cellulaire typique des cellules tumorales.

L'évolution tumorale se fait dans un premier temps localement. En effet, l'accumulation d'altérations produit une lésion au niveau de l'ADN de la cellule. Morphologiquement, les cellules tumorales sont plus grandes que les cellules normales en termes de volume. Aussi, la taille et la forme du noyau de la cellule tumorale sont différentes de la normale. La partie qui entoure le noyau appelée cytoplasme est souvent altérée. Ensuite, la cellule mutée se développe et prolifère en formant un groupe des cellules transformées identiques. Puis, les cellules se multiplient de façon anarchique. Elles sont capables d'échapper au processus de la mort cellulaire programmée et commencent à envahir les tissus voisins. Enfin, une caractéristique de la cellule cancéreuse est sa capacité à migrer, à s'accrocher à un organe ou un tissu distant, puis à l'envahir. De telles cellules tumorales qui circulent via le sang et la lymphe puis qui s'installent à distance forment les métastases.

² https://mbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction

L'étude de R. Weinberg [2] propose que la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse soit possible si la cellule acquiert les six caractéristiques suivantes (figure 2) :

1. Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération.
2. Insensibilité aux signaux inhibiteurs.
3. Résistance à l'apoptose.
4. Capacité de proliférer d'une manière anarchique.
5. Acquisition de pouvoir migratoire et invasif.
6. Capacité à susciter l'angiogenèse : création des nouveaux vaisseaux sanguins qui représentent le moyen de se procurer les besoins métaboliques de la tumeur.

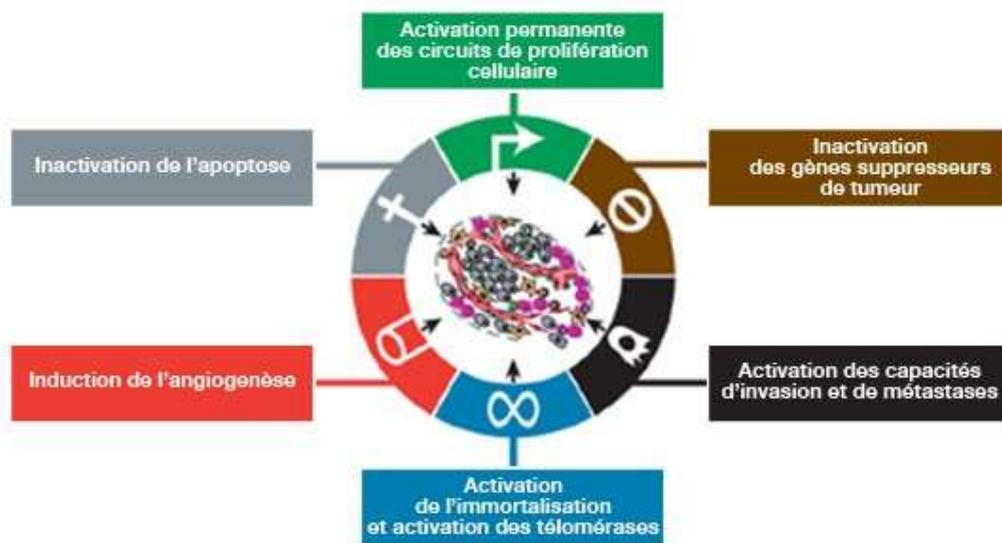


Figure 2: Les six caractéristiques des cellules cancéreuses³

1.2. Les facteurs de risques

Il existe un certain nombre de facteurs qui peuvent augmenter le risque de développer un cancer. Ces facteurs peuvent être divisés en deux catégories : internes et externes.

Facteurs internes :

³ <https://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/qu-est-ce-que-le-cancer/les-etapes-de-la-cancerisation.html/>

L'âge représente un facteur principal de risque. Le vieillissement joue en effet un rôle fondamental. Les cancers sont beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Selon l'Institut National du Cancer, l'âge médian au moment du diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme (chiffres 2015) en France. Même si les cancers peuvent apparaître à tout âge, les cancers pédiatriques en France restent rares et représentent seulement 1 à 2 % de l'ensemble des cancers. L'hérédité joue aussi un rôle important. Les personnes portant à leur naissance des mutations dans leurs gènes héritées de leurs parents sont plus susceptibles de développer un cancer. L'obésité est un autre paramètre non négligeable. Dans le cancer du sein, l'obésité après la ménopause associée à l'âge avancé, l'histoire familiale de cancer du sein, les radiations ionisantes, certaines mutations génétiques et la consommation importante d'alcool représentent un risque accru [3].

Facteurs externes :

Les facteurs externes sont généralement liés au mode de vie de la personne ou à l'environnement. Les facteurs environnementaux se résument dans l'exposition à des rayonnements (nucléaires ou solaires), des produits chimiques ou à des virus. Des études ont prouvé qu'une consommation excessive d'alcool favorise le développement des cancers de la cavité buccale, de l'œsophage, du foie, du colon et du sein [4]. Aussi le tabagisme est un important facteur de risque : des études ont établi une étroite corrélation entre tabagisme et cancer du poumon ou d'autres organes [5].

1.3. Diagnostic et détection du cancer : les principales techniques d'imagerie médicale

Les traitements des tumeurs ont beaucoup évolué depuis les dernières décennies et il existe différentes approches thérapeutiques du cancer. Le traitement choisi par les cliniciens dépend du type de cancer et de son état d'avancement. Les trois traitements les plus courants sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie [6]. Ces traitements peuvent être prescrits seuls ou en association. Plus récemment, l'immunothérapie a également prouvé son intérêt et prend une place croissante dans le traitement des certains cancers.

Les progrès thérapeutiques sont dus en partie aux progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale. En effet, l'imagerie joue un rôle central dans la prise en charge et permet une meilleure détection de la maladie, un meilleur suivi thérapeutique ainsi qu'une meilleure compréhension des phénomènes biologiques. Plus concrètement, l'imagerie permet de localiser la tumeur, d'avoir une idée sur son volume et de préciser le stade de la lésion. Voici quelques éléments descriptifs concernant les principales modalités utilisées lors du processus de prise en charge des patients :

L'échographie :

L'échographie est une technique d'imagerie qui utilise les ondes ultrasonores. Elle permet d'étudier certaines propriétés mécaniques des tissus mous (organes, glandes, vaisseaux sanguins...) et d'y repérer des anomalies. Son principe consiste à appliquer une sonde contre la peau sur laquelle un gel a été appliqué en préalable. Cette sonde émet des vibrations mécaniques de type ultrasons qui traversent les tissus puis qui lui sont renvoyés sous la forme d'un écho. Ce signal, une fois recueilli va être analysé par un système informatique qui retransmet en direct une image sur un écran. L'échographie est indolore, non irradiante et non invasive.

Le scanner à rayons X (CT-scan) :

Cette technique appelée aussi tomодensitométrie (TDM), consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus. Le CT-scan fournit des images 3D détaillées des organes avec en particulier un excellent contraste entre tissus mous, air et tissus osseux. Les rayons X ne sont en effet pas atténués de la même manière selon la densité électronique des tissus traversés. Cela se traduit sur les images par différentes nuances de gris. L'acquisition des images ne dure que quelques minutes mais demande que le patient reste immobile allongé sur une table. La table glissera dans l'appareil TDM et le patient doit potentiellement pouvoir retenir sa respiration pendant quelques secondes afin d'éviter les flous respiratoires. Des procédures 4D, avec asservissement de l'acquisition/reconstruction à la respiration du patient permettent d'obtenir plusieurs images 3D à différents instants du cycle respiratoire. Cette procédure particulière est très utile en radiothérapie pour évaluer l'amplitude de mouvement d'une tumeur pulmonaire ou hépatique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est une technique d'imagerie qui fournit des images tridimensionnelles et en coupe de grande précision anatomique. C'est une technique non invasive, basée sur le phénomène physique de résonance magnétique nucléaire. L'IRM fonctionne grâce à des propriétés quantiques de l'hydrogène de l'eau (constituant environ 60% du corps humain) et d'importants dispositifs magnétiques. Lors de l'examen, le patient est placé dans un puissant champ magnétique : 10^5 fois le champ magnétique terrestre. Le principe est de positionner l'organe à examiner au centre du tunnel existant dans la machine IRM.

L'imagerie IRM utilise la résonance des molécules d'eau soumises à un champ magnétique variable. La molécule d'eau est constituée de deux atomes d'hydrogène et d'un atome d'oxygène et possède deux liaisons H-O qui forme un angle différent de 180° . Du fait de l'angle entre les liaisons, la molécule d'eau présente un dipôle électrique qui va osciller en réponse au champ magnétique variable. Les oscillations des molécules d'eau vont alors générer des ondes électromagnétiques qui seront captées par l'anneau de l'imageur. C'est ce signal qui permet de reconstruire le volume de la zone imagée.

Après le retour des protons à leur état original, ils émettent un signal qui dépend justement du temps mis pour retourner à l'équilibre (appelé temps de relaxation).

Le contraste dans l'image varie en premier lieu selon la densité en eau des tissus imagés, mais de très nombreuses séquences d'acquisition permettent d'obtenir des contrastes de types différents.

La tomographie par émission de positons (TEP) :

La tomographie par émission de positons est une technique tomographique d'imagerie qui permet d'obtenir une information fonctionnelle ou métabolique relative aux tissus biologiques. Cette technique d'imagerie est dite d'émission car des photons sont directement émis au sein du patient (figure 3).

Le principe consiste à injecter dans l'organisme du patient un radiopharmaceutique ou radiotracer se substituant à une molécule dont nous connaissons les propriétés vis-à-vis l'organisme. Le traceur est constitué d'un noyau radioactif émetteur de positons (β^+), appelé radioisotope ou marqueur, nécessaire à la détection externe du traceur. Une caméra adaptée à la détection des particules émises lors de la désintégration du marqueur est placée autour du patient. Afin d'obtenir une imagerie de la distribution du radiotracer dans le corps du patient, une reconstruction tomographique des données enregistrées est nécessaire. L'information contenue dans les voxels des images permet d'étudier la concentration d'activité globale du radiotracer.

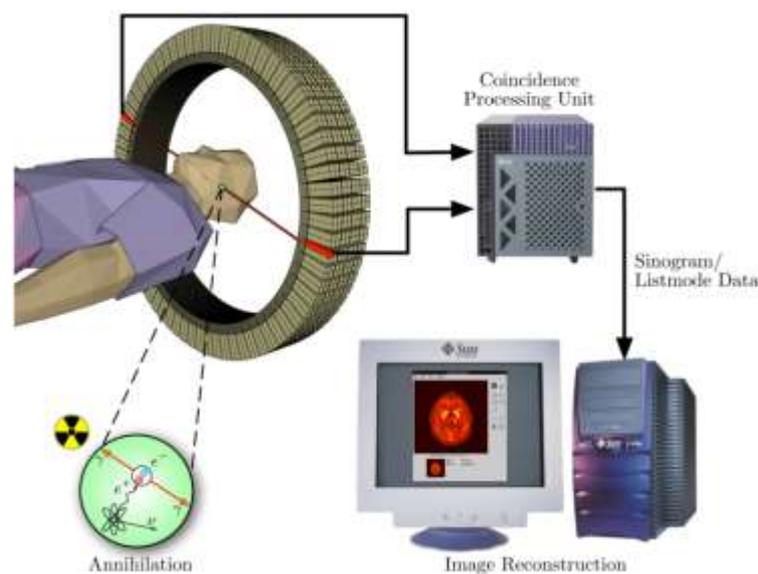


Figure 3: Principe physique d'imagerie TEP⁴

⁴ https://jens-maus.de/ftp/langner_mscthesis.pdf

* Déroulement de l'examen :

La TEP nécessite que le patient soit à jeun la veille de l'examen et que celui-ci se repose environ 45 minutes avant l'examen. Ensuite, le traceur est injecté. Le patient doit encore observer une période d'environ une heure dans le calme avant d'être allongé dans l'appareil. Celui-ci enregistre les rayonnements émis par l'organe étudié et les restitue sous forme des images. La durée de l'examen varie entre vingt et quarante minutes.

* Principaux radiopharmaceutiques :

L'imagerie TEP est basée sur le phénomène de la radioactivité β^+ émis par le radiotraceur injecté dans le corps de patient.

- ^{18}F MISO :

Le ^{18}F Miso (^{18}F Fluoro-Misonidazole) est un traceur qui permet de détecter l'hypoxie, c'est à dire le manque d'oxygène au niveau de la cellule. En effet, l'hypoxie est une caractéristique commune des tumeurs solides. L'hypoxie tumorale signe l'agressivité de la lésion. Elle favorise l'angiogenèse, le caractère invasif du cancer et la résistance au traitement. Bien que d'autres traceurs de l'hypoxie existent, le ^{18}F Miso est le traceur le plus largement utilisé [7]. Ses performances diagnostiques (accumulation de la radioactivité dans les zones pauvres en oxygène) sont considérées comme satisfaisantes[8] Bien que le ^{18}F Miso soit le traceur le plus référencé dans la littérature, une étude comparative entre ^{18}F Miso, ^{18}F HX4 et ^{18}F FAZA (deux traceurs qui permettent aussi de détecter l'hypoxie) a démontré que chaque molécule a ses propres avantages et, en fonction de la question à laquelle il faut répondre, un traceur différent peut donc être utilisé [9].

- ^{18}F -FDG :

En imagerie TEP, le ^{18}F -FDG (^{18}F Fluoro-Déoxy-Glucose) est le radiotraceur le plus utilisé en imagerie oncologique. C'est une molécule analogue au glucose permettant de connaître l'absorption glucidique d'une cellule. Ce traceur est particulièrement utilisé pour détecter les cellules cancéreuses (hors du cerveau ou des organes grand consommateurs de glucose) puisqu'il a la capacité de s'accumuler dans les cellules tumorales en raison d'une augmentation de leur activité glycolytique. En effet, les cellules tumorales consomment plus de glucose que les cellules saines du fait de leur prolifération anarchique.

* Avantages de l'imagerie TEP :

L'imagerie TEP est une technique très utilisée en cancérologie. En étudiant le fonctionnement du corps, la TEP peut aider les médecins à détecter des modifications de processus biochimiques suggérant la présence d'une maladie, et cela avant même que des changements sur le plan anatomique ne soient détectables par le scanner à rayons X ou l'IRM. La TEP au FDG permet en particulier de détecter certains ganglions envahis.

Étant donné que la radioactivité a une durée de vie très limitée, l'exposition aux rayonnements est donc très faible. La quantité de substance radioactive est si faible qu'elle n'affecte pas le fonctionnement normal du corps.

1.4. Les principales options thérapeutiques

Une fois un cancer détecté, différentes mesures thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) sont possibles en fonction de la localisation, du stade et du nombre de lésions.

La chirurgie

Dans le cadre du traitement du cancer, la chirurgie peut suffire à enlever totalement une tumeur. Mais le plus souvent, la chirurgie est combinée avec la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. Il est tout à fait possible de diminuer la taille de la tumeur avant l'intervention chirurgicale et dans ce cas nous parlons de traitement néo-adjuvant. Au cas où la chimiothérapie et/ou la radiothérapie sont utilisées pour éliminer les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles, nous parlons alors de traitement adjuvant.

La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à traiter le cancer en utilisant des médicaments. Le plus souvent, les médicaments sont injectés directement dans les veines ou via une perfusion ; ils peuvent parfois être pris par voie orale. La chimiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses présentes localement et surtout à distance de la lésion détectée. Il s'agit donc d'un traitement global, contrairement à la chirurgie et à la radiothérapie (si nous exceptons les irradiations corporelles totales avant greffe de moelle). S'agissant d'un traitement global, la chimiothérapie présente parfois d'importants effets secondaires qu'il convient de positionner par rapport à l'état général du patient.

L'immunothérapie

Le système immunitaire protège le corps humain contre les attaques extérieures comme les microbes, les virus... Généralement, via son système défensif, il est capable de détecter, identifier, et éliminer tout corps étranger. Dans le cas d'une personne atteinte de cancer, le système immunitaire devient incapable de détruire les cellules tumorales car elles utilisent des stratégies qui affaiblissent l'activité anticancéreuse du système immunitaire. Le principe de l'immunothérapie consiste à aider le corps à renforcer son système immunitaire spécifique de façon à ce qu'il lutte plus efficacement contre la maladie. En l'état actuel, les immunothérapies restent majoritairement ciblées et spécifiques de certains types de cancers.

La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional utilisée chez environ 60% des patients. Nous verrons cette technique de manière plus détaillée dans un chapitre dédié.

2. Principes généraux de radiobiologie

La radiobiologie est une science interdisciplinaire qui combine les principes de la physique et de la biologie dans le but d'étudier l'effet des rayonnements ionisants sur les tissus et organismes vivants. Le rayonnement par définition est un processus d'émission ou de transmission d'énergie impliquant une onde. Les effets de ces rayonnements varient en fonction de la nature et des caractéristiques des tissus.

Un rayonnement est dit "ionisant" lorsque celui-ci est susceptible de provoquer l'arrachement des électrons périphériques de la matière. Les interactions induisent une perte progressive d'énergie par le biais de processus appelés excitation et ionisation. Les rayonnements ionisants peuvent être classés en directement ionisant (rayonnement constitué de particules chargées électriquement comme les protons et les électrons) ou indirectement ionisant (rayonnement particulaire non-chargé électriquement comme les photons ou neutrons) selon leurs effets sur la matière.

2.1. Les effets du rayonnement ionisant sur la santé

Les effets d'un rayonnement ionisant (RI) dépendent des plusieurs facteurs liés à la dose absorbée qui est la quantité d'énergie communiquée à un milieu par un RI, à la nature du RI et aussi à l'organe touché. Suivant la dose reçue et le type de rayonnement, les effets peuvent être plus ou moins néfastes pour la santé. Ces effets peuvent être classés en deux catégories : les effets déterministes ou non stochastiques et les effets aléatoires ou stochastiques.

Les effets déterministes

Ces sont des effets qui se produisent dans le cas d'une exposition à une dose importante d'irradiation. Les effets déterministes apparaissent de façon certaine quand le seuil limite de rayonnements d'un tissu biologique ou organe donné est dépassé, et en général peu de temps après l'irradiation. Ils se déclarent avec des temps de latence (temps séparant l'exposition de l'apparition de l'effet) compris entre quelques jours et quelques mois. Généralement, ces effets se produisent dans le cas d'une exposition unique à fort débit, correspondant à des situations d'incident ou d'accident.

Les effets stochastiques

Les effets stochastiques, dits aléatoires, sont généralement liées à des transformations cellulaires. Après exposition, certaines lésions radio-induites de l'ADN peuvent entraîner des mutations. Dans certains cas, elles persistent et peuvent favoriser l'émergence de cancers après

plusieurs années. Ces sont des effets tardifs, qui surviennent de façon aléatoire, c'est-à-dire imprévisible pour un individu donné.

Ces effets peuvent se produire indépendamment de la dose reçue en ce sens qu'il n'existe pas de seuil précis. La gravité des effets stochastiques ne dépend pas de la dose mais leur probabilité d'apparition augmente avec la dose reçue et le temps.

2.2 Les effets biologiques des rayonnements ionisants

Le passage des rayonnements ionisants dans le corps déclenche une chaîne d'événements successifs qui peuvent causer la mort cellulaire. Ces événements touchent divers constituants biologiques.

Effets directs et indirects des rayonnements ionisants

Nous distinguons les effets directs et indirects des rayonnements ionisants. D'une part, ils génèrent des cassures moléculaires (effet direct) tout en provoquant d'autre part une radiolyse de l'eau (effet indirect). Ce dernier conduit à la formation de radicaux libres qui constituent des espèces chimiques fortement toxiques. Les effets directs et indirects des rayonnements ionisants peuvent affecter toutes les molécules et tous les compartiments de la cellule et ciblent surtout des molécules biologiques comme l'ADN.

L'effet direct : il s'agit de l'ionisation directe de la molécule, comme la molécule d'ADN. Des ionisations se produisent dans les nucléotides et/ou dans le(s) brin(s) de l'ADN, ce qui peut provoquer des mutations ou des lésions.

L'effet indirect : c'est un effet indirect sur la molécule cible parce qu'il est produit par l'intermédiaire de l'eau environnant la molécule [10]. Les interactions des RI avec les molécules d'eau sont dues au fait que l'eau est le composant majoritaire du corps humain. Au cours de cette interaction, la molécule d'eau subit un processus appelé radiolyse et qui commence par une ionisation de l'eau. Cette ionisation engendre alors des radicaux libres H· et OH· (figure 4). Le radical OH· est un oxydant très puissant, qui possède une grande réactivité chimique sur toutes les molécules avoisinantes.

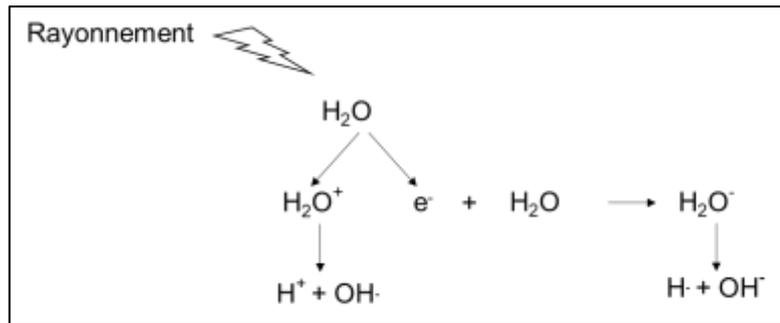


Figure 4: Radiolyse de l'eau : Une fois la molécule d'eau exposée à des rayonnements, elle devient instable et libère un ion H^+ et un radical $OH\cdot$. La combinaison de l'électron éjecté avec une autre molécule d'eau crée un ion OH^- et un radical $H\cdot$.

L'effet indirect est donc le résultat d'interaction des produits (radicaux libres) de la radiolyse de l'eau avec les autres molécules présentes. Bien que la durée de vie des radicaux libre soit très courte, leur réactivité est extrêmement importante. En effet, ils réagissent avec toutes les molécules qu'ils rencontrent et en particulier la molécule d'ADN. Leurs produits, notamment les hydroxyles $OH\cdot$, provoquent par la suite des altérations de la molécule d'ADN ce qui entraîne des lésions.

Les effets des rayonnements ionisants sur l'ADN :

Les RI ont des effets sur les différents compartiments de la cellule (protéine, sucre, ADN, ...). Cependant ces effets sur les différents constituants cellulaires n'ont pas le même impact en termes de dangers pour la vie cellulaire. En général, l'ADN représente la cible la plus critique des radiations ionisantes [11]. En effet, la molécule d'ADN joue un important rôle biologique puisqu'elle est responsable de la division et de la synthèse des protéines assurant la fonctionnalité des différents processus cellulaires.

L'ADN est composé de deux chaînes (ou brins) enroulées l'une autour de l'autre en une double hélice. Chaque chaîne est composée d'une succession de nucléotides qui sont un assemblage de trois molécules : un groupement phosphate, un sucre et une base azotée. Les bases azotées sont au nombre de quatre : adénine (A), thymine (T), guanine (G), cytosine (C). Les deux brins sont liés entre eux par les bases azotées complémentaires (A et T, G et C) et des liaisons hydrogènes (figure 5).

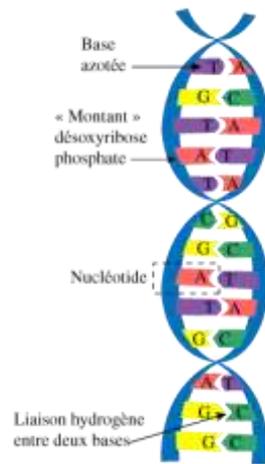


Figure 5: Structure de l'ADN⁵

L'ionisation de la molécule d'ADN conduit à la formation de cassures simple brin (CSB) ou double brin (CDB), de bases modifiées et de sites abasiques [12] (figure 6) .

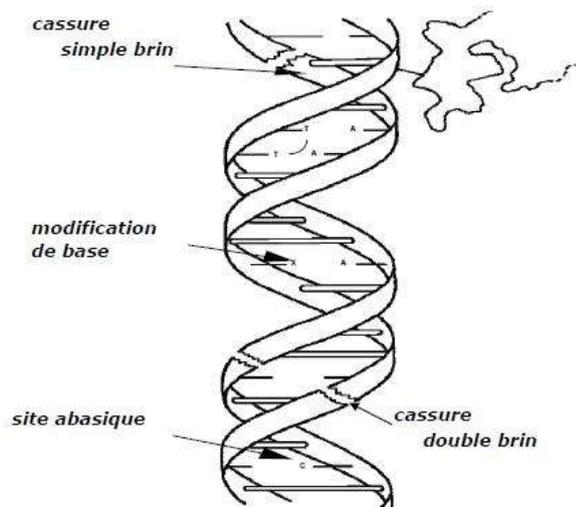


Figure 6: Lésions radio-induites de l'ADN⁶

La CSB résulte de la cassure d'un des deux brins d'ADN et son taux de formation varie linéairement en fonction de la dose. Au contraire des CSB, la CDB correspond à des coupures des deux chaînes d'ADN. Ces lésions sont considérées comme étant les plus dommageables pour la cellule car elles sont capables de provoquer l'arrêt de cycle cellulaire et l'apoptose [13].

⁵ <http://tpe-nucleaire-1eres3.e-monsite.com/pages/tpe-2emepartie.html>

⁶

http://tpe-rayonsx.over-blog.com/pages/Les_mecanismes_dactions_des_rayons_X_Chimie_cellulaire_tissulaire-2294598.html

Les radiations ionisantes engendrent des multiples dommages au niveau cellulaire et les plus dangereux sont donc ceux qui touchent l'ADN. La réponse des cellules à ces lésions se traduit par la mise en œuvre des mécanismes de réparation, l'altération du cycle cellulaire et le déclenchement de la mort cellulaire programmée.

2.3. Quantification de la survie cellulaire après irradiation

Après l'exposition de la cellule à des fortes doses de rayonnement, la cellule meurt. Il s'agit d'une mort cellulaire immédiate. Cependant, pour des doses faibles, certaines cellules perdent leur capacité à se diviser et la mort est causée par une perte de la capacité de prolifération. De coup il s'agit d'une mort cellulaire différée. La proportion de cellules survivantes dépend alors fortement de la dose reçue : la survie diminue lorsque la dose absorbée augmente. La courbe de survie est une représentation graphique de cette relation.

Les courbes de survie diffèrent selon le système biologique étudié. Il est possible de distinguer deux catégories de courbes. Dans la première catégorie, la courbe de survie est représentée par une simple exponentielle. En général cette courbe représente la relation entre le taux de survie et la dose dans le cas des virus et des bactéries. Dans la deuxième catégorie, les courbes de survie ont une forme plus complexe. Il s'agit des courbes avec épaulement utilisées dans les études des cellules de mammifères.

Courbes de survie exponentielles

Dans le modèle exponentiel, il est considéré que si une seule cible cellulaire sensible est touchée, cet impact provoque la mort cellulaire. Dans ce type de modèle, la probabilité d'atteinte de la cible est proportionnelle à la dose D et le nombre de cellules survivantes $N_{(D)}$ à la dose D peut être déduite de la manière suivante :

$$N_{(D)} = N_0 \times e^{-\alpha D}$$

Avec N_0 le nombre des cellules initiales et α la probabilité que la cible soit touchée par la dose D . La figure 7 montre que le nombre des cellules survivantes diminue de façon exponentielle avec la dose.

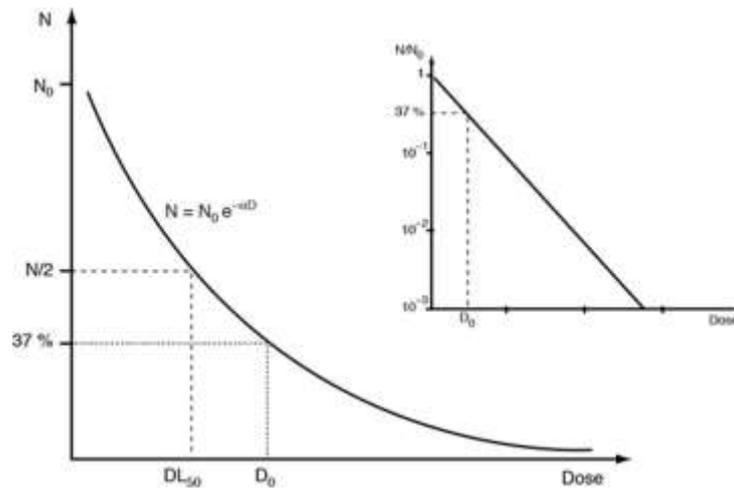


Figure 7: Courbe de survie exponentielle⁷

Dans ce cas, la relation qui relie le taux de survie S à la dose D est donnée par l'équation suivante :

$$S = e^{-D/D_0}$$

avec D_0 la valeur de la dose létale moyenne pour laquelle le taux de survie est égal e^{-1} soit 37%.

$$D_0 = 1/\alpha$$

avec α la probabilité d'être touchée par la dose D .

Courbes de survie avec épaulement

Contrairement à la courbe représentée par une exponentielle qui ne considère que les lésions létales (il s'agit des lésions irréversibles, irréparables et conduisent à la mort cellulaires), les courbes de survie avec épaulement prennent en compte les lésions létales et sublétales (des lésions qui peuvent être réparées). La partie initiale de la courbe en figure 8 n'est plus rectiligne. Nombreux sont les modèles qui ont été proposés pour expliquer l'épaulement des courbes de survie.

⁷ <https://clemedicine.com/effets-biologiques-des-rayonnements-ionisants/>

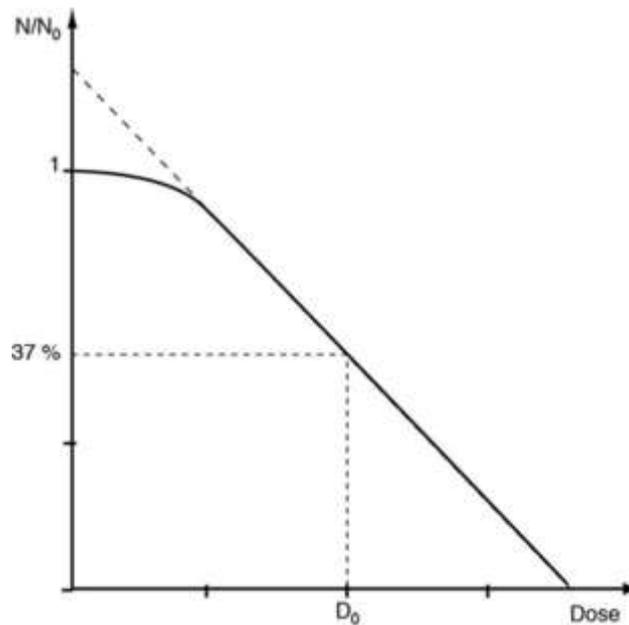


Figure 8: Courbe de survie avec épaulement⁸

Le modèle linéaire quadratique (LQ) représente le modèle le plus utilisé dans la radiobiologie expérimentale et clinique et capable de décrire les réponses aux radiations in vitro et dans certaines limites in vivo [6]. Dans ce modèle, la mort cellulaire peut être due à deux causes différentes. La létalité est due soit à un événement létal qui représente la partie linéaire de la courbe de survie, soit par l'accumulation de deux événements sublétaux qui correspondent à la composante quadratique de la courbe (figure 9).

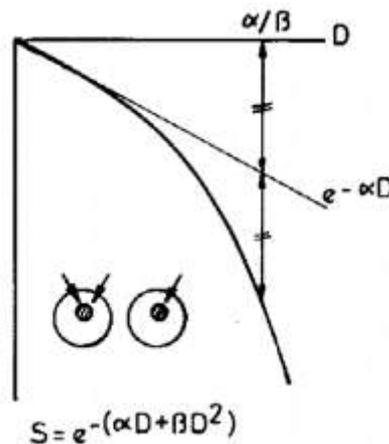


Figure 9: Modèle linéaire quadratique⁹

⁸ <https://clemedicine.com/effets-biologiques-des-rayonnements-ionisants/>

⁹ http://bhpicard.free.fr/Files/td_radiobiologie_courbes_survie_2016.pdf

Le taux de survie cellulaire S est donné par la relation linéaire quadratique :

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Le coefficient α (en Gy^{-1}) se rapporte aux lésions létales tandis que β (en Gy^{-2}) se rapporte aux lésions sublétales. Ces deux paramètres donnent une indication sur la radiosensibilité cellulaire. Le rapport α/β s'exprime en Gy et représente la valeur de la dose pour laquelle la fraction des cellules mortes par des dommages létaux est égale à la fraction des cellules mortes par l'accumulation des dommages sublétaux. Il peut aussi être interprété comme la dose pour laquelle la contribution de la partie linéaire est égale à la contribution de la partie quadratique. La valeur de ce rapport diffère d'un type cellulaire à un autre. Dans le cas des cellules relativement radiorésistantes le rapport α/β est petit. Cependant, le rapport α/β des cellules à faible capacité de réparation (radiosensibles) est grand.

Tissu/Organe	α/β (Gy)
Peau	8,5
Prostate	1,1
Sein	4,6
Œsophage	4,9
Mélanome	0,6
Liposarcome	0,4

Table 1: valeurs de rapport α / β pour une gamme de tumeurs humaines

Le modèle LQ est régulièrement utilisé en pratique clinique pour calculer les équivalents de dose biologique de divers schémas de fractionnement/étalement. Cet outil est particulièrement utile en cas de ré-irradiation pour établir des cumuls de doses issues de différents traitements, ou en cas d'interruption et de modification de traitement. Cela étant, le modèle LQ perd en validité lorsque la dose dépasse les 7 Gy. Pour ces hauts niveaux de dose, typiques des traitements hypofractionnés, l'observation *in vitro* montre en effet une dépendance linéaire entre dose et survie. Des modèles complémentaires ont donc été proposés pour mieux tenir compte de cet aspect linéaire à haute dose. Nous citerons par exemple le modèle linéaire-quadratique-linéaire d'Astrahan[14] implémenté dans un logiciel par lui-même, mais aussi par Cyril Voyant [15].

2.4. Cellules normales et tumorales : ratio thérapeutique

Le but de la radiothérapie est de délivrer suffisamment de rayonnement à la tumeur pour la détruire sans irradier les tissus normaux à une dose qui entraînera des complications graves. Comme le montre la figure 10, le principe est généralement illustré en traçant deux courbes

sigmoïdes, l'une pour la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et l'autre pour la probabilité de complication tissulaire normale (NTCP).

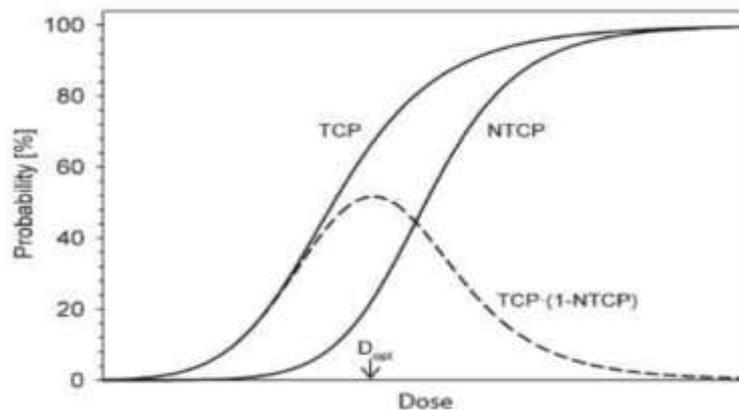


Figure 10: Courbe dose-réponse pour la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et la probabilité de complication tissulaire normale (NTCP). La probabilité maximale de contrôle tumoral sans complications tissulaires normales (ligne pointillée) est atteinte à la dose D_{opt} .¹⁰

Le choix optimal de la technique d'administration de dose de rayonnement dans le traitement d'une tumeur donnée est tel qu'il maximise le TCP et minimise simultanément le NTCP. Pour un traitement de radiothérapie typique, $TCP \geq 0,5$ et $NTCP \leq 0,05$.

Plus la courbe NTCP est éloignée de la droite de la courbe TCP, plus il est facile d'atteindre l'objectif radiothérapeutique, plus le rapport thérapeutique est grand et moins il est probable que le traitement entraîne des complications.

Le rapport thérapeutique fait généralement référence au rapport du TCP et du NTCP à un niveau de dose spécifié ; cependant, il est également souvent défini comme le rapport des doses à un niveau de réponse spécifié (généralement 0,05) pour un tissu normal.

2.5. L'effet d'oxygène

La présence ou l'absence d'oxygène moléculaire dans une cellule influence l'effet biologique du rayonnement ionisant : plus l'oxygénation cellulaire est importante au-dessus de l'anoxie, plus l'effet biologique est important jusqu'à ce que la saturation de l'effet de l'oxygène se produise, en particulier pour les rayonnements à faible T.E.L (Transfert d'Énergie

¹⁰ https://www.researchgate.net/figure/fig1-Dose-response-curve-for-tumour-control-probability-TCP-and-normal-tissue_fig1_336902812

Linéique : il s'agit de la densité d'énergie transférée par le milieu) dans le cas de la radiothérapie.

Le rapport des doses à délivrer en milieu hypoxique et bien oxygéné pour produire le même effet biologique est appelé le rapport d'amélioration de l'oxygène O.E.R¹¹ :

$$OER = \frac{\text{Dose sans oxygène pour l'effet biologique}}{\text{Dose avec oxygène pour le même effet}}$$

L'OER pour les rayons X et les électrons est d'environ 3 aux fortes doses et tombe à environ 2 pour les doses de 1 à 2 Gy.

2.6. Dose et fractionnement

Pour une même dose totale, le rayonnement délivré avec un débit plus faible peut produire moins de destructions cellulaires qu'un rayonnement délivré avec un débit plus élevé, car une réparation des dommages sublétaux se produit plus favorablement pendant une exposition prolongée.

Le fractionnement de la radiothérapie joue un rôle important pour obtenir un meilleur rapport thérapeutique. En effet, la radiothérapie est dans la majorité des cas administrée sur plusieurs semaines plutôt qu'en une seule séance pour un meilleur rapport thérapeutique. Cependant, pour atteindre un niveau souhaité de dommages biologiques, la dose totale dans un traitement fractionné doit être beaucoup plus élevée que celle qui correspondrait à un traitement unique. Les bases du fractionnement reposent sur des facteurs biologiques complexes que nous avons l'habitude de nommer les "5Rs" de la radiothérapie :

1. Radiosensibilité : les cellules des différents tissus ont des radiosensibilités différentes.
2. Réparation : les cellules réparent les dommages causés par les radiations. Il s'agit des processus complexes qui impliquent la réparation des dommages sublétaux par une grande variété d'enzymes et de signaux de réparation.
3. Repopulation : entre deux irradiations successives les cellules survivantes continuent à se diviser et augmentent donc la population.
4. Redistribution : il existe une dépendance de la radiorésistance à la phase du cycle cellulaire. Dans une population de départ donnée et en fonction des irradiations successives, la redistribution des phases va donc jouer un rôle dans la radiorésistance globale de la lésion.
5. La réoxygénation des cellules hypoxiques au cours d'un traitement fractionné les rend plus radiosensibles aux doses de rayonnement ultérieures.

¹¹ Oxygen Enhancement Ratio

Le fractionnement conventionnel consiste à diviser la dose en plusieurs fractions pour épargner les tissus normaux grâce à une réparation des dommages sublétaux et à la repopulation des cellules entre deux fractions. Parallèlement, le fractionnement augmente les dommages tumoraux par la réoxygénation et la redistribution des cellules tumorales.

3. La radiothérapie

La radiothérapie (RT) est un traitement qui consiste à exposer le patient à des rayonnements ionisants qui vont détruire les cellules cancéreuses. Le but de la radiothérapie consiste à délivrer une dose optimale dans la tumeur et la dose la plus faible possible dans les tissus sains. L'histoire de la radiothérapie a commencé par la découverte des rayons X en 1895 par W. Roentgen [16]. Ensuite le radium découvert en 1898 par Pierre et Marie Curie a permis de donner naissance à un nouveau traitement du cancer qui est la roentgentherapie, l'ancêtre de la radiothérapie.

Dans la panoplie thérapeutique des cancers, la radiothérapie reste l'un des traitements les plus utilisés [6] puisqu'environ 60% des patients sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin.

3.1. Principe de la radiothérapie

La radiothérapie consiste à envoyer des rayonnements sur les cellules cancéreuses pour les détruire et/ou bloquer leur capacité à se multiplier. La dose représente la quantité d'énergie distribuée dans les tissus et se mesure en gray (Gy). Un gray correspond à la quantité d'énergie absorbée de 1 joule par kilogramme de matière ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} / \text{kg}$)¹².

L'irradiation génère une succession de mécanismes divisés en trois phases : une phase physique, suivie d'une phase chimique, et enfin une phase biologique [6]. La phase physique correspond à l'ionisation des tissus visés par le rayonnement. Pendant cette phase, des interactions auront lieu entre les rayonnements incidents (particules chargées ou non chargées) et les atomes composant le tissu. Dans le cas des particules chargées (ex : faisceaux d'électrons), les électrons incidents interagissent avec les électrons orbitaux des atomes, soit en éjectant certains d'entre eux (ionisation) soit en élevant d'autres à des niveaux d'énergie supérieurs (excitation).

L'ionisation et l'excitation sont deux mécanismes qui entraînent des réactions chimiques et la formation des radicaux libres. Ces radicaux engagent une succession de réactions et réagissent avec les molécules. Par conséquent, des lésions moléculaires peuvent être engendrées. La phase biologique commence par des réactions enzymatiques qui agissent sur les dommages chimiques. Certaines lésions sont réparables mais d'autres ne parviennent pas à se réparer et entraînent la mort cellulaire. La mort cellulaire est un processus qui n'est pas

¹²https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Nucleaire_et_societe/education-radioprotection/bases_radioactivite/Pages/11-unites-de-mesure.aspx#.XSwu6egzbIU

immédiat. En effet, après l'exposition des cellules à des petites doses de rayonnement, elles peuvent subir un certain nombre de divisions mitotiques avant de mourir.

3.2. Traitement par radiothérapie externe

Il existe différentes techniques de radiothérapie que nous pouvons dans un premier temps classer en radiothérapie externe et radiothérapie interne. Dans la radiothérapie externe, la source de rayonnement est située à l'extérieur du patient. Les rayons émis en faisceau par un accélérateur linéaire par exemple, traversent donc les tissus sains avant d'atteindre la cible. En radiothérapie interne, généralement appelée curiethérapie, la source de rayonnement est le plus souvent un élément radioactif (Iridium 192, Iode 125 ...), placé définitivement ou temporairement au contact ou au sein de la tumeur. Nous définissons aussi la radiothérapie per-opératoire, effectuée au décours de l'exérèse chirurgicale de la tumeur, et faisant appel à un petit générateur de photons, type Intrabeam.

Dans la suite de ce rapport, nous évoquerons rapidement les principales étapes de la radiothérapie externe.

Radiothérapie conformationnelle 3D

Cette technique relativement ancienne continue d'être utilisée pour des localisations étendue et pour lesquelles nous recherchons avant tout une certaine homogénéité de dose. Nous citerons par exemple la glande mammaire, le cerveau (encéphale in toto), ou certaines grandes tumeurs osseuses (fémur, etc...) ou musculaire (sarcome). Une fois que la cible est définie et localisée sur l'image scanner, nous posons une série de faisceaux fixes, tant en position qu'en forme. Le but est d'obtenir une distribution de dose homogène dans toute la cible, en ajustant l'incidence et le nombre des faisceaux. Le nombre d'Unités Moniteur (UM) à délivrer par l'accélérateur est alors directement calculé par le logiciel de planification de traitement (TPS, en anglais, pour treatment planning system) en fonction de la dose prescrite par le radiothérapeute. Il est courant de choisir une couverture de 95% du volume de la cible par 95% de la dose prescrite, mais d'autres schémas sont possibles. Dans tous les cas, nous cherchons à conformer une isodose donnée au contour de la cible, définie *en 3D* sur le scanner du patient, d'où le nom de radiothérapie conformationnelle 3D.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est une technique qui permet d'améliorer la couverture des volumes cibles complexes tout en diminuant l'exposition des organes à risque. La particularité de cette approche repose sur la planification inverse, où l'on va demander au TPS de trouver la meilleure balistique possible, en fonction d'une série d'objectifs concernant tant la couverture de la cible (PTV ou planned target volume) que la protection des organes à risque. En effet, si les faisceaux restent positionnés manuellement par l'opérateur, le TPS va échantillonner chaque faisceau en une série de segments indépendants

(forme du MLC, nombres d'UMs) dont la résultante va permettre, dans l'idéal, d'atteindre les objectifs dosimétriques fixés. Cette étape nécessite une optimisation algorithmique (de type recuit simulé) visant à minimiser une fonction de coût basée sur la faisabilité des objectifs. Cette approche indirecte conduit d'une part à une meilleure conformation des isodoses au contour du PTV, et d'autre part à de forts gradients de dose permettant d'épargner les organes à risque proches du PTV. Il est possible de donner des degrés de liberté supplémentaire au TPS, par exemple en autorisant la rotation du bras de l'accélérateur autour du patient pendant la délivrance d'un faisceau. Ce type de balistique est appelé arcthérapie dynamique, ou VMAT, en anglais (volumetric modulated arctherapy). Les gradients de dose générés étant potentiellement importants, ce type de traitement impose une contention adaptée afin de garantir tant la reproductibilité que la précision du positionnement du patient.

Radiothérapie guidée par l'image (IGRT)

Il s'agit d'une innovation technique de la radiothérapie [17] basée sur l'utilisation de l'imagerie pour assurer le positionnement du patient. L'IGRT est indissociable des traitements modulés (RCMI, VMAT) car les gradients de dose générés requièrent une grande précision de positionnement. Les images utilisées permettent de contrôler la position exacte de la zone à traiter d'une séance à l'autre.

Les accélérateurs de la génération actuelle disposent tous de systèmes d'imagerie kV permettant d'acquérir des images 2D ou 3D (cone beam computed tomography, ou CBCT). Auparavant seule l'imagerie MV était disponible, limitant la visibilité aux structures osseuses. L'arrivée des imageurs kV embarqués a permis de révéler les tissus mous, tout en limitant la dose délivrée au patient, au bénéfice d'une certaine souplesse d'utilisation. En faisant tourner l'imageur autour du patient, nous pouvons facilement reconstruire une image 3D comparable au scanner de planification de traitement. Le but est de s'assurer, immédiatement avant la séance, que la disposition des organes est conforme à celle du scanner initial. Par conséquent, les données anatomiques du patient sont nécessaires d'une part à la réalisation de la balistique de traitement pour la planification, et d'autre part, à la vérification du positionnement du patient pendant son traitement.

La stratégie IGRT est une part essentielle du traitement et dépend de la localisation de la cible, de ses mouvements naturels éventuels, du type d'irradiation. Suivant la précision requise, nous pouvons nous contenter d'images 2D avant le traitement, ou bien ajouter une imagerie 3D. Les traitements asservis à la respiration, dans le cas des localisations thoraciques ou abdominales, peuvent également exiger l'acquisition d'images pendant la délivrance d'un faisceau. Le but est de s'assurer que la cible reste dans l'ITV (internal target volume), prenant en compte toute l'étendue du mouvement de la cible pendant un cycle respiratoire).

Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Les conditions stéréotaxiques sont un ensemble de techniques et d'outils permettant d'améliorer encore la précision et la robustesse du positionnement du patient. Elles sont

utilisées pour des traitements très contraints en termes de niveau de dose, de gradient de dose, de proximité entre PTV et organes à risque, de risques de mouvements. La précision de positionnement est de l'ordre du millimètre, voire moins dans certains cas de radiochirurgie. Tout cela n'a de sens que si le contournage des organes atteint une précision en accord avec ces exigences. Pour cette raison nous faisons appel à d'autres modalités d'imagerie comme l'IRM et la TEP, recalées sur le scanner de planification, afin d'obtenir des informations anatomiques et fonctionnelles additionnelles. Les moyens de contention sont spécifiques et personnalisés : masques thermoformés, matelas gonflables etc... Enfin les stratégies d'IGRT sont adaptées, avec images 2D et CBCT, contrôle intra-fraction par approches surfacique, asservissement respiratoire, marqueurs fiduciaires... Les conditions stéréotaxiques sont par exemple utilisées pour les traitements hypo-fractionnés caractérisés par un petit nombre de séances délivrant chacune un haut niveau de dose, typiquement supérieur à 5 ou 6 Gy. Nous parlons également de radiochirurgie lorsque le concept est poussé à l'extrême avec l'intégralité de la dose délivrée en une seule séance.

Plateformes particulières

La plupart des appareils de radiothérapie externe sont des accélérateurs linéaires constitués d'un canon à électrons et d'une tête d'irradiation montée sur un bras qui tourne autour du patient. Il existe cependant d'autres types de plateformes. Nous pourrions citer les approches qui combinent un scanner à rayons X et un accélérateur de particules dans le même appareil, type Tomotherapy d'Accuray® ou Halcyon de Varian® ; les systèmes robotisés de type CyberKnife® ; les appareils dédiés radiothérapie adaptative utilisant soit une IRM embarquée (MRIdian de ViewRay®, Unity d'Elekta®) soit un scanner à rayons X (Ethos de Varian®) ; les appareils dédiés cerveau comme le GammaKnife® utilisant des sources radioactives ou le système de radiochirurgie gyroscopique ZAP-X®.

Protonthérapie

La protonthérapie est une forme de radiothérapie qui fonctionne en envoyant un faisceau de protons dans la tumeur contrairement à la majorité des autres techniques qui produisent des faisceaux de photons ou d'électrons. L'avantage majeur des protons est qu'ils libèrent un pic d'énergie bien localisé (Pic de Bragg) après avoir atteint une certaine profondeur dans le milieu atténuant. Le rendement en profondeur s'amenuise très rapidement au-delà du pic (Figure XX). L'avantage de ce type de rendement en profondeur est qu'il permet de délivrer l'essentiel de la dose en un endroit précis, en irradiant moins les tissus sains situés en amont ou en aval.

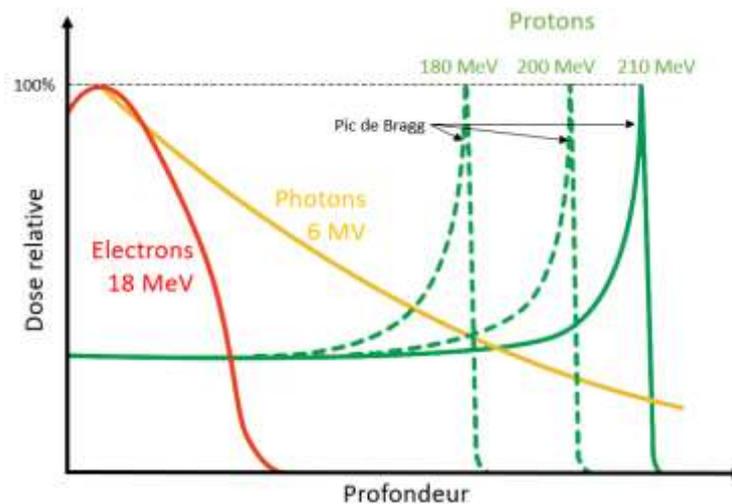


Figure 11: Comparaison relative des rendements en profondeur de différents types de faisceaux (électrons, photons, protons). Les protons génèrent une dose plus précisément localisée, à une profondeur ajustable en fonction de l'énergie.

Radiothérapie guidée par la surface

Ces dernières années l'utilisation clinique de la radiothérapie guidée par la surface (SGRT en anglais) s'est largement développée. Cette approche permet d'une part d'aider au positionnement du patient avant chaque séance et d'autre part de suivre les mouvements volontaires et involontaires du patient pendant une séance. En général, les systèmes SGRT combinent un projecteur et une ou plusieurs caméras pour enregistrer et monitorer la surface 3D du patient en temps réel. Une surface de référence relative à la position de l'isocentre et qui peut être extraite du scanner de planification de traitement est utilisée comme base de positionnement du patient. Les écarts mesurés peuvent alors être compensés automatiquement par le mouvement de la table afin d'assurer un bon positionnement inter-fraction. En intra-fraction, la même approche est utilisée pour détecter des mouvements sortant des tolérances choisies, et le cas échéant, pour mettre le faisceau en pause.

3.3. Les différentes étapes d'un traitement

Un traitement par radiothérapie suit de nombreuses étapes réalisées par une équipe pluridisciplinaire, comprenant par exemple des médecins radiothérapeutes, des dosimétristes, des physiciens médicaux, des manipulateurs en électro-radiologie, des techniciens en mesures physiques, des secrétaires, des infirmières... Une fois prise la décision de traiter, les étapes suivantes s'enchaînent :

- Consultation avec le radiothérapeute

Cette consultation est généralement le premier contact entre le patient et l'oncologue radiothérapeute. Lors de cet entretien, le patient est informé du traitement proposé, des bénéfices attendus, des effets secondaires éventuels et des risques possibles. Le patient doit donner son accord pour poursuivre. Le radiothérapeute décide du fractionnement et

de l'étalement de la dose, deux paramètres essentiels établis selon des modèles théoriques de réponse tumorale validés par l'observation clinique. Le modèle le plus répandu est le modèle LQ déjà évoqué. Une dose totale de 50 Gy par exemple peut être délivrée en une dose de 2Gy par séance (fractionnement) répétée 25 fois. Le nombre de jours entre la première séance et la dernière séance détermine l'étalement, sachant qu'en traitement normo-fractionné nous traitons une séance par jour, 5 jours par semaine. L'étalement d'un tel traitement de 50 Gy est donc de 33 jours.

- Simulation virtuelle

Il s'agit tout d'abord de positionner le patient dans la position idéale de traitement, celle qui permettra de délivrer les faisceaux selon la meilleure balistique possible, avec la meilleure reproductibilité et une précision adaptée à la nature du traitement. Nous utilisons pour cela une série de contentions personnalisées à des degrés divers ce qui permet de limiter au maximum les mouvements du patient. Dans un deuxième temps nous procédons, dans cette position et avec les contentions en place, à l'acquisition d'images 3D via un scanner à rayons X. Si le traitement concerne une zone thoracique ou abdominale, une acquisition 4D peut être nécessaire afin de quantifier l'étendue de la zone de mouvement de la tumeur et ainsi asservir le traitement futur à la respiration du patient.

- Contourage des organes et de la cible

Sur la base de l'image scanner obtenue lors de la simulation virtuelle, le radiothérapeute dessine les contours de la cible et de tous les organes à risque susceptibles de recevoir un certain niveau de dose lors de l'irradiation. L'opérateur peut être amené à utiliser des images d'autres modalités (PET, IRM...), recalées sur le scanner, afin d'obtenir des informations anatomo-fonctionnelles complémentaires.

- Planification dosimétrique

Cette étape consiste à déterminer la meilleure balistique possible (en conformationnel 3D, RCMI, arthrothérapie, hypo-fractionnement et stéréotaxie...) pour traiter la cible au niveau de dose demandé par le radiothérapeute, tout en limitant en maximum la dose reçue par les organes à risques et les tissus sains environnants. Cette étape, généralement effectuée par un dosimétriste ou un physicien médical, est réalisée via un logiciel de planification de traitement (TPS) dans lequel l'accélérateur est modélisé. Cela permet de calculer la dose avec la plus grande précision.

- Contrôle qualité

Une fois que le plan de traitement prévisionnel est établi et accepté par le radiothérapeute, une validation technique et dosimétrique est nécessaire avant de lancer le traitement. Cette étape de contrôle qualité vise à s'assurer que l'accélérateur est capable de délivrer la dose calculée théoriquement par le TPS. La manière la plus générale de procéder consiste à calculer la dose sur un fantôme, puis à la mesurer en conditions réelles,

sous l'accélérateur. Si l'écart entre dose calculée et dose mesurée ne dépasse pas une certaine limite, le contrôle qualité est jugé satisfaisant et le traitement est validé. Dans le cas contraire, il faut trouver la cause de l'écart (erreur de calcul, de mesure...) et une nouvelle planification peut être nécessaire.

- Début du traitement

La première séance peut alors commencer ; elle est généralement précédée d'une pré-séance visant à vérifier le positionnement du patient tel qu'il a été décrit lors de la simulation virtuelle. Cette étape peut être plus ou moins longue selon la complexité du traitement et la précision de positionnement nécessaire. De même, certains traitements peuvent exiger un suivi de la respiration en temps réel, en utilisant différentes techniques et accessoires (suivi de marqueurs fiduciaires par rayons X, ceinture de pression, guidage surfacique...). Dans tous les cas le positionnement du patient est vérifié avant chaque séance, selon la stratégie IGRT choisie en fonction de la localisation.

- Suivi pendant le traitement

Le patient est régulièrement vu afin de faire un point sur la tolérance clinique (poids, fatigue) et l'apparition des effets secondaires. De même, suivant l'évolution de la tumeur et la durée du traitement, une re planification complète peut s'avérer nécessaire pour adapter la balistique à une nouvelle configuration anatomique du site irradié (fonte tumorale, mouvements d'organes, remaniement tissulaire...).

- Suivi post traitement :

A la fin de la radiothérapie, le patient est revu dans les deux semaines après la dernière séance pour suivre l'évolution des éventuels effets secondaires. Ensuite, un suivi régulier pendant plusieurs années est instauré pour évaluer l'efficacité du traitement et détecter toute récurrence. Ce suivi permet aussi de détecter des éventuels effets secondaires tardifs et de les traiter.

La radiothérapie est un traitement locorégional régulièrement utilisé dans la pratique clinique. Plusieurs travaux radiobiologiques ont étudié l'effet de la radiothérapie sur la croissance tumorale. Même si des modèles de simulation et de modélisation de la croissance et de la réponse existent dans la littérature, ces modèles restent très théoriques et ne prennent pas en compte certains paramètres radiobiologiques simples. Ce problème de la modélisation de la croissance tumorale constitue un domaine de recherche d'intérêt auquel nous sommes attachés et dont une analyse bibliographique est présentée dans le chapitre suivant.

MODÈLES DE CROISSANCE TUMORALE

Introduction

La modélisation est un domaine de recherche bien établi qui permet de comprendre et interpréter des mécanismes biologiques et prédire des événements. Face à la complexité des processus tumoraux, la modélisation mathématique accompagnée des simulations numériques permet de mieux comprendre certains phénomènes et leurs interactions. Cette modélisation est considérée comme une approche complémentaire aux approches purement biologiques, ce qui explique le caractère pluridisciplinaire de ce type d'études, et en conséquence, sa difficulté de mise en œuvre.

L'objectif derrière le développement de la modélisation en cancérologie est de mieux comprendre et prédire la croissance tumorale et la réponse au traitement. En effet, la simulation de l'évolution tumorale permet de développer des modèles mathématiques expliquant les interactions entre les différentes cellules tumorales et avec le tissu environnant. Les processus biologiques sont ainsi transposés en étapes algorithmiques, ce qui implique un certain nombre de limites liées à la robustesse des modèles mathématiques, à leur implémentation, et aux capacités de calcul informatique. Cela étant, la combinaison des résultats expérimentaux (souvent *in vitro*) et de leur implémentation informatique permet d'illustrer les phénomènes explorés et d'en faciliter la compréhension [18].

Bien que les majorités des modèles existants aient pour but de décrire le processus de croissance tumorale de manière générale, des études récentes essaient de développer des modèles qui utilisent des données spécifiques aux patients pour personnaliser la modélisation. L'avantage des modèles spécifiques aux patients est qu'ils pourraient être utilisés dans la routine clinique pour orienter certaines décisions. Une visualisation directe de l'évolution tumorale pourrait être obtenue selon que l'on connaisse ou non le niveau d'oxygénation de la tumeur, tel que décrit par une imagerie spécifique mise à disposition chez un patient donné.

Un autre avantage de la modélisation de croissance tumorale réside dans l'aspect prédictif. La forme et l'étendue d'une tumeur pourraient être prédites à l'aide de tels modèles et simulations. Aussi, les modèles sont capables d'estimer la vitesse de la croissance tumorale.

La modélisation a également pour but d'anticiper les effets des thérapies, en faisant évoluer la population de cellules relative à une tumeur en fonction de l'étalement/fractionnement d'une radiothérapie donnée. Les outils à disposition des cliniciens à l'heure actuelle reposent en effet soit sur des modèles issus de mesures *in vitro*, comme le modèle linéaire quadratique, soit sur des études cliniques. Dans ce contexte, les outils de simulation ont toute leur place pour apporter des informations complémentaires d'une part, et pour ouvrir d'autres perspectives thérapeutiques d'autre part.

Dans la littérature, les travaux qui modélisent la croissance tumorale peuvent être divisés en deux groupes. Le premier groupe concerne les études qui se basent sur l'échelle du modèle et il existe principalement deux catégories : les modèles microscopiques et les modèles macroscopiques. Les modèles microscopiques expliquent le phénomène de croissance tumorale en cherchant à décrire le comportement des cellules individuellement. Quant aux modèles macroscopiques, leur but est de modéliser la tumeur à l'échelle du tissu. Ces modèles tentent de décrire le comportement de la tumeur dans son ensemble ; autrement dit, nous nous intéressons à la population de cellule dans son intégralité. Compte tenu de la complexité des processus biologiques étudiés, une troisième catégorie de modèles a vu le jour récemment. Il s'agit des modèles dits mésoscopiques, ou hybrides, qui ont été développés pour faire le lien entre les deux autres échelles micro et macro.

Dans le deuxième groupe de travaux, la classification se base sur certains stades de la croissance tumorale : la croissance avasculaire, l'angiogenèse et la croissance vasculaire. La phase avasculaire correspond au stade initial où la tumeur ne possède pas sa propre vascularisation. A ce stade, les cellules utilisent les nutriments fournis par les vaisseaux sanguins existants. Lorsque les cellules tumorales deviennent de plus en plus nombreuses, leurs besoins en nutriments augmentent et la place pour proliférer diminue. Les cellules centrales qui sont éloignées des sources d'oxygène et de nutriments deviennent quiescentes, et meurent. Ils forment ce qu'on appelle un cœur nécrotique. C'est à ce stade que la tumeur va créer son propre réseau vasculaire, en déclenchant l'angiogenèse, qui représente une source supplémentaire des nutriments indispensable pour la survie des cellules tumorales. Une fois que la tumeur possède son propre réseau vasculaire, la phase de croissance vasculaire débute.

Nous verrons dans les paragraphes suivants quelques-unes des principales approches issues de ces grandes classes de modélisation.

1. Les modèles de croissance tumorale

La description de la croissance tumorale a commencé au 19^{ème} siècle. Les premiers modèles pour décrire l'évolution de la tumeur étaient basés sur des observations biologiques et des données expérimentales. En effet, selon ces dernières, si les cellules tumorales ont suffisamment de nutriments, chaque cellule mère est capable de se diviser en deux cellules filles. Donc la croissance tumorale devait suivre une évolution exponentielle. Cependant,

l'hypothèse que la croissance des tumeurs est exponentielle n'est observable que sur des durées relativement courtes [19]. En effet, selon le modèle exponentiel, les cellules sont capables de se diviser et de proliférer à l'infini. Mais contrairement à ce modèle, sous l'influence des conditions environnementales et mécaniques, une tumeur ne peut pas proliférer d'une façon illimitée. En effet, si au début de la formation tumorale les cellules tendent à avoir une croissance exponentielle, la prolifération anarchique entraîne un manque voire une privation d'oxygène dans certains endroits de la tumeur. Au cours du temps, le volume tumoral augmente mais vitesse de croissance diminue à cause des contraintes biomécaniques qui s'intensifient. Les interactions avec le milieu environnant augmentent et deviennent contraignantes. En parallèle et en conséquence, certaines cellules ralentissent leur cycle cellulaire et entrent dans une phase de non-prolifération, voire de nécrose.

En 1964, pour décrire ce phénomène, A.K Laird [19] proposait d'utiliser le modèle de Gompertz. Ce modèle mis en place par Benjamin Gompertz, est parmi les plus utilisés en biologie et en médecine. Il décrit une croissance lente au début, suivie d'une accélération exponentielle jusqu'à ce que la taille maximale de la tumeur soit atteinte. L'évolution de volume tumorale V est décrite par l'équation suivante [6]:

$$V = V_0 \times \exp\left[\frac{A}{B} \times (1 - e^{-Bt})\right]$$

où V_0 représente la taille tumorale initiale, A et B sont deux paramètres qui déterminent le taux de croissance. A des intervalles de temps très courts l'équation devient exponentielle :

$$V = V_0 \times \exp(At)$$

Le modèle de Gompertz peut également s'écrire sous la forme d'équation différentielle :

$$\frac{dV}{dt} = -B \times V \times \log\left(\frac{V}{\theta}\right)$$

où θ représente la taille maximale que la tumeur peut atteindre.

Ce modèle a été utilisé dans de nombreuses études et a permis de modéliser la croissance tumorale [20] lors d'essais sur des animaux [19],[21] et chez des patients [22].

De nouveaux modèles ont vu le jour suite à l'accroissement des connaissances biologiques intégrant de nouveaux mécanismes comme l'angiogenèse. Une classification possible des modèles est celle qui s'intéresse à l'échelle où ont lieu les phénomènes étudiés.

1.1. Les modèles microscopiques

Les modèles microscopiques visent à décrire le processus de la croissance tumorale aux échelles cellulaire et subcellulaire en se basant sur des observations expérimentales effectuées à cette échelle. Ils s'intéressent à l'évolution individuelle des cellules tumorales, aux

interactions entre les cellules cancéreuses et avec leurs microenvironnements. Ainsi, chaque cellule d'une population des cellules tumorales est caractérisée par ses propres paramètres biologiques. Généralement les modèles mathématiques s'intéressent aux comportements moléculaires et cellulaires des tumeurs et essaient de prendre en compte tous les processus observés. En conséquence, le nombre des paramètres à prendre en compte est très élevé, avec un enjeu en termes de temps et de capacités de calcul, surtout si l'on souhaite simuler chaque cellule d'une population individuellement. Dans la littérature, au niveau de l'échelle microscopique, la modélisation de la distribution spatiale des cellules est souvent faite par une approche discrète.

Les modèles discrets ont pour but de modéliser le comportement des cellules individuellement. Ils se divisent en deux sous familles : modèles discrets sur grille (on lattice models) et modèles agent-centrés (off-lattice models). Dans le premier type du modèle, l'espace est découpé en petites cases formant une grille sur laquelle les cellules tumorales sont réparties. Dans ce modèle, le passage d'un état à un autre de chaque case dépend des cases voisines. Contrairement aux modèles discrets sur grille, dans les modèles agents-centrés, les propriétés des cellules sont définies indépendamment des voisinages.

Automates cellulaires

La modélisation de la croissance tumorale à l'échelle cellulaire est souvent basée sur les automates cellulaires, introduits par J. v. Neumann et S. Ulam dans les années 1950 [23]. L'utilisation des automates cellulaires pour la modélisation du cancer a débuté dans les années 1980 avec les travaux par Duchting et Vogelsaenger [24,25]. Les automates cellulaires font parties des modèles sur grille qui consistent à discrétiser l'espace en sites ou cases disposés de façon plus ou moins régulière (figure 12). Dans le cas de la modélisation tumorale, les sites des automates cellulaires peuvent représenter différents types de cellules : cellules normales, cellules tumorales, etc... En plus de la discrétisation de l'espace, les automates discrétisent le temps [26]. L'état d'une cellule au temps $t+1$ dépendra de son état et de celui de ces cellules voisines à l'instant t .

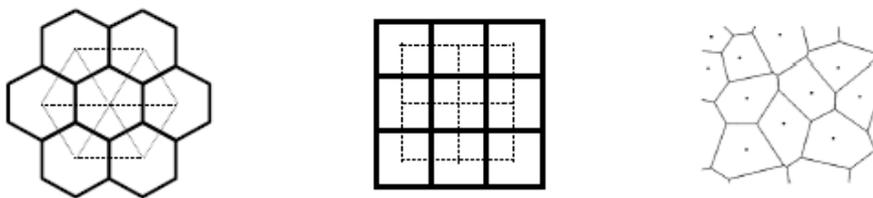


Figure 12: Exemples des grilles¹³

¹³ <https://indico.lal.in2p3.fr/event/323/attachments/7408/8673/seminaireLAL1107.pdf>

Dans la plupart des automates les sites évoluent de la même manière selon les règles de transition définies initialement. Un exemple des règles de transition cellulaire dans le cas d'un réseau carré bidimensionnel est affiché dans la figure 13.

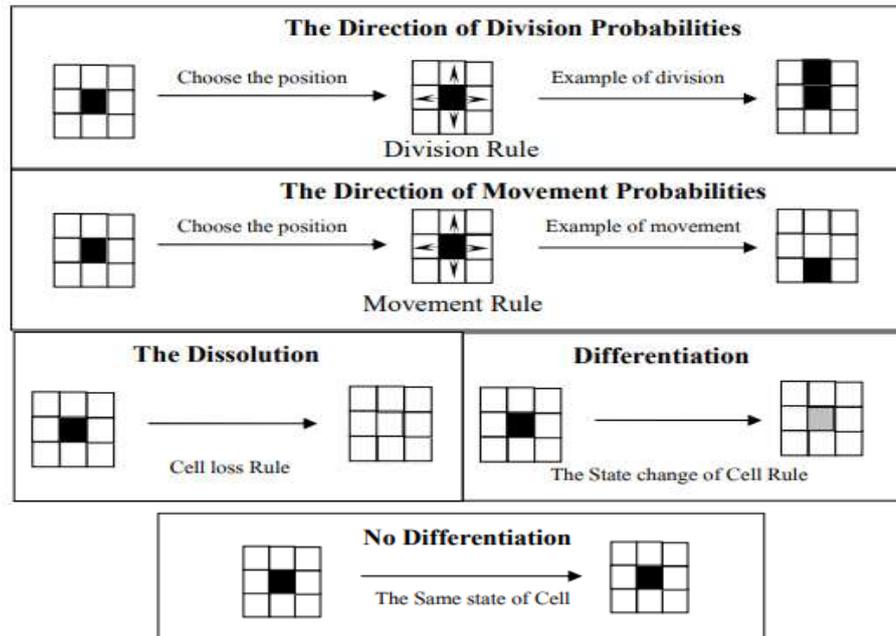


Figure 13: Progression cellulaire. Le type de dynamique cellulaire sur un réseau carré bidimensionnel avec le voisinage de von Neumann a cinq règles : division, déplacement, perte, changement et non changement d'état [27].

Les automates cellulaires ont été largement utilisées pour étudier la croissance tumorale [28,29]. Par ailleurs, ils offrent la possibilité d'étudier la croissance tumorale dans un environnement non homogène comme dans l'étude de T. Alarcon et son équipe [30] qui ont développé un modèle qui montre comment le débit sanguin et l'hétérogénéité des globules rouges influent sur la croissance des cellules normales et cancéreuses. Dans l'article [31], les auteurs présentent un modèle d'automate cellulaire tridimensionnel, en mettant l'accent sur le rétrécissement naturel de la tumeur causé par l'élimination des restes de cellules mortes. Dans de nombreuses études, le caractère invasif des tumeurs a été modélisé par des automates cellulaires [32–34] notamment l'interaction de la tumeur avec son microenvironnement [35].

L'avantage de la modélisation avec les automates cellulaires est qu'elle permet de suivre l'évolution individuelle des cellules et d'intégrer des informations bien précises (taux d'oxygène, type des cellules ...). Cela offre la possibilité de bien caractériser la tumeur et son évolution. En développant des modèles d'automates cellulaires, il est possible d'étudier comment le comportement macroscopique d'une tumeur est affecté par la modification des paramètres locaux de chaque cellule [36].

Modèles agents centrés :

Dans le groupe des approches à l'échelle microscopique, une alternative aux automates cellulaires (qui restent largement utilisés) est la famille des modèles agents centrés (agent-based models). Ils étudient la croissance tumorale [37,38] et aussi l'invasion tumorale des cellules normale [39]. Ce système de modélisation est composé d'agents (cellules, gènes...) qui peuvent interagir avec leur environnement et entre eux d'une manière autonome.

Dans les modèles agents centrés, chaque cellule est souvent considérée comme un agent. Les agents ont des règles qu'ils doivent suivre au cours de la simulation, à la fois pour leur propre évolution et pour les interactions avec d'autres agents. Un agent peut croître, proliférer, entrer dans un état de repos ou subir une apoptose ou une nécrose en réponse aux conditions de son microenvironnement. La prolifération cellulaire nécessite assez de place pour permettre à la cellule de croître ou se diviser et suffisamment de nutriments pour garantir la viabilité cellulaire. En cas de manque de place, malgré une disponibilité des nutriments assez suffisante pour maintenir la cellule en vie, la cellule entre dans un état de repos. Dans les cas où les niveaux de nutriments, par exemple oxygène, ne sont pas suffisamment élevés les cellules entrent dans un état hypoxique. Si un apport suffisant en oxygène est rétabli, la cellule reviendra à un état normal sinon l'apoptose aura lieu après un certain laps de temps.

L'avantage des modèles microscopiques est de permettre de modéliser la croissance tumorale en étudiant l'évolution des cellules de manière individuelles. Ils permettent aussi de simuler les interactions des cellules avec leurs microenvironnements. Cependant, l'utilisation des modèles microscopiques n'est pas adaptée à la modélisation des tumeurs qui contiennent un très grand nombre de cellules. En effet en voulant intégrer une multitude d'informations, les simulations deviennent trop coûteuses en temps de calcul pour pouvoir tester différentes valeurs possibles d'un paramètre, différentes conditions initiales, différentes interactions... L'intégration de données extérieures, comme des données spécifiques au patient (images, constantes biologiques, ...) est également fastidieuse.

1.2. Les modèles macroscopiques

La modélisation à l'échelle macroscopique consiste à étudier le comportement de la tumeur de manière globale et non cellule par cellule. Nous ne nous intéressons pas à une cellule mais à la population totale des cellules, voire à une certaine quantité de cellules comme la densité cellulaire moyenne. A cette échelle, la modélisation permet d'étudier l'effet d'un traitement sur la taille de la tumeur. De plus, une grande partie des modèles macroscopiques formule le processus de croissance tumorale en se concentrant sur la nature diffusive de la tumeur.

Dans la littérature, ces modèles sont souvent considérés comme des modèles continus. Un modèle continu est une description mathématique de l'évolution d'une entité basée sur les équations différentielles. En fonction du phénomène à étudier, il est possible d'utiliser des équations différentielles ordinaires (EDO) ou des équations aux dérivées partielles (EDP). Les

modèles continus basés sur les équations différentielles ordinaires permettent de décrire une évolution temporelle d'une population de cellules et plus précisément les phénomènes de diffusion et d'invasion. Alternativement aux modèles basés sur les EDO, les équations aux dérivées partielles décrivent l'évolution spatio-temporelle des populations.

La plupart des modèles macroscopiques qui étudient l'évolution spatiale de la tumeur ont été basés sur des modèles de réaction-diffusion [40], ou de modèles purement mécaniques[41].

Modèle de réaction-diffusion

Un modèle basé sur d'équations de réaction-diffusion permet de décrire l'évolution des densités cellulaires de la manière suivante :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \rho) + k \rho$$

avec :

$\rho = \rho(x, t)$ représente la densité des cellules tumorales au point x à l'instant t ; k désigne le taux de prolifération des cellules tumorales et D est le coefficient de diffusion.

La croissance tumorale modélisée par l'équation de réaction-diffusion considère deux phénomènes. Le premier est la prolifération et l'augmentation de la masse cellulaire due à la division des cellules mères en cellules filles. Le deuxième phénomène est la diffusion qui représente l'invasion des cellules saines par les cellules tumorales. Dans le cas où le coefficient de diffusion est nul, la croissance tumorale est assurée par la prolifération cellulaire. Dans de nombreuses études ces modèles ont été utilisés pour modéliser l'évolution tumorale [42,43] et aussi personnaliser le traitement en intégrant des données issues d'images des patients [44–46].

L'étude de Rockne *et al* [47] a comme objectif de prédire l'efficacité de la radiothérapie chez des patients atteints de glioblastome. Dans leur travail, les auteurs estiment que les gliomes peuvent être caractérisés quantitativement par deux taux nets : prolifération (ρ) et invasion (D). Ils ont ajouté à l'équation de réaction-diffusion un terme de perte R pour inclure la réponse des cellules au traitement :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c \left(1 - \frac{c}{k}\right) - R(x, t, Dose) c \left(1 - \frac{c}{k}\right)$$

$$R(x, t, Dose(x, t)) \equiv \begin{cases} 0 & \text{for } t \neq \text{therapy} \\ \left(1 - S(\alpha, \beta, Dose(x, t))\right) & \text{for } t = \text{therapy} \end{cases}$$

R représente l'effet de la radiothérapie sur la population de cellules tumorales à un emplacement x et à un instant t .

Modèles mécaniques

Les modèles mécaniques s'intéressent généralement à étudier l'effet de la masse tumorale. Ils sont basés sur deux formulations, l'une permet d'étudier la croissance tumorale et la deuxième est dédiée aux caractéristiques mécaniques du tissu. En effet, la problématique de ces modèles est de comprendre comment les propriétés mécaniques de la tumeur et du tissu dans lequel la tumeur se développe influencent la croissance tumorale.

Les modèles mécaniques sont largement utilisés ces dernières années pour étudier la croissance tumorale [48–51]. Dans le travail de Trivisa et Weber [48], le tissu est considéré comme un fluide multiphasique et la capacité de la tumeur à s'étendre dans un tissu hôte est principalement déterminée par le taux de division cellulaire qui dépend de la densité cellulaire locale et de la pression mécanique dans la tumeur. Dans l'étude [51], les auteurs considèrent que la croissance est décrite comme une augmentation de la masse des cellules déjà existante et non comme une augmentation de leur nombre. Comme la croissance tumorale dépend fortement de la disponibilité des nutriments et de la présence de signaux chimiques, leur diffusion de façon non homogène a été introduite.

D'autres travaux utilisent les modèles mécaniques pour prédire l'évolution du cancer en se basant sur l'imagerie [52].

L'avantage des modèles macroscopiques est qu'ils permettent de suivre la croissance de la tumeur et de modéliser l'invasion des cellules saines par les cellules tumorales. Aussi, ils sont capables d'estimer la vitesse de croissance tumorale et de la durée de survie des patients [53]. Cependant, ces modèles ne permettent pas de reproduire le comportement d'une tumeur d'une façon bien précise puisqu'ils n'incluent pas des informations spéciales des cellules (types des cellules, cycle cellulaire...).

1.3. Les modèles hybrides

Les modèles hybrides apparus récemment sont aussi modèles "mésoscopique". Il s'agit de modèles qui font le lien entre les échelles microscopique et macroscopique. L'avantage évident de ces modèles est qu'il assure un certain niveau de connexion entre les événements qui se passent à l'échelle microscopique et ceux qui intéressent la tumeur dans son ensemble.

Indirectement, ces modèles créent le lien entre l'approche continue et l'approche discrète. En général, ils décrivent chaque cellule individuellement et ses interactions avec son

microenvironnement en ne prenant en compte que les processus biologiques contribuant de manière significative à la croissance tumorale.

L'étude de la croissance tumorale via des modèles hybrides se développe de plus en plus [54–58] car la plupart des phénomènes biologiques à modéliser sont trop complexes pour être simulés de manière exhaustive. Les modèles hybrides adoptent donc un certain niveau de compromis, fondé essentiellement sur des simplifications raisonnables. En 2018, Rocha *et al* [58] ont mis au point un modèle mathématique multi-échelle pour la croissance de tumeur : à l'échelle tissulaire, ils utilisent des équations de réaction-diffusion pour modéliser la propagation des nutriments dans le microenvironnement tandis qu'à l'échelle cellulaire, pour décrire la dynamique des cellules normales et des cellules tumorales, ils ont recouru à un modèle agent centré. Le passage de l'échelle cellulaire à l'échelle tissulaire est assuré par des équations différentielles aux dérivées partielles.

Dans le même esprit, Nikolaos Sfakianakis *et al* [59] ont présenté une approche multi-échelle de l'invasion du cancer qui modélise explicitement la transition d'une invasion collective à une invasion individuelle et inversement. En particulier, ils décrivent les cellules épithéliales cancéreuses par une distribution de densité et leur évolution spatiotemporelle par un modèle déterministe macroscopique, alors que les cellules mésenchymateuses cancéreuses sont modélisées par une approche atomistique et leur évolution spatiotemporelle par un modèle stochastique individuel.

2. Modélisation de l'évolution tumorale basée sur la phase de la croissance tumorale

Les tumeurs sont caractérisées par une prolifération anarchique des cellules. La prolifération cellulaire est basée sur le phénomène de division d'une cellule mère en deux cellules filles. Cette division est normalement régulée par l'expression de nombreux gènes. Cependant, en cas de cumulations des mutations génétiques, la division cellulaire normale peut être altérée et la cellule acquiert la capacité de se diviser d'une manière anarchique. Si ce type de cellule n'est pas détecté par le système immunitaire, elle donne naissance à des cellules filles qui ont le même pouvoir prolifératif. Et c'est cette division qui engendre la croissance tumorale, que nous pouvons classer en trois phases : la première est dite avasculaire, la deuxième est l'angiogenèse et la troisième est dite vasculaire.

La division des cellules tumorales d'une manière excessive nécessite la disponibilité des plusieurs facteurs pour maintenir cette prolifération. En effet, la prolifération tumorale a besoin d'oxygène, de nutriments et d'une place suffisante. Initialement les cellules tumorales, en petit nombre, utilisent les nutriments existants dans le milieu tumoral. A ce stade, l'oxygénation est assurée par le réseau vasculaire déjà existant. Lorsque la tumeur grossit, le centre de la tumeur devient hypoxique et les cellules centrales s'éloignent de la circulation

sanguine et finissent par entrer en phase de quiescence. Ces cellules secrètent des substances chimiques comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et finissent par déclencher l'angiogenèse.

L'angiogenèse est un processus physiologique qui correspond à la formation d'un nouveau réseau vasculaire à partir de vaisseaux préexistants. Ce phénomène a été décrit pour la première fois en 1971 [60]. Le principe de l'angiogenèse est que les nouveaux vaisseaux sanguins poussent en direction de la zone en souffrance pour qu'elle soit desservie par la circulation sanguine. Une fois la tumeur suffisamment revascularisée, l'angiogenèse s'arrête. Ce phénomène est très important car une tumeur qui est capable de déclencher l'angiogenèse peut croître sans limite puisqu'elle devient suffisamment approvisionnée pour continuer à envahir les autres tissus. Par conséquent, des traitements anti-angiogènes ont été développés pour empêcher la croissance tumorale en stoppant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Lorsque l'angiogenèse s'arrête, la phase de croissance tumorale vasculaire débute. Il s'agit d'un indicateur d'avancement de la maladie. Cette phase est caractérisée par la présence de réseaux vasculaires tumoraux qui fournissent tous les nutriments nécessaires pour le développement, l'invasion du tissu environnant et la formation des métastases.

2.1. Les modèles de croissance de tumeur avasculaire

Dans la littérature, la modélisation de la phase avasculaire a été l'objet de nombreuses approches mathématiques de croissance tumorale. En effet, modéliser la phase avasculaire est relativement simple du point de vue mathématique par rapport aux autres phases de croissance tumorale.

Les premiers modèles considèrent que la croissance tumorale est basée sur le phénomène de prolifération cellulaire. Ils utilisent généralement l'approche exponentielle ou celle de Gompertz [61] expliquées dans la deuxième section. Une façon de modéliser cette phase est basée sur le modèle logistique de croissance. Ce modèle permet de prendre en compte les contraintes de croissance liées par exemple au manque d'oxygène. Le nombre de cellules tumorales est donné par l'équation suivante :

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$$

N est le nombre de cellules tumorales et r , K sont des constantes positives.

Parmi les premières études qui ont modélisé la croissance des tumeurs avasculaires, nous citons le travail de Stott *et al* [62]. Les auteurs ont simulé la croissance d'une tumeur avasculaire

bénigne incluse dans un tissu normal avec le modèle de Potts. Dans leur modèle, la tumeur simulée croît initialement de manière exponentielle, puis au fur et à mesure que le niveau de nutriments diminue, la tumeur se divise en trois parties : la partie externe est constituée des cellules en prolifération, vient ensuite une couche de cellules quiescentes tandis que le centre est un noyau nécrotique, où la concentration de nutriment est inférieure au niveau critique qui soutient la vie.

Il existe d'autres études dans la littérature qui modélisent la croissance tumorale lors de cette phase [63–66]. Dans [63], les auteurs utilisent les automates cellulaires afin de modéliser la croissance tumorale sphéroïde. En règle générale, les sphéroïdes sont constitués d'un noyau nécrotique entouré d'anneaux de cellules tumorales quiescentes et proliférantes, respectivement. Leur modèle d'automate cellulaire prend explicitement en compte la mitose, l'apoptose et la nécrose, ainsi que la consommation de nutriments.

Frank K. *et al* [67] ont modélisé la croissance tumorale en prenant compte les conditions environnementales des cellules. Leur modèle considère que la croissance peut être vue comme étant des échanges de cellules entre les phases de prolifération et de quiescence. L'ensemble suivant d'équations différentielles ordinaires décrit le modèle :

$$N = P + Q, \quad P_0 + Q_0 = 1,$$

$$\dot{P} = [\beta - \mu_p + r_0(N)]P + r_i(N)Q,$$

$$\dot{Q} = r_0(N)P - [r_i(N) + \mu_q]Q.$$

Avec :

N le nombre total des cellules tumorales,

P le nombre des cellules proliférantes,

Q le nombre des cellules quiescentes,

β_p le taux de naissance des cellules,

μ_p taux de mort des cellules proliférantes et μ_q le taux de mort des cellules quiescentes.

Un autre modèle qui prend en compte les conditions environnementales est celui de Yi jiang *et al* [55]. Les auteurs ont développé un modèle mathématique multi échelle pour la croissance et le développement de tumeurs avasculaires. Au niveau cellulaire, un modèle de Monte Carlo décrit la dynamique cellulaire (prolifération, adhésion et viabilité). Au niveau subcellulaire, un réseau booléen régule l'expression des protéines qui contrôlent le cycle

cellulaire. Au niveau extracellulaire, les équations de réaction-diffusion décrivent la dynamique chimique (concentrations en nutriments, en facteurs de croissance et en inhibiteurs). À partir d'une cellule tumorale unique, ce modèle produit une tumeur avasculaire qui reproduit quantitativement les mesures expérimentales dans les sphéroïdes multicellulaires. Lors de la simulation, le modèle permet de prédire les conditions micro-environnementales nécessaires à la survie des cellules tumorales.

Dans un autre modèle [43], les auteurs analysent la croissance du cancer avasculaire dans un modèle incluant la prolifération cellulaire, la motilité et la mort, ainsi que la compétition pour les nutriments entre les cellules normales et cancéreuses. La probabilité mitotique est déterminée par la concentration des nutriments essentiels par cellule cancéreuse présents dans le microenvironnement de la cellule. Quant à la probabilité de migration d'une cellule, elle dépend de la concentration des nutriments non essentiels présents dans le microenvironnement de la cellule sélectionnée.

D'autres travaux comme [56] se sont intéressés à étudier le bénéfice thérapeutique des agents anti-invasifs en développant un modèle mathématique multi-échelles de la croissance des tumeurs avasculaires.

2.2. Les modèles d'angiogenèse

L'hypoxie est un facteur primordial dans l'étude de l'angiogenèse. En effet les cellules hypoxiques produisent des facteurs de croissance qui sont essentiels pour déclencher l'angiogenèse. L'angiogenèse facilite la croissance tumorale et la libération de cellules pouvant former des métastases à distance. De ce fait, elle représente une cible stratégique pour lutter contre le cancer.

Le processus d'angiogenèse comporte quatre principales étapes. La première étape correspond à l'activation et à la sélection des cellules endothéliales par les facteurs de croissance comme expliqué ci-dessus. La deuxième étape induit la déstabilisation des vaisseaux. Lors de cette étape, certains composants de la matrice extracellulaire¹⁴ entourant le capillaire subissent une dégradation de la membrane basale. Lors de la troisième étape une prolifération et migration des cellules endothéliales aura lieu. Dans un quatrième temps, dans la zone où il y a peu de vaisseaux, des nouveaux vaisseaux se forment et finir par se stabiliser. Il s'agit d'une étape de maturation des vaisseaux.

De nombreux modèles mathématiques d'angiogenèse ont été développés [68–71]. Ils prennent généralement en compte de multiples phénomènes (le mouvement et la migration des cellules endothéliales) et facteurs comme les facteurs impliquant l'angiogenèse, les

¹⁴ Une matrice extracellulaire distingue l'ensemble des macromolécules situées entre les cellules du tissu conjonctif. <https://www.aquaportail.com/definition-11392-matrice-extracellulaire.html>

facteurs inhibiteurs de l'angiogenèse et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). La principale différence entre les différents modèles réside dans la manière de modéliser le réseau vasculaire. Certaines études considèrent que le réseau vasculaire peut être décrit par une approche continue et modélisent principalement l'évolution de la densité des vaisseaux en fonction de des facteurs pro- et anti-angiogéniques. En effet, la nouvelle croissance capillaire, par exemple, est souvent modélisée comme des changements de la densité vasculaire au niveau du réseau [72]. D'autres travaux se basent sur des modèles discrets pour décrire individuellement les cellules intervenant dans le processus. Par exemple, le comportement de cellules endothéliales peut être modélisé par des modèles discrets [73].

La modélisation de l'initialisation de l'angiogenèse n'a pas été largement étudiée. Parmi les rares études nous citons le modèle relativement simple de Howard A. Levine *et al* [74].

Un grand intérêt en revanche a été accordé aux autres étapes de l'angiogenèse. Parmi ces modèles, nous pouvons citer celui qui décrit mathématiquement l'interaction entre les forces mécaniques, les cellules et la matrice de mouvement [75]. En effet, les cellules endothéliales, lorsqu'elles sont cultivées sur une matrice de membrane basale gélifiée, exercent des forces de tension par lesquelles elles déforment la matrice et se rassemblent simultanément. Un tel modèle prend en compte la traction cellulaire, la motilité cellulaire et différentes propriétés de la matrice.

L'un des modèles pionnier dans l'étude de l'angiogenèse est celui de Stokes *et al* [76]. Il s'agit d'un modèle mathématique discret qui simule les mouvements des cellules en considérant la motilité cellulaire et la chimiotaxie comme des événements partiellement stochastiques. Les auteurs ont utilisé leur modèle pour évaluer la migration endothéliale microvasculaire en présence ou en l'absence de facteur de croissance des fibroblastes.

Le modèle développé par Daub et Merks [77] introduit quant à lui la migration des cellules endothéliales guidée par la matrice extracellulaire au cours de l'angiogenèse. Cette approche est basée sur un modèle de Potts cellulaire. Dans ce genre de modèles, l'espace est divisé en cubes de taille petite et chaque cube est assigné à une cellule. La motilité cellulaire stochastique est simulée en développant et en contractant les domaines de manière itérative, en fonction d'un ensemble de règles de comportement cellulaire. Les auteurs ont utilisé une équation différentielle partielle pour décrire la matrice extracellulaire et la diffusion des facteurs de croissance.

Dans la littérature, il est bien admis que la reformation du système vasculaire et la croissance tumorale dépendent fortement l'une de l'autre. Pour cette raison, Gevertz *et al* [78] ont développé un modèle d'automate cellulaire hybride bidimensionnel de croissance précoce de tumeur cérébrale associant l'expansion de la microvascularisation à l'évolution de la masse tumorale. Un système d'équations de réaction-diffusion a été mis au point pour suivre la concentration locale en facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), angiopoïétine¹⁵

¹⁵ Les angiopoïétines sont des facteurs de croissance qui favorisent l'angiogenèse.

Ang-1 et angiopoïétine Ang-2. Leur modèle a également suggéré que l'expansion de la tumeur peut se produire dans un environnement bien vascularisé, même lorsque l'angiogenèse est inhibée, ce qui peut avoir de profondes répercussions sur le moment de l'administration du médicament anti-angiogénique.

2.3. Les modèles de croissance de tumeur vasculaire

L'hypoxie est la cause principale de l'angiogenèse qui a va créer à son tour le nouveau réseau vasculaire qui assure la poursuite de développement de la tumeur. Ce réseau vasculaire fournit à la tumeur l'oxygène et les nutriments nécessaires pour la survie. La phase vasculaire de croissance tumorale est caractérisée par la présence de ce réseau. Il s'agit d'une phase dynamique de croissance : la tumeur a été ralentie par le manque d'oxygène et elle va essayer de rattraper ce retard en envahissant les tissus environnants. De plus, les cellules peuvent pénétrer la circulation sanguine de ces vaisseaux et former des métastases.

La différence principale entre la phase vasculaire et avasculaire est que l'oxygénation de la tumeur était assurée avant par la diffusion à partir du périmètre de la tumeur. Mais maintenant la présence d'un nouveau réseau vasculaire assure la présence d'oxygène dans les différentes zones tumorales. En conséquence, les zones nécrotiques ont tendances à disparaître de la tumeur. En outre, la tumeur nouvellement vascularisée n'est pas considérée comme une masse des cellules de taille bien précise mais plutôt comme des cellules invasives qui essayent de diffuser dans tout le corps.

La modélisation de croissance vasculaire essaie d'expliquer la dynamique de formations des métastases. Dans [79], un modèle déterministe a été présenté qui se focalise sur la formation des métastases à partir d'une tumeur solide. Différentes populations de cellule ont été prises en compte comme les cellules tumorales qui sont à l'intérieur des vaisseaux, qui entourent les vaisseaux et qui sont dans le site métastatique. Dans ce travail, les auteurs se sont donc intéressés à décrire l'interaction entre les cellules tumorales et la surface des vaisseaux.

Généralement, les modèles de croissance tumorale vasculaire se basent sur un modèle simple d'angiogenèse et sur la phase de croissance tumorale avasculaire [80]. Parmi ces modèles, nous citons [81], qui examine le développement de l'enveloppe vasculaire tumorale depuis le début de la vascularisation jusqu'à l'invasion éventuelle du vaisseau sanguin, ce qui peut par conséquent conduire à une métastase. Dans cet article, les auteurs ont développé un modèle mathématique simple de la vascularisation et de la croissance ultérieure d'une tumeur à la base sphérique solide.

Un autre modèle intéressant est celui de Macklin *et al* [82] qui se base sur deux approches, l'une qui décrit la croissance tumorale [83] et l'autre qui décrit l'angiogenèse [84]. Il permet de décrire l'effet des forces mécaniques créées par la masse tumorale croissante sur le développement du réseau vasculaire. Le modèle qui décrit la croissance tumorale est un

modèle continu intégrant les caractéristiques du microenvironnement tumoral. Quant au modèle qui décrit l'angiogenèse, il s'agit d'un modèle mathématique discret qui couple simultanément la croissance des vaisseaux avec la circulation sanguine à travers réseau vasculaire. Ces deux modèles sont couplés par la densité de la matrice extracellulaire en facteurs angiogéniques tumoraux (TAF) : lorsque le sang circule dans le réseau néo-vasculaire, les nutriments sont extravasés et diffusent à travers la matrice extracellulaire, ce qui déclenche une nouvelle croissance de la tumeur, ce qui influence à son tour l'expression du TAF.

Dans l'article [85], l'équipe de E. Lewis a développé un modèle pour l'étude de la croissance des tumeurs vasculaires, dans lequel la densité des vaisseaux sanguins est explicitement prise en compte. Il s'agit d'un modèle continu basé sur l'équation de réaction-diffusion pour que les effets de l'angiogenèse et de l'occlusion des vaisseaux puissent être incorporés. Ils incluent dans leur modèle certains mécanismes physiques, à savoir la naissance et la mort des cellules tumorales, l'approvisionnement et l'élimination du liquide extracellulaire via les vaisseaux sanguins et lymphatiques, l'angiogenèse et l'occlusion des vaisseaux sanguins. Ils supposent que les cellules tumorales se déplacent afin de réduire l'augmentation du stress mécanique provoqué par leur prolifération.

D'autres travaux se sont focalisés sur l'évolution d'une tumeur vasculaire en réponse au traitement. Dans [86], T. Jackson a présenté un modèle mathématique pour décrire l'évolution d'une tumeur vasculaire en réponse à une chimiothérapie traditionnelle. Il s'agit d'un modèle basé sur un système d'équations différentielles partielles qui prend en compte la concentration intra-tumorale de médicament, la densité des cellules cancéreuses et la densité des vaisseaux sanguins. Ce modèle montre que les concentrations de médicament suffisantes pour assurer l'éradication d'une tumeur sphérique peuvent être inadéquates pour un traitement efficace des tumeurs non sphériques.

3. Personnalisation de la modélisation

Face à la complexité des processus cités, la modélisation mathématique peut être améliorée en exploitant les connaissances biologiques, et aussi en intégrant des données issues des images médicales des patients. En effet, l'imagerie est capable de fournir des informations anatomo-fonctionnelles diverses comme par exemple l'hétérogénéité tumorale[87].

Parmi les avantages de l'utilisation de l'imagerie médicale, la personnalisation est le plus évident. La personnalisation d'un modèle de croissance tumorale consiste à ajouter des données propres au patient à un modèle mathématique ou à une plateforme de simulation générique. Par exemple, dans les modèles basés sur l'IRM anatomique, la personnalisation correspond principalement à la segmentation afin d'extraire des informations de volume, de forme et de localisation. Un autre exemple, le fait de trouver les meilleurs paramètres pour modéliser la dynamique d'une tumeur spécifique patient s'appelle le problème inverse. Dans le cas du modèle de réaction-diffusion par exemple, cela correspond à la recherche du

paramètre de diffusion, du paramètre de prolifération et de l'initialisation, qui correspondent le mieux aux données d'un patient spécifique.

La modélisation a pour but de comprendre et de prédire la croissance tumorale mais également d'anticiper les effets des thérapies. Certains modèles ont été développés pour étudier directement la croissance des tumeurs chez des patients lors d'essais cliniques. Dans [88], les auteurs se sont basées sur des données cliniques patients pour modéliser l'inhibition de la croissance de gliomes de bas grade. Ils étudient l'évolution de la taille de la tumeur chez les patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie.

Stamatakos *et al* [89] ont modélisé l'effet de la chimiothérapie en utilisant un modèle d'automate cellulaire pour la croissance tumorale. Ce modèle repose sur les données d'imagerie IRM et TEP, histopathologiques et génétiques du patient et vise principalement à fournir une plateforme fiable pour d'optimiser le traitement par chimiothérapie.

Dans certain cancer l'évaluation des effets du traitement est difficile en raison de l'absence de prédicteurs fiables de la réponse tumorale comme dans le cas des tumeurs cérébrales. Dans le cas [90], les auteurs cherchent à déterminer si la fluorothymidine (FLT) qui est un traceur TEP non invasif pour la prolifération cellulaire est capable de prédire l'évolution tumorale chez des patients atteints de gliomes malins récurrents traités par le bevacizumab et l'irinotécan.

Récemment, Belfatto *et al* [91] ont proposé un modèle macroscopique qui modélise la croissance tumorale et la réponse aux radiations. C'est une étude qui a proposé un modèle mathématique qui est capable de suivre l'évolution temporelle prenant en compte l'évolution des volumes des tumeurs actives, inactive et nécrotiques.

PROBLÉMATIQUE GÉNÉRALE

Nous avons vu dans la première partie que la radiothérapie est une technique de choix pour traiter le cancer dans le double but de contrôler le développement tumoral tout en limitant la dose délivrée aux tissus avoisinants.

Face à l'utilisation intensive de la radiothérapie en pratique clinique, beaucoup des recherches se sont intéressées à étudier l'effet de la radiothérapie sur la croissance tumorale. Afin de mieux comprendre et prédire la réponse tumorale à la radiothérapie, plusieurs modèles ont vu les jours dans la littérature. Le but de certains modèles est d'étudier la dynamique tumorale de manière générale tandis que d'autres modèles visent à intégrer des données spécifiques aux patients. Aussi certains modèles sont capables de prédire l'effet de la radiothérapie sur les cellules cancéreuses.

Si la modélisation de la croissance tumorale reste un domaine d'actualité, la majorité des modèles restent mathématiques. Par conséquent, ces modèles deviennent de plus en plus complexes à implémenter surtout lorsqu'ils prennent en compte plusieurs processus biologiques.

L'objectif général de notre travail est de mettre en place un modèle capable de prédire la réponse tumorale à la radiothérapie. Puisque l'efficacité de la radiothérapie dépend de plusieurs facteurs, ce modèle doit prendre en compte l'essentiel des processus radiobiologiques, tout en restant raisonnablement implémentables. Dans cette perspective, trois axes ont été tracés.

Notre premier axe de travail concerne la modélisation de l'évolution tumorale et le rôle de l'oxygénation. En effet, l'oxygène impacte le résultat de la radiothérapie car les tumeurs dites hypoxiques, qui ont un accès réduit à l'oxygène, sont reconnues comme étant plus radiorésistantes que les cellules normalement oxygénées. .

L'étude bibliographique nous a permis de voir qu'un modèle qui ne tient pas compte des données patients reste théorique et loin de la réalité clinique. Dans notre étude nous avons donc privilégié la possibilité d'incorporer des données patients pour permettre un certain niveau de personnalisation des modélisations.

Notre second axe de travail concerne la modélisation des "5Rs" de la radiobiologie. En effet, ces "5Rs" présentent l'intérêt de résumer de manière claire, généraliste et consensuelle

les principaux phénomènes biologiques liés à la radiothérapie. La prise en compte de ces 5Rs dans une approche de modélisation de la réponse aux rayonnements permet d'obtenir des résultats cohérents sans avoir à gérer un nombre trop importants de phénomènes dépendants ou de paramètres biologiques.

Le troisième axe de travail se focalise sur l'étude de l'impact de fractionnement sur le résultat de la radiothérapie. Notre objectif est de tester différents types de fractionnement pour trouver le schéma thérapeutique optimal, ceci sur la base de notre plateforme de modélisation intégrant les 5Rs.

PARTIE 2 : MODÉLISATION DE LA RÉPONSE TUMORALE À LA RADIOTHÉRAPIE

Introduction

Cette partie est consacrée à la présentation de modèles développés dans le but de simuler la réponse tumorale à la radiothérapie. L'objectif est de mettre en place un modèle flexible capable de prendre en compte le maximum des paramètres radiobiologiques qui impactent la réponse tumorale à la RT. Cet outil a pour but de prendre en compte des données patients en utilisant par exemple des images prétraitement comme paramètres d'entrée.

Dans cette perspective, nous présenterons dans un premier temps (dans le premier chapitre) l'importance de la modélisation, les points faibles des modèles existant puis notre modèle. Dans le deuxième chapitre nous avons modélisé l'oxygénation tumorale.

Plusieurs approches permettent de simuler théoriquement la réponse des tissus aux rayonnements ionisants. Elles se distinguent essentiellement par l'échelle à laquelle nous étudions les phénomènes envisagés. Nous pouvons citer le point de vue microscopique, où nous simulons ce qui se passe à l'échelle de la cellule voire de la molécule d'ADN. C'est la voie choisie par la plateforme de simulation Monte-Carlo Geant4-DNA et son module molecular DNA (Chatzipapas, Phys Med 2023) qui permet de simuler les cassures simples ou doubles, via une prise en compte des phénomènes physiques et chimiques. Dans ces approches, il reste difficile de remonter à l'échelle de la tumeur et du patient. A l'inverse, certaines approches purement macroscopiques ne tiennent pas compte des phénomènes à plus petite échelle (Mohsin, J Theor Biol 2023), tandis que d'autres demeurent extrêmement théoriques et spécifiques d'un phénomène biologique (Celora, J Theor Biol, 2023).

Dans ce contexte, nous nous plaçons volontairement dans un cadre pratique visant le compromis entre complexité, généralité, implémentation, temps de calcul. Cette approche "observationnelle" se base sur les grands principes généraux de la radiobiologie, et vise à fournir un outil pragmatique acceptant en entrée divers types d'informations, et surtout capable de s'adapter à de nouvelles connaissances, soit générales, soit personnalisées et donc propres au patient.

PRÉSENTATION DU MODÈLE DE CROISSANCE TUMORALE

Introduction

Nous présentons dans ce premier chapitre la structure qui sert de base au modèle développé pour simuler la réponse tumorale à la radiothérapie. Ce modèle prendra en compte une série de processus radiobiologiques. Ce modèle va être utilisé par la suite pour étudier l'impact de l'oxygénation sur la réponse tumorale.

1. Les modèles mathématiques de l'évolution tumorale

Le taux de mortalité par cancer peut être réduit si la détection et les traitements sont effectués tôt¹⁶. Par conséquent, la prédiction des résultats du traitement est importante pour les cliniciens dans leur prise de décision, en particulier en radiothérapie. Cependant, l'efficacité de la radiothérapie peut varier entre deux patients présentant pourtant le même profil et dépend de nombreux facteurs qui restent difficiles à appréhender. Par exemple, il a été démontré que les résultats de la radiothérapie sont affectés par l'oxygénation locale [92,93]. Il est désormais établi que l'hypoxie favorise l'agressivité tumorale. L'hypoxie tumorale constitue également un facteur de résistance au traitement : elle est considérée comme un facteur limitant de la réponse de la radiothérapie [94].

Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées à la modélisation de la croissance tumorale en utilisant des modèles mathématiques. Si les modèles de simulation deviennent de plus en plus complexes surtout lorsqu'ils prennent en compte certains processus radiobiologiques à l'échelle cellulaire, il est possible de les classer en deux catégories, les modèles continus et les modèles discrets.

Dans les modèles continus, le comportement individuel de chaque cellule n'est pas pris en compte. L'utilisation des dérivées partielles permet notamment de considérer certaines informations spatiales. À titre d'exemple, le modèle proposé par Bresh et al. [95] étudie l'invasion des cellules saines par les cellules tumorales. Les modèles continus peuvent

¹⁶ <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>

également être utilisés pour étudier les interactions entre la tumeur et les tissus environnants [96] mais la gestion d'un mécanisme complexe comme la vascularisation tumorale reste difficile avec ces approches [97].

Les modèles discrets ne considèrent pas la tumeur comme une population de cellule mais gèrent chaque cellule individuellement. Le comportement de chaque cellule est étudié selon une série plus ou moins complexe de processus biologiques prédéfinis. Dans ce contexte, nous pouvons citer la méthode de Paul-Gilloteaux et al. [98] basée sur des automates cellulaires, considéré comme un sous-type d'approches discrètes. Autre exemple, Cellular Potts est un modèle discret qui permet de prendre en compte à la fois la déformation et la taille d'une cellule. Ces modèles ont déjà été utilisés pour simuler la migration cellulaire [99] ou l'angiogenèse [70]. L'une des limites des méthodes discrètes est le haut niveau de performance requis en termes de mémoire informatique et le temps de calcul qui est important.

Face à la complexité des processus biologiques à modéliser, des études ont essayé de créer un lien entre les modèles continus et les modèles discrets. Par exemple, un modèle hybride discret-continu, qui décrivait l'invasion tumorale, a été proposé par Anderson et al. [100], où le microenvironnement a été modélisé avec un système de réaction-diffusion tandis que le déplacement et les interactions des cellules ont été décrits avec automates cellulaires.

Pour surmonter la complexité de ces modèles classiques, des nouvelles approches ont été proposées. Nous pouvons citer l'étude d'Issam El Naqqa et al [101], qui a utilisé des techniques d'apprentissage statistique pour prédire les résultats de la radiothérapie. Des travaux plus récents ont également étudié le potentiel de la radiogénomique pour modéliser les résultats de rayonnement [102]. Dans les travaux effectués par Espinoza et al. [103], les auteurs ont considéré quatre populations des cellules et quelques processus biologiques simples pour simuler la réponse tumorale à l'irradiation. Ce modèle a pris en compte la densité des cellules tumorales et a géré l'oxygénation via la fraction vasculaire. Il s'agissait d'un modèle macroscopique qui ne tenait pas en compte le comportement individuel de chaque cellule ni le cycle cellulaire. A l'inverse, selon le modèle proposé par Titz et Jeraj [104], il était possible de suivre chaque cellule individuellement, en tenant compte des phases du cycle cellulaire pour chaque cellule simulée. Ce modèle a permis de combiner des informations spécifiques au patient (à partir d'images TEP) avec des paramètres biologiques spécifiques (lignée cellulaire, type de cancer). Malheureusement, le contenu de chaque voxel tumoral à partir des images a été simulé cellule par cellule, ce qui a limité les possibilités d'extension de la méthode, considérant qu'un voxel TEP standard pouvait contenir plus de 10^6 cellules.

D'un point de vue général, la plupart des méthodes de simulation restent théoriques et sont rarement comparées aux données cliniques réelles. Plus précisément, les méthodes proposées ne prennent pas en compte le microenvironnement tumoral d'un patient donné, tout simplement car la majorité des faits radiobiologiques sont issus d'études *in vitro*. En outre, comme indiqué ci-dessus, l'hypoxie et la pression partielle d'oxygène pO_2 [105] doivent être prises en compte lors de l'étude de la réponse à la radiothérapie [106]. Même s'il existe

plusieurs méthodes capables de simuler la pO_2 [107], les approches proposées ont souvent négligé les aspects potentiellement dynamiques de la pression d'oxygène pendant le traitement [108]. Dans ce contexte, nous avons précédemment proposé dans notre équipe une approche multi-échelles capable de gérer à la fois les aspects microscopiques et macroscopiques mais basée sur une seule valeur de pO_2 qui ne variait ni dans la tumeur ni pendant le traitement [109].

Pour toutes ces raisons, l'objectif de la présente étude était de proposer une méthode de simulation de la réponse tumorale capable de prendre en compte les variations spatio-temporelles de pO_2 . Contrairement à Titz [104] ou Espinoza et al. [103], une attention particulière a été accordée à la possibilité d'atteindre cet objectif en utilisant une base d'images TEP FDG uniquement. En effet, ces images restent souvent les seules images TEP systématiquement utilisées en pratique clinique, dans la plupart des centres.

2. Conception du modèle

2.1. Description

Dans cette section, nous présentons le modèle qui a été développé en langage C pour décrire l'évolution et la réponse tumorale à l'échelle macroscopique et microscopique. A l'échelle macroscopique, les données utilisées dans ce modèle ont été extraites à partir des images TEP FDG, qui sont généralement utilisées dans le diagnostic et le suivi de la progression tumorale [110]. Ces données spécifiques à un patient donné ont été utilisées comme données d'entrée de notre modèle. A cette échelle : le nombre des voxels N dans une image TEP FDG $N = N_x \times N_y \times N_z$ avec N_x, N_y, N_z représentent le nombre de voxels dans les directions, x , y et z .

Dans ce modèle nous avons considéré que le nombre total de cellule à l'intérieur d'un voxel était constant, selon une densité cellulaire fixe μ (tableau 2). Dans chaque voxel, nous pouvons avoir quatre populations des cellules : les cellules tumorales, les cellules capillaires, les cellules normales et les cellules mortes qui peuvent être présentes après irradiation. La proportion initiale de chaque type dépend du modèle d'oxygénation. Le nombre de cellule capillaire joue un rôle très important puisqu'il détermine l'état d'oxygénation en fonction de la fraction vasculaire vf (volume relatif des cellules capillaires dans un voxel). Étant donné que la quantité d'oxygène disponible peut être hétérogène dans le microenvironnement cellulaire, un histogramme d'oxygène spécifique a été attribué à chaque voxel. La forme de l'histogramme dépend de la fraction vasculaire du voxel et a été construite selon la méthode d'Espinoza et al. [111]. Dans la présente étude, une série de six modes d'oxygénation différents a été construite, chacun correspondant à un histogramme spécifique comme illustré à la figure 14. La forme des histogrammes dépend de la fraction vasculaire. Le sang qui repart des différents organes,

contient approximativement 5% de pO₂ (40mmHg) pour les tissus normaux. On considère qu'il y a une hypoxie sévère quand la valeur de pO₂ est inférieure à 2,5mmHg. Plusieurs études ont présenté les valeurs médianes de la pO₂ dans le microenvironnement tumoral. Dans le cas de cancer de prostate la valeur médiane de pO₂ est égale à 4,5 mmHg. Quant au cancer de sein la valeur médiane est de 10 mmHg.

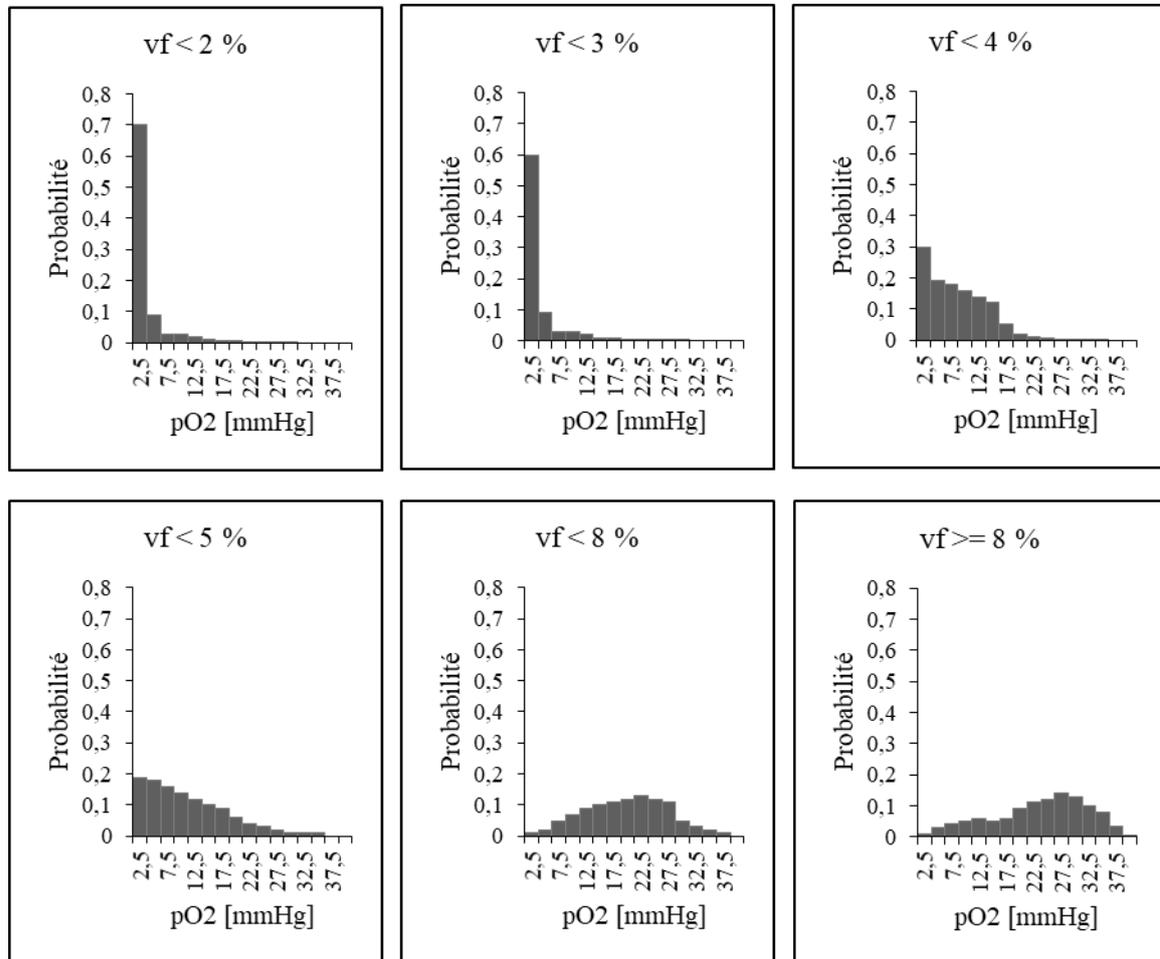


Figure 14: Histogrammes de pO₂ pour différentes valeurs de fraction vasculaire vf

Une fois que chaque voxel est décrit en fonction de ces paramètres biologiques, les proportions des cellules évoluent à chaque temps du cycle cellulaire. A l'échelle microscopique, le modèle est basé sur la division cellulaire afin de gérer la croissance tumorale, selon les phases classiques du cycle :

- Phase *G₀*, également appelée phase de quiescence où la cellule quitte le cycle et cesse de se diviser.
- Phase *G₁*, où la cellule augmente de taille : il s'agit de la première phase de la croissance cellulaire.
- Phase *S*, ou phase de synthèse, où l'ADN est dupliqué.

- Phase *G2* est une phase qui prépare la mitose (synthèse des enzymes, ...)
- Phase *M* ou mitose est la dernière phase du cycle cellulaire. Lors de cette phase la formation de deux cellules filles génétiquement identiques aura lieu.

Dans ce modèle nous avons supposé que la durée du cycle cellulaire T_c est de 24 heures sans la phase de quiescence *G0* [112]. Initialement une cellule passe 4 heures en phase *G1*, 6 heures en phase *S*, 3 heures en phase *G2* et 1 heure en phase *M*. En général, il y a deux points de contrôle dans le cycle cellulaire pour contrôler la transition de *G1* à *S* et de *G2* à *M*. La transition de *S* à *G2* est supposée automatique. Une cellule qui n'est dans aucun de ces stades est considérée comme morte. Ainsi, si la cellule subit un manque important d'oxygène, elle passe en phase *G0*.

Dans notre modèle, l'échelle mésoscopique a été intégrée pour traiter l'évolution d'une cellule. En effet, il s'agit d'une échelle intermédiaire entre les deux précédentes. Dans notre travail, nous avons divisé le cycle cellulaire en intervalles d'une heure. Une cellule qui entre dans la phase *G1* passe automatiquement les premiers intervalles mais subi un test de transition à la fin de la phase. En cas de succès, la cellule continue son cycle jusqu'au prochain point de contrôle (à *G2 / M*). Les tests au niveau des points de contrôle sont modélisés par une loi de Bernoulli [109]. Par conséquent, le nombre de cellules qui réussissent au niveau des checkpoints et passent à la phase suivante, est une variable aléatoire qui suit une loi binomiale [109].

Paramètre	Symbole	Valeur
Densité cellulaire	μ	$10^6/\text{mm}^3$ [113]
Durée du cycle cellulaire	T_c	24 hours
Probabilité maximum de division	C	1[104]
Taux de croissance cellulaire	B	0.075[104]
Pression partielle d'oxygène	pO_2	Calculée à partir des histogrammes
Valeur de pO_2 au point d'inflexion	M	26,3[104]
Prolifération des cellules capillaires (temps de doublement)	t_a	612 hours[114]
Coefficient de Radio-sensitivité	α	0,273 Gy ⁻¹ [115]
Coefficient de Radio-sensitivité	β	0,045 Gy ⁻² [115]

Dose	d	2 Gy
Valeur maximale de OER	m	3[116]
pO_2 à OER = $(m+1)/2$	k	3 mmHg[117]
Demi-vie de la résorption des cellules mortes	tr	168 hours[118]

Table 2: Liste des paramètres du modèle

2.2. Composants du modèle

Ce modèle est composé d'une série de processus radiobiologiques décrits ci-après.

- Prolifération des cellules tumorales : la probabilité de division cellulaire dépend de l'état d'oxygénation de la cellule. Le facteur de prolifération cellulaire PF est calculé de la manière suivante :

$$PF = C. \exp\{-\exp[B. (pO_2 - M)]\} \quad (1)$$

où, C est l'asymptote supérieure, B le taux de croissance et M représente la valeur de pO_2 au point d'inflexion de la courbe.

- Angiogenèse : la présence d'hypoxie peut induire une angiogenèse [119]. Dans notre modèle, l'angiogenèse peut se produire si la proportion de cellules tumorales dépasse 75%. Dans ce cas, la fraction des cellules capillaires est multipliée par le facteur PF_a :

$$PF_a = \exp\left(\frac{\ln(2)}{t_a} \times time\right) \quad (2)$$

où, t_a est le temps de doublement pour les cellules capillaires et $time$ est le pas de temps de simulation (1 heure).

- Survie cellulaire après irradiation : la fraction de survie est calculée comme suit :

$$SF = \exp\left(-\frac{\alpha}{m} d. OER(pO_2) - \frac{\beta}{m^2} d^2 OER(pO_2)^2\right) \quad (3)$$

avec, α et β les coefficients de radio-sensibilité, m le rapport (*OER*) maximal, d est la dose et le *OER* est donné par

$$OER(pO_2) = \frac{mpO_2+k}{pO_2+k} \quad (4)$$

où k est la valeur de pO_2 lorsque l'*OER* atteint sa valeur médiane entre 1 et m .

- Résorption de cellules tumorales mortes : les cellules tumorales mortes après irradiation seront résorbées après quelques jours. Cela se traduit par la fraction de résorption :

$$RF = 1 - \exp\left(-\frac{\ln(2)}{tr} \times time\right) \quad (5)$$

Ici, tr représente la demi-vie de la résorption des cellules mortes.

- Remplacement cellulaire : si le nombre des cellules par voxel diminue après la résorption des cellules tumorales mortes, il était nécessaire de redistribuer les cellules dans le voxel pour maintenir la densité cellulaire. Par souci de simplicité, les cellules résorbées sont arbitrairement remplacées par des cellules normales ou capillaires, selon le modèle d'oxygénation.

ÉTUDE DE L'IMPACT DE L'OXYGÉNATION SUR L'ÉVOLUTION TUMORALE

Introduction

Nous présentons dans cette section les différents modèles d'oxygénation, la méthode d'évaluation et les résultats de simulation.

1. Les modèles d'oxygénation

Dans cette étude, quatre modèles d'oxygénation ont été simulés afin d'étudier l'effet de l'oxygénation sur la progression tumorale.

1.1. Oxygénation constante

Dans ce premier modèle, le taux d'oxygène est constant au cours du temps et dans l'espace.

Du début à la fin de la simulation, la valeur de la fraction vasculaire reste fixe. En conséquence, selon la valeur vf , un seul histogramme pO_2 est utilisé. Les valeurs de pO_2 sont les mêmes pour tous les voxels et restent inchangées tout au long de la simulation. Pour initialiser le modèle, la première étape consiste à chercher le voxel avec une intensité maximale puis à diviser la valeur de tous les autres voxels par ce maximum. Chaque voxel d'image initial est censé contenir des cellules tumorales, des cellules normales et des cellules capillaires. En se basant sur les travaux d'Espinoza et al. [103], dans chaque voxel, la fraction des cellules tumorales était de 80%. Dans les 20% restants, 96,4% des cellules étaient normales et les 3,6% restant des cellules capillaires. Afin de calculer le nombre initial de différents types de cellules dans chaque voxel, le nombre de cellules tumorales est considéré comme proportionnel à la consommation de glucose, en se basant sur les études de [106,109]. Supposant que i_v est l'intensité du voxel v , le nombre de cellules tumorales N_{tc} est donné par :

$$N_{tc} = i_v \times 0,8 \times \mu \quad (6)$$

Le nombre des cellules capillaires N_{cc} et vf sont calculés pour le voxel avec une intensité maximale et attribués pour le reste des voxels.

$$N_{cc} = (1 - 0,8 \times i_v) \times \mu \times 0,036 \quad (7)$$

$$vf = (N_{cc} / N_t) \times 100 \quad (8)$$

où, N_t est le nombre total de cellules dans un voxel.

Le nombre des cellules normales par voxel est donné par la différence entre le nombre total de cellule par voxel et la quantité de cellule tumorale et de cellule capillaire. Lors des simulations, chaque cellule morte résorbée est remplacée par une cellule saine afin de maintenir la proportion de cellules vasculaires.

1.2. Variation spatiale de l'oxygénation

Dans ce second modèle, le niveau d'oxygène est stable dans le temps mais varie spatialement, avec une distribution hétérogène de pO_2 à l'intérieur de la tumeur. Une valeur spécifique de vf est attribuée à chaque voxel, en fonction du nombre de cellules capillaires N_{cc} . N_{cc} et vf sont calculés en utilisant les équations (7) et (8). Le nombre de cellules tumorales est calculé comme dans le modèle 1 et le nombre de cellules normales est donné par l'équation suivante :

$$N_{nc} = (1 - 0,8 \times i_v) \times \mu \times 0,964 \quad (9)$$

Les valeurs calculées de vf et le nombre de cellules capillaires pour un voxel donné sont stockés dans un fichier et utilisées pendant l'évolution de la tumeur. Afin de maintenir la distribution d'oxygène stable dans le temps, le nombre de cellules capillaires est maintenu constant comme dans le modèle 1. Par conséquent, lorsque la mort cellulaire s'est produite, les cellules correspondantes sont transformées en cellules normales.

1.3. Modélisation temporaire de l'oxygénation

Nous proposons dans ce troisième modèle que le taux d'oxygène varie dans le temps. Dans ce modèle, un histogramme unique est attribué à tous les voxels, mais celui-ci change au fil du temps. Une valeur moyenne de pO_2 est utilisée, calculée à partir de l'histogramme et varie avec le temps. L'initialisation est effectuée comme dans le modèle 1 mais pendant la simulation, toutes les heures, l'intensité maximale du voxel à l'intérieur de l'image est récupérée. La valeur obtenue est utilisée pour calculer le nombre des cellules capillaires et la nouvelle valeur vf . Ensuite ces valeurs sont attribuées à tous les autres voxels. Dans ce modèle, les cellules mortes sont remplacées par des cellules capillaires et normales (3,6% et 96,4% respectivement).

1.4. Modélisation spatio-temporelle de l'oxygène

Le niveau d'oxygène varie dans le temps et dans l'espace. La valeur de vf varie au cours du traitement et change d'un voxel à l'autre. Dans ce modèle, vf dépend du nombre de cellule capillaire dans les voxels. L'initialisation de ce modèle est effectuée de la même manière que

dans le modèle 2 (chaque voxel contenant 80% de cellules tumorales avec dans les 20% restants, 96,4% de cellules normales et 3,6% de cellules capillaires). Cette distribution reste valable tout au long de la simulation, les cellules mortes étant remplacées par des cellules capillaires et des cellules normales comme dans le modèle 3.

Pour ces quatre modèles, le nombre des cellules tumorales dans un voxel est enregistré au fil du temps. La sauvegarde est effectuée toutes les heures tout au long du traitement. Une image TEP artificiellement modifiée pour chaque modèle d'oxygénation est obtenue en utilisant les valeurs actualisées des cellules tumorales.

2. Evaluation du modèle et quelques résultats de simulation

Pour démontrer les principales caractéristiques du modèle et visualiser l'impact de la variation de la pression partielle d'oxygène, une base de données clinique composée d'images FDG TEP de 21 patients atteints de cancer du rectum a été utilisée.

Le cancer du rectum se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique, jusqu'à former une tumeur. Il s'agit d'une maladie des cellules qui tapissent l'intérieur du rectum. Le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme, et le 2^{ème} cancer chez la femme après celui du sein. Le traitement du cancer de rectum se déroule souvent en associant chirurgie-radiothérapie et/ou de la chimiothérapie. Lorsque la radiothérapie est proposée pour un patient, elle est souvent réalisée avant la chirurgie pour réduire la taille de la tumeur. Une fois la chirurgie a eu lieu, la radiothérapie peut être utilisée pour réduire le risque de récurrence locale.

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser des images de cancer de rectum parce qu'au moment de la réalisation de cette étude, nous ne disposions que de ces données. Pour chaque patient, des images ont été acquises avant, pendant et après le traitement de radiothérapie. La réponse tumorale à la radiothérapie a été simulée à l'aide d'un système de fractionnement standard avec une dose délivrée par séance égale à 2 Gy. Le traitement a commencé le lundi et a été administré 5 jours consécutifs par semaine. Pendant les deux jours du week-end, la tumeur n'a reçu aucune radiation. La durée totale du traitement était de 5 semaines. Les tumeurs telles que vues sur les images FDG ont été segmentées avec FLAB, un algorithme de segmentation d'image statistique non supervisé basé sur une approche bayésienne [120,121].

Trois images TEP FDG ont été utilisées pour évaluer le modèle développé. La première image acquise plusieurs jours avant le traitement qui représente les données d'entrée de notre modèle. Les deuxième et troisième ont été obtenues une semaine et deux semaines après la première administration de dose. La sortie du modèle était un ensemble d'images FDG simulées dans lesquelles le nombre de cellules tumorales a été calculé. Ces images simulées ont été comparées aux images réelles. À des fins d'évaluation, une comparaison qualitative entre les images a été effectuée à l'aide d'information mutuelle, qui est une mesure de la dépendance spatiale mutuelle entre deux images [122]. Dans cette étude, nous avons utilisé

une information mutuelle normalisée (NMI) qui est un indicateur de similarité entre deux images.

Pour étudier l'évolution du nombre total de cellules tumorales, quatre modèles d'oxygénation ont été mis en place. L'évolution de cellules tumorales issues des images TEP FDG a sans surprise varié selon le modèle d'oxygénation choisi, comme le montre la figure 15. Sur cette figure, l'évolution temporelle du nombre total de cellules tumorales pour chaque modèle est représentée. Tout d'abord, l'augmentation initiale du nombre de cellules tumorales est due à l'absence de traitement au cours des 48 premières heures. Ensuite, une diminution quotidienne des cellules tumorales suivie d'une récupération correspondant à la période sans traitement a été observée.

Nous constatons également qu'à partir de $t = 225$ h que le nombre des cellules tumorales dans le modèle 1 est inférieur à celui des autres modèles. Ce nombre tend vers zéro à partir de $t = 393$ h. Cela revient à émettre l'hypothèse que, si le taux d'oxygène reste constant tout au long de la radiothérapie, le control local de la tumeur sera plus rapide.

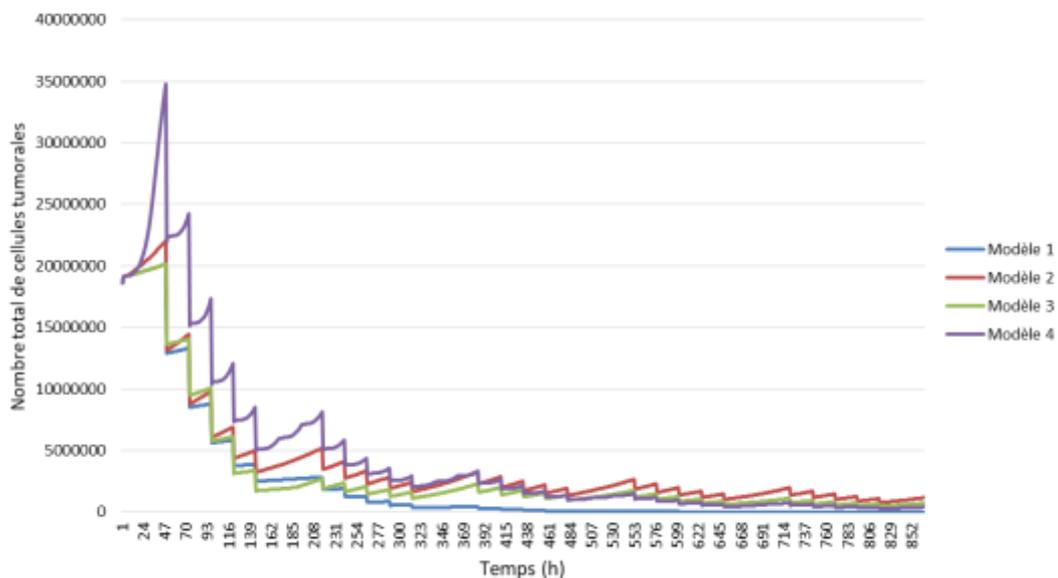


Figure 15: Évolution des cellules tumorales dans le temps, selon le scénario d'oxygénation choisi

Dans la figure 16, un exemple d'images de croissance tumorale au 8^{ème} jour et au 15^{ème} jour pour chaque modèle d'oxygénation est présenté. Ces images montrent clairement la différence de réponse tumorale au traitement d'un modèle à un autre. Qualitativement, la comparaison visuelle entre les images réelles et simulées suggère que le modèle 4 est plus réaliste pour le patient considéré.

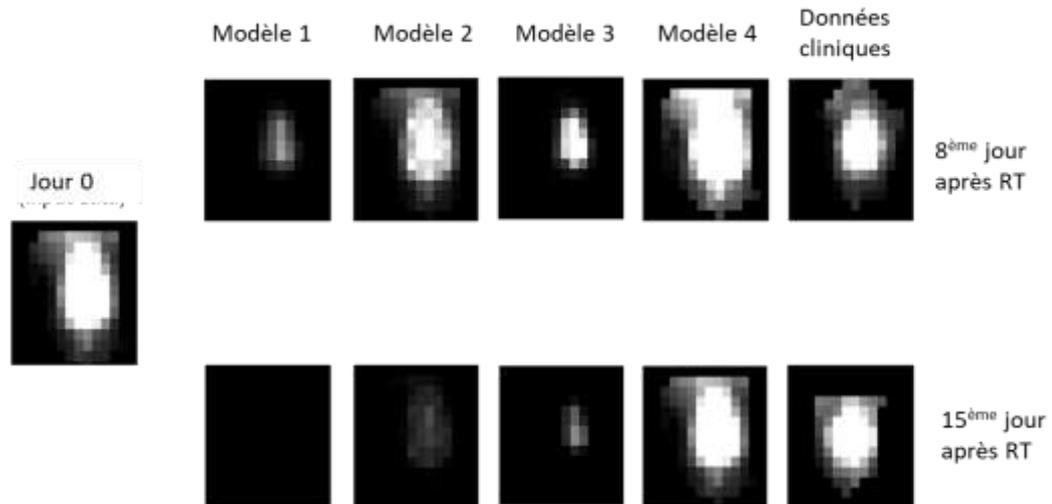


Figure 16: Exemple d'évolution tumorale pour chaque modèle d'oxygénation. Les valeurs de voxel dans les images FDG TEP simulées sont modifiées en fonction de l'évolution du nombre de cellules tumorales

Une comparaison quantitative entre les données simulées et cliniques est donnée dans le tableau 3. Dans ce tableau nous avons calculé la valeur de NMI entre les images simulées et les images réelles. L'un des principaux faits que nous pouvons tirer de ce tableau est que le modèle le plus satisfaisant au jour 8 reste le plus satisfaisant au jour 15.

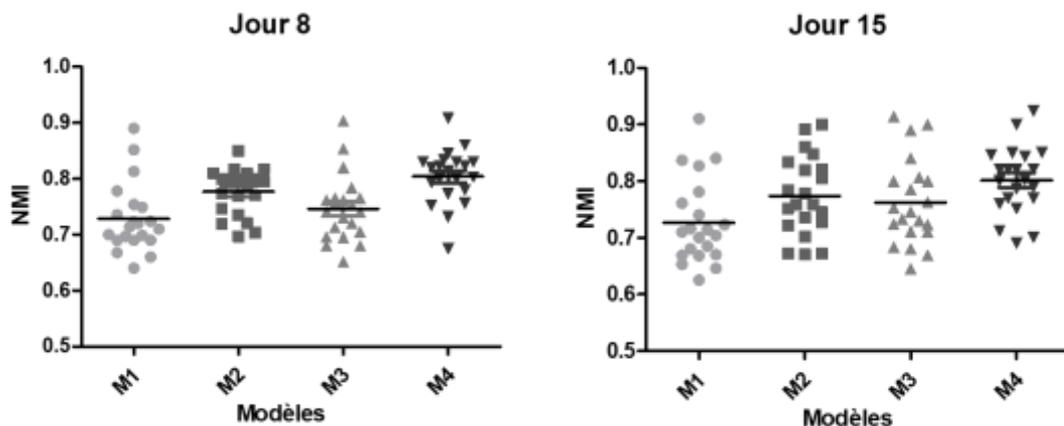


Figure 17: Comparaison des quatre modèles au jour 8 et au jour 15

Dans la figure 17, une comparaison entre les modèles pour l'ensemble des patients est présentée. L'NMI moyen au jour 8 et au jour 15 était de $0,73 \pm 0,06$ et $0,72 \pm 0,07$ pour le modèle 1, $0,78 \pm 0,04$ et $0,77 \pm 0,06$ pour le modèle 2, $0,75 \pm 0,05$ et $0,76 \pm 0,07$ pour le modèle 3, $0,81 \pm 0,04$ et $0,80 \pm 0,05$ pour le modèle 4.

Dans notre modèle l'évolution temporelle vf conduit à la variation de la distribution de la pression partielle d'oxygène (figure 18). Dans le modèle 3, il y a eu une diminution de vf au

cours des 48 premières heures en raison de l'augmentation des cellules tumorales avant irradiation.

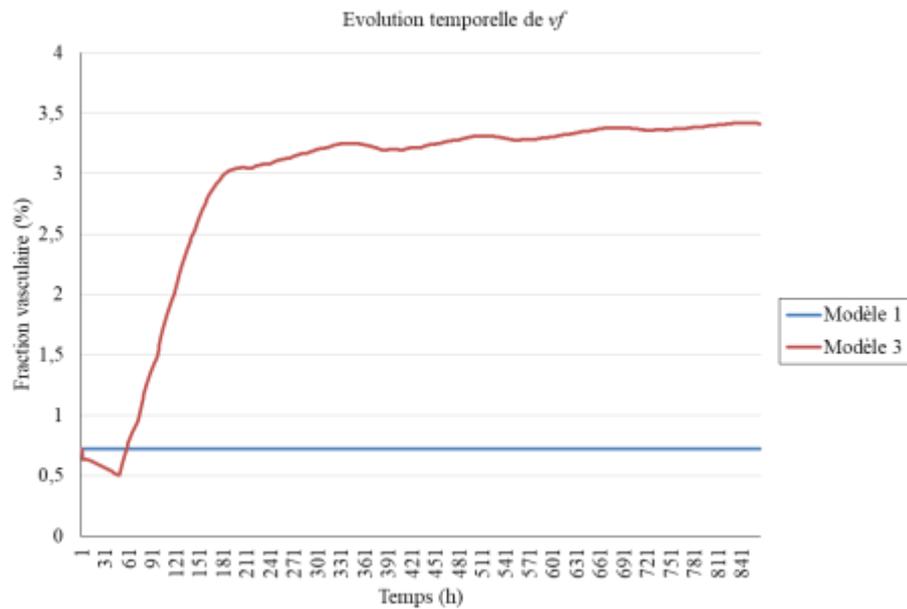


Figure 18: Variation temporelle de la fraction vasculaire pour le modèle 1 et le modèle 3

	Jour 8					Jour 15			
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4		Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Patient 01	0,690	0,810	0,705	0,908		0,781	0,820	0,800	0,900
Patient 02	0,714	0,773	0,765	0,834		0,670	0,727	0,723	0,760
Patient 03	0,660	0,800	0,680	0,823		0,625	0,672	0,807	0,850
Patient 04	0,813	0,800	0,820	0,793		0,837	0,891	0,900	0,712
Patient 05	0,890	0,850	0,904	0,860		0,910	0,900	0,914	0,843
Patient 06	0,778	0,770	0,784	0,756		0,827	0,833	0,841	0,821
Patient 07	0,749	0,792	0,753	0,803		0,761	0,759	0,753	0,802
Patient 08	0,724	0,800	0,740	0,830		0,646	0,745	0,669	0,752
Patient 09	0,640	0,800	0,652	0,830		0,740	0,752	0,730	0,770
Patient 10	0,723	0,747	0,720	0,752		0,714	0,784	0,746	0,790
Patient 11	0,699	0,817	0,713	0,830		0,680	0,778	0,710	0,820
Patient 12	0,852	0,790	0,854	0,800		0,723	0,848	0,890	0,787
Patient 13	0,736	0,795	0,761	0,814		0,716	0,759	0,785	0,800
Patient 14	0,697	0,704	0,757	0,773		0,685	0,670	0,645	0,701
Patient 15	0,668	0,769	0,680	0,780		0,710	0,805	0,733	0,821
Patient 16	0,690	0,719	0,695	0,732		0,668	0,735	0,680	0,770
Patient 17	0,720	0,809	0,730	0,820		0,653	0,672	0,684	0,850
Patient 18	0,690	0,735	0,741	0,675		0,669	0,722	0,763	0,690
Patient 19	0,754	0,817	0,765	0,823		0,704	0,819	0,724	0,821
Patient 20	0,700	0,697	0,696	0,845		0,700	0,702	0,711	0,846
Patient 21	0,720	0,720	0,762	0,800		0,840	0,860	0,800	0,924

Table 3: Valeurs de NMI entre les images FDG prédites et cliniques au jour 8 et au jour 15

Dans le modèle 2, une illustration de la distribution de vf est présentée dans la figure 19. Dans ce modèle, la distribution de vf a varié dans l'espace comme constaté dans la figure 19, mais la carte est restée constante dans le temps pendant toute la simulation.

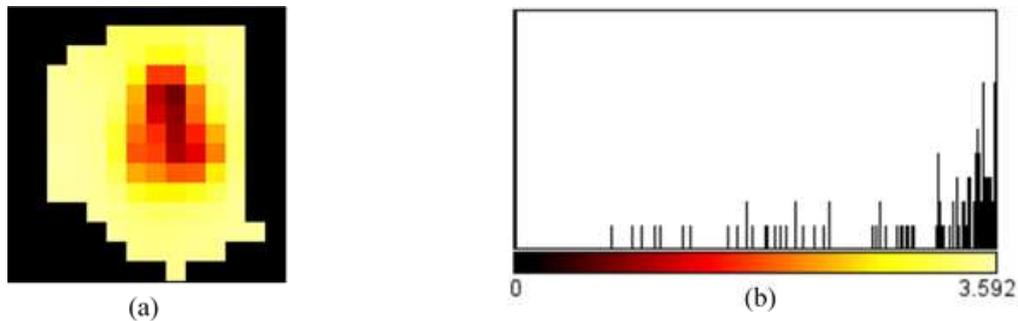


Figure 19: Variation spatiale de la fraction vasculaire pour le modèle 2. Coupe de la carte de distribution vf obtenue avant le début du traitement (a) et histogramme correspondant (b).

L'évolution temporelle de la distribution spatiale induite par le modèle 4 est présentée dans la figure 20. Au début de la simulation et pour ce cas particulier, la fraction vasculaire était plus faible dans la zone centrale de la tumeur. Cet écart entre la périphérie et la zone centrale a diminué au jour 8 puis au jour 15.

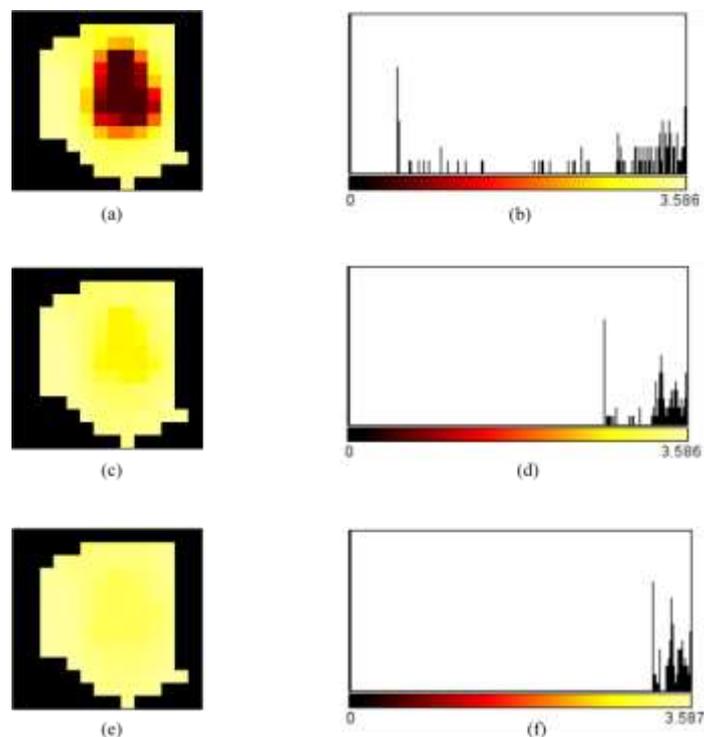


Figure 20: Variation de la fraction vasculaire pour le modèle 4. Sections de cartes de distribution vf obtenues avant le début du traitement (a), au jour 8 (c) et au jour 15 (e). Les histogrammes correspondants sont présentés respectivement en (b), (d) et (f)

Jour 90				
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3	Modèle 4
Patient 02	0,760	0,850	0,830	0,870
Patient 03	0,903	0,800	0,885	0,786
Patient 04	0,900	0,801	0,873	0,802
Patient 05	0,920	0,860	0,900	0,849
Patient 08	0,740	0,746	0,757	0,760
Patient 10	0,720	0,745	0,730	0,753
Patient 14	0,660	0,646	0,840	0,830
Patient 17	0,704	0,690	0,834	0,833
Patient 18	0,832	0,800	0,850	0,812
Patient 20	0,826	0,920	0,834	0,940
Patient 21	0,852	0,850	0,856	0,870

Table 4: NMI entre les images TEP FDG prédites et cliniques au jour 90 après le début du traitement

Les modèles d'oxygénation ont également été appliqués à 11 patients qui avaient une image TEP FDG supplémentaire obtenue le 90^{ème} jour après le début de la radiothérapie. Les résultats peuvent être vus dans le tableau 4 où les corrélations entre les images simulées et cliniques sont présentées. La corrélation la plus élevée en termes de NMI max a été obtenue avec le modèle 4 pour 5 patients sur 11. Le modèle 3 a fourni de meilleurs résultats pour 3 patients tandis que le modèle 1 a donné de meilleurs résultats pour les 3 patients restants.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Il est largement admis que le traitement du cancer pourrait être amélioré s'il existait des modèles prédictifs efficaces de réponse tumorale. Dans la littérature, la prédiction de la réponse tumorale est souvent basée sur des modèles mathématiques [98,100,123]. Ces modèles sont en général très complexes lorsqu'ils intègrent plusieurs processus biologiques, ce qui demeure rare. Par conséquent, l'un de nos objectifs était de modéliser une série de processus biologiques en utilisant des approches simples tout en évitant les méthodes mathématiques trop complexes [124]. Un deuxième objectif était de proposer des modèles d'oxygénation suffisamment souples pour être utilisables sur les images TEP les plus classiques.

Dans la présente étude, nous avons utilisé un modèle capable de gérer les aspects microscopiques et macroscopiques. Ce modèle prend en compte la prolifération des cellules cancéreuses, l'angiogenèse, la survie après irradiation et la résorption des cellules mortes. Dans chaque voxel, l'évolution de quatre populations cellulaires est simulée : cellules tumorales, cellules normales, cellules capillaires et cellules mortes. Le passage de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique a été réalisé à l'aide d'approximations statistiques permettant de basculer entre l'individu et la population [109]. L'oxygénation, qui est d'une importance cruciale en radiothérapie, a été gérée en utilisant la fraction vasculaire vf définie comme le nombre relatif de cellules capillaires par voxel. Une série de six histogrammes de pO_2 a ensuite été produite pour tenir compte localement de l'hétérogénéité de l'oxygénation. Sur cette base, quatre modèles d'oxygénation ont ensuite été proposés et comparés. Enfin, au fur et à mesure de l'évaluation, l'ensemble du processus a été appliqué à une base de données clinique constituée d'images TEP FDG acquises avant, pendant et après l'irradiation chez 21 patients souffrant d'un cancer rectal.

Il existe de nombreux facteurs qui influencent le résultat de la radiothérapie et l'oxygène est connu pour être un facteur critique. Il est en effet largement admis que l'oxygène joue un rôle important dans la progression tumorale et la réponse à la radiothérapie [125]. L'hypoxie est une situation particulière dans laquelle les cellules sont privées d'un taux d'oxygène adéquat. Une diminution du taux d'oxygène peut stimuler la cellule cancéreuse à produire beaucoup plus de facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) [126]. Il est donc important, pour un patient donné, de considérer certaines informations liées à l'hypoxie. Cependant, d'un point de vue clinique, des données fiables concernant l'oxygénation restent

difficiles à obtenir. Dans la pratique clinique, les images TEP FDG sont de nos jours très faciles à acquérir, même à plusieurs reprises pendant la radiothérapie.

Pour cette raison, nous avons proposé dans cette étude une stratégie basée sur 4 modèles d'oxygénation différents suffisamment polyvalents pour être ajustables à différentes sources de données. L'objectif était de trouver un scénario capable de surmonter le manque d'informations quantitatives absolues concernant l'oxygénation. L'application de la méthodologie proposée sur la base de données cliniques a indiqué que le modèle 4 offrait une plus grande similitude entre les images simulées et réelles. Ce résultat est conforme aux attentes puisque l'oxygénation et l'hypoxie sont des phénomènes qui varient à la fois dans l'espace et dans le temps [125]. Puisqu'il existe des preuves cliniques indiscutables montrant que l'hypoxie est une cible thérapeutique clé pour améliorer l'efficacité du traitement [127], la connaissance des régions hypoxiques à l'intérieur de la tumeur fournirait des informations supplémentaires qui pourraient être intégrées dans notre modèle prédictif. Évidemment, dans un souci de réalisme, il serait avantageux d'utiliser directement l'information issues d'images au FMISO [128] ou FAZA [129] au lieu du FDG.

Dans cette étude, nous avons vu, par exemple, que la seule connaissance des images FDG ne permet pas d'obtenir une réponse unique selon l'idée que l'on se fait de la distribution d'oxygène. Pour surmonter cette limitation, nous avons proposé d'utiliser trois images TEP FDG : une obtenue classiquement avant le traitement, la seconde obtenue une semaine après le début du traitement et la troisième obtenue deux semaines après le premier rayonnement. Un tel ensemble d'images longitudinales TEP FDG semble suffisant pour déterminer le meilleur modèle pour un patient donné. Cette approche ne remet pas en cause le principe de la radiothérapie adaptative car des changements balistiques restent possibles au-delà de la deuxième semaine de traitement. Une étude clinique sur un plus grand nombre de patients permettrait cependant de préciser l'impact potentiel de la prédiction résultant de ces simulations.

Le modèle multi-échelle proposé reproduit certains processus radiobiologiques qui sont basés sur le cycle cellulaire, tandis que des informations spécifiques au patient à l'échelle macroscopique ont été fournies par des images. Dans ce travail, nous avons montré l'importance de travailler avec les populations cellulaires dans chaque voxel au lieu d'aborder la simulation cellule par cellule. En effet, dans chaque voxel PET, le nombre de cellules peut atteindre 10^6 par mm^3 . L'approche cellule par cellule devient ainsi rapidement un facteur limitant lors de la réalisation de simulations sur plusieurs semaines sur un volume tumoral de plusieurs cm^3 . Au contraire, notre approche a permis de générer des simulations en moins d'une minute sur des ordinateurs très standards.

Les résultats présentés dans le tableau 3 montrent une certaine variabilité des performances des 4 modèles lorsque nous considérons l'évolution post-traitement. Pour le patient numéro 3, le modèle 4 était le meilleur aux jours 8 et 15 mais pour le jour 90, le modèle 1 est devenu le plus proche de la réalité clinique avec un NMI égal à 0,903. Deux points

pourraient expliquer ce résultat. Tout d'abord, à la fin de la radiothérapie, la majeure partie du signal en termes d'intensité à l'intérieur de l'image et d'extension tumorale est considérablement réduite dans la plupart des cas. L'exploitation de l'image devient alors plus incertaine, avec une plus grande sensibilité aux petites variations. En revanche, il est raisonnable de supposer que l'évolution de ce qui reste du tissu tumoral après traitement est significativement réduite par rapport à ce qui se passe pendant les 25 jours de traitement. Par conséquent, l'utilisation d'un modèle variant dans le temps et dans l'espace ne pourrait être appropriée qu'avant la fin du traitement. Ces suggestions concordent avec le fait que la plupart des tumeurs présentent une distribution d'oxygène très hétérogène avant le traitement et pendant la radiothérapie [130]. En conséquence, une amélioration potentielle de notre méthode pourrait être d'utiliser un modèle stable après la fin du traitement.

Ce travail s'est concentré sur l'effet de différentes stratégies de simulation d'oxygénation sur l'évolution des cellules tumorales. Cependant, d'autres phénomènes potentiels pourraient altérer la réponse tumorale à la radiothérapie. Par exemple, l'inflammation est un processus biologique qui pourrait être pris en considération pour développer notre modèle prédictif. En fait, l'inflammation est une réponse naturelle à un pathogène ou à un stress physique. Plusieurs mécanismes liés à l'inflammation ont été identifiés qui sont étroitement liés au microenvironnement tumoral : promotion de la prolifération et de la survie, facilitation de l'invasion métastatique[131]. L'effet est parfois visible sur les images TEP FDG, mais ce point n'a pas été pris en compte dans notre travail à cause de l'absence de données spécifiques et fiables concernant le cancer rectal.

De plus, les modifications radio-induites de la vascularisation tumorale sont également liées à la dose totale, au fractionnement, à la taille de la tumeur, à son emplacement et à son grade. Par exemple, il a été démontré que des doses délivrées > 10Gy induisent une apoptose des cellules endothéliales[132]. Ces paramètres n'ont pas été pris en compte dans cette étude mais pourraient être intégrés en étudiant la dose painting.

Dans un futur travail, il sera également intéressant d'étudier l'impact de la distribution cellulaire initiale dans le cycle cellulaire, ainsi que l'opportunité de choisir des schémas de traitement en fonction de l'évolution de cette distribution. Les cellules dans certaines phases du cycle cellulaire sont plus résistantes aux radiations que d'autres, et la distribution peut changer pendant la radiothérapie.

En résumé, dans ce travail, une approche simple a été développée pour simuler l'évolution et la réponse des cellules tumorales à partir d'images cliniques FDG TEP. Une série de processus radiobiologiques a été simulée et quatre modèles d'oxygénation différents ont été comparés. L'un des défis était de construire une méthode capable de gérer l'oxygénation même en l'absence de connaissances sur la pO_2 . Le modèle proposé a montré sa flexibilité et bénéficierait de l'utilisation d'informations métaboliques et fonctionnelles dérivées d'autres modalités d'imagerie. De plus, cette approche à base de voxels pourrait être utilisée pour simuler l'effet de doses non uniformes à l'intérieur de la tumeur.

Pour conclure, même si des modèles prédictifs de réponse tumorale au traitement ont le potentiel de guider les cliniciens dans leur prise de décision, une validation supplémentaire reste nécessaire, en particulier en utilisant des bases de données cliniques plus importantes et des processus radiobiologiques supplémentaires.

PARTIE 3 : MODÉLISATION DES "5Rs" DE LA RADIOBIOLOGIE

Introduction

Dans cette partie, nous proposons un modèle multi-échelle capable de simuler la réponse tumorale à la radiothérapie tout en intégrant les 5Rs de la radiobiologie. Ce travail est basé sur le modèle présenté dans la partie précédente. Dans ce modèle, nous avons choisi que l'oxygénation tumorale soit basée sur l'approche numéro 4 présentée précédemment. Pour atteindre l'objectif souhaité, une description de 5Rs de la radiobiologie sera présentée dans un premier temps. Ensuite, dans une seconde partie, nous allons décrire le modèle intégrant les 5Rs. Puis, une autre section sera consacrée à la présentation des résultats obtenus.

Ces résultats ont fait l'objet d'un article publié au *Journal of Imaging* (IF: 3.2): *J Imaging* 2023; 9(6): 124.

LES "5 Rs" DE LA RADIOBIOLOGIE

1. Présentation des "5 Rs"

L'efficacité de la radiothérapie dépend de plusieurs facteurs et notamment de la dose délivrée. Cependant, la sensibilité de la tumeur au traitement peut varier d'un patient à l'autre. De nombreux effets biologiques sous-jacents qui expliquent la variation de la réponse biologique des tissus survenant pendant la radiothérapie fractionnée ont été identifiés. Les mécanismes complexes principaux qui expliquent la réponse des cellules aux rayonnements lors de la radiothérapie fractionnée peuvent être résumés par ce qu'on appelle les 5Rs de la radiobiologie : réparation, repopulation, réoxygénation, redistribution dans le cycle cellulaire et radiosensibilité.

- La réparation des dommages de l'ADN : le fractionnement de la dose de rayonnement permet aux cellules de réparer les dommages sublétaux. La réparation des dommages ne peut être que bénéfique pour les cellules normales mais dans le cas des cellules tumorales le but de la radiothérapie est de les éliminer. Donc la réparation des cellules cancéreuses est un frein pour le succès de traitement. La quantité des dommages réparés dépend de la capacité des cellules à reconnaître qu'elles ont été endommagées et activer ses voies de réparation.

La différence entre les cellules saines et les cellules tumorales est que les cellules tissulaires normales avec des voies de réparation intactes sont capables de réparer les dommages sublétaux entre deux fractions de traitement. En revanche, les cellules tumorales ont souvent des voies de réparation qui ont été supprimées ou altérées.

Ainsi, l'avantage du fractionnement est qu'il donne le temps aux cellules normales de se réparer et cela limite les dommages aux cellules normales tout en tuant les cellules tumorales. La figure 21 ci-dessous montre visuellement l'effet du fractionnement. Avec le fractionnement, les cellules ont le temps de réparer les dommages, permettant aux cellules de survivre. La plupart des réparations ont lieu entre 15 minutes et 1 heure. Des expériences ont montré que la réparation est terminée en environ 6 heures.

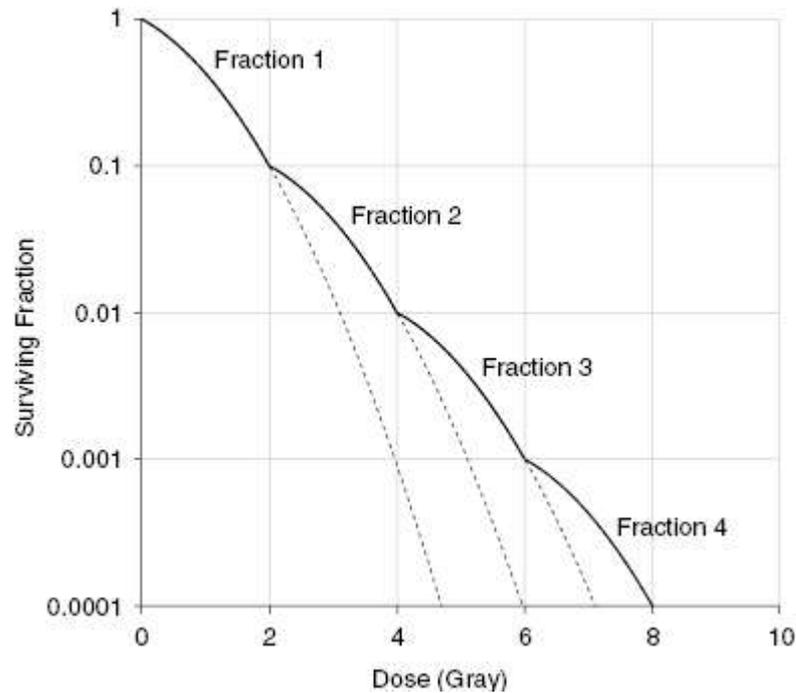


Figure 21: Courbes de survie des cellules montrant l'effet du fractionnement¹⁷

- La repopulation

La repopulation ou le repeuplement des cellules tumorales représente une cause majeure de résistance à l'irradiation fractionnée. Chaque fraction au cours d'une cure de radiothérapie fractionnée réduit la population totale de cellules tumorales clonogéniques dans une tumeur. En général, les cellules clonogéniques qui survivent aux radiations peuvent repeupler la tumeur par prolifération et/ou réduction de la perte cellulaire.

Le repeuplement des cellules tumorales clonogéniques pourrait se produire au cours de la radiothérapie fractionnée et ainsi réduire l'efficacité du traitement. Si une tumeur a la capacité de se repeupler, toute prolongation de la durée globale du traitement entraîne un nombre plus élevé de cellules tumorales clonogéniques qui doivent être inactivées et nécessite donc une dose de rayonnement plus élevée pour obtenir un contrôle local de la tumeur.

La cinétique et les mécanismes du repeuplement ont été étudiés dans une série d'expériences avec une irradiation fractionnée administrée à des xénogreffes de tumeurs humaines soit sous hypoxie, soit dans des conditions normales. Les résultats de ces études montrent qu'une repopulation cellulaire a été observée après 3 semaines d'irradiation fractionnée avec un temps de doublement de cellule tumorale, passant de 9,8 à 3,4 jours. Il est

¹⁷ <https://radiologykey.com/11-radiation-treatment-of-cancer/>

important de noter qu'une diminution de l'hypoxie tumorale est observée après 2 semaines du début de l'irradiation fractionnée, donc bien avant la repopulation cellulaire. [6].

La réoxygénation :

Les tumeurs sont constituées des cellules dérégées qui se multiplient et prolifèrent de manière excessive. Quand le volume tumoral devient grand, l'oxygène ne peut pas atteindre les cellules se trouvant au centre de la tumeur. Généralement, le statut d'oxygénation tumoral est décrit comme hypoxique aiguë ou chronique. Mais ce statut d'oxygénation peut changer pendant le traitement.

L'hypoxie aiguë est due à la fermeture transitoire des capillaires ou des artérioles desservant des parties de la tumeur. L'obstruction de cette circulation sanguine normale crée les conditions pour que les cellules tumorales deviennent hypoxiques et résistantes à l'action des radiations. Ces vaisseaux ne sont généralement fermés que pendant de courtes périodes. Par contre, l'hypoxie chronique est due à la mauvaise vascularisation des tumeurs et à la distance que l'oxygène doit parcourir pour atteindre les cellules éloignées des capillaires. Ces cellules hypoxiques chroniques sont également résistantes aux radiations. La radiothérapie fractionnée détruit plus efficacement les cellules proches du capillaire. Mais, au fur et à mesure que ces cellules sont éliminées, les cellules chroniquement hypoxiques peuvent se rapprocher de leur source de nutriments. En détruisant les cellules se trouvant à l'extrémité de la tumeur, l'oxygène peut circuler vers les cellules du site tumoral interne.

Redistribution dans le cycle cellulaire :

La redistribution fait référence à la variation de la fraction de cellules dans chaque phase du cycle cellulaire. Les cellules ont des sensibilités différentes face aux radiations selon la phase du cycle cellulaire.

Les cellules sont plus sensibles aux rayonnements lorsqu'elles sont en phase M, tandis qu'elles sont moins sensibles en phase S. Ainsi, l'exposition aux radiations détruit plus de cellules en phase M qu'en phase S. Une cellule tumorale dans une phase de faible sensibilité pour la première fraction de traitement sera probablement dans une phase de sensibilité plus élevée pour la prochaine fraction.

Radiosensibilité :

La radiosensibilité est le membre le plus récent des R. Elle représente la sensibilité relative des cellules et tissus aux rayonnements. Ce dernier R exige qu'il existe une différence de radiosensibilité pour différents types de cellules. Il existe des types de cellules sensibles comme les cellules souches, les spermatozoïdes, ...etc. Et des cellules moins sensibles aux radiations comme les neurones ou les cellules cérébrales, et les cellules tumorales comme les mélanomes.

2. Etude de contexte et objectifs

L'hétérogénéité de la réponse tumorale et la non-uniformité des cellules au sein de la tumeur restent un enjeu majeur pour la guérison du cancer [133]. Par conséquent, comprendre et prédire la réponse tumorale et des tissus normaux au traitement sont essentiels pour fournir des informations utiles sur l'efficacité de la radiothérapie. Le développement de facteurs de données prédictifs et pronostiques basés sur un système d'aide à la décision clinique pourrait aider les cliniciens dans leur prise de décision [134].

Ces dernières années, la recherche du plan de traitement optimal et la personnalisation du traitement ont suscité un vif intérêt[135–137]. De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour étudier la croissance tumorale et les effets de la radiothérapie sur la réponse tumorale[138]. Cependant, aucune de ces travaux ne prend pas en compte tous les 5Rs pré-décrits afin de modéliser les processus déterminant la réponse des cellules et des tissus au rayonnement. A titre d'exemple, nous allons mentionnés quelques études.

- Les modèles incluant un seul R

L'importance de la réparation de l'ADN en réponse à l'irradiation a été déterminée par plusieurs travaux. Par exemple, le modèle proposé par Lind et al [139] est basé sur l'interaction de deux processus de Poisson et prend en compte deux types distincts de dommages cellulaires : potentiellement réparables et conditionnellement réparables.

Quant à la repopulation cellulaire, Fakir et al. [140] ont présenté un modèle de niche mathématique pour estimer le TCP, qui comprenait des interactions intercellulaires pendant la repopulation de la tumeur. Yang et al. [141] se sont concentré sur le processus de la repopulation des tumeurs lors de la radiothérapie et ses méthodes de détection. Ces derniers auteurs examinent la faisabilité du PET 18F-FLT pour la détection de la repopulation des tumeurs. Badri et al.[142] ont tenté de développer un modèle stochastique capable d'intégrer la variabilité inter-patient basé sur le modèle LQ incluant la prolifération tumorale. Afin de modéliser la repopulation tumorale, Badri et ses co-auteurs ont utilisé une simple loi exponentielle décrite par Saberian et al. [143].

Pour la re-oxygénation, plusieurs études expérimentales ont montré que la disponibilité en oxygène est étroitement liée au réseau micro-vasculaire. Dans l'étude de Grogan et al.[144], un modèle hybride multi-échèles pour prédire la réponse cellulaire à la radiothérapie a été présenté. Ils ont utilisé un modèle d'automate cellulaire de croissance tumorale et un modèle de transport d'oxygène à partir des vaisseaux sanguins. Dans la littérature, d'autres modèles ont été développés pour étudier la dynamique de l'hypoxie et l'effet de la réoxygénation en radiothérapie fractionnée [145–149].

Un modèle de réponse tumorale qui inclut l'effet du cycle cellulaire sur les données cliniques exhaustives du cancer du poumon a été présenté dans les travaux de Jeong et al.

[147]. Leur modèle mathématique a été développé pour comprendre la dynamique des cellules tumorales pendant la radiothérapie. D'autres études récentes incluent les effets de la répartition des cellules dans le cycle cellulaire [150,151].

D'autres modèles analytiques se sont concentrés sur l'étude des effets de la radiosensibilité intrinsèque sur une population de cellules tumorales [152–154].

- Les modèles incluant deux R

D'autres chercheurs [155] ont modélisés les effets de la réparation et de la repopulation. Ce modèle avait simulé la dynamique des populations et la diminution du nombre de cellules dues au rayonnement en couplant le modèle LQ avec le modèle de repopulation, basé sur la dérivée fractionnaire de Caputo et analyse les interactions des cellules saines et tumorales.

- Les modèles incluant trois R

L'utilisation d'un modèle analytique pour décrire l'effet du rayonnement sur l'inactivation cellulaire a été présentée par Zaider et al. [156]. Ce modèle prenait en compte les effets de la réparation des dommages, de la repopulation cellulaire et de la redistribution dans le cycle cellulaire sans tenir compte de la re-oxygénation et la radiosensibilité.

Or, le meilleur modèle prédictif devrait inclure de nombreux processus radiobiologiques différents qui peuvent influencer le résultat du traitement comme rapporté par Hedman et al. [153]. Dans cette étude, nous évaluons le potentiel d'intégration des cinq R de la radiobiologie. L'objectif principal de l'étude est de développer un modèle analytique incluant les effets de la repopulation, réparation, redistribution, réoxygénation et de la radiosensibilité sur la réponse tumorale à la radiothérapie.

L'imagerie TEP est une technologie d'imagerie nucléaire et une méthode non invasive caractérisant la tumeur. Pour visualiser les régions hypoxiques dans la tumeur, plusieurs traceurs TEP ont été développés. Dans ce travail, nous avons utilisé des images PET [18F] HX4 comme données d'entrée. Ce traceur est une variante hydrophile de la classe des radiotraceurs 2-nitroimidazole qui pourrait être utilisée pour évaluer l'hypoxie[157].

3. Description et conception du modèle

Dans cette étude, le modèle développé a été obtenu en ajoutant les 5 R de la radiobiologie au modèle de traitement du cancer présenté dans la partie 2 de cette thèse. Ce modèle a pour but de décrire l'évolution spatio-temporelle d'une tumeur donnée, basé sur une série de processus radiobiologiques conventionnels comme la prolifération des cellules tumorales, l'angiogenèse, la survie cellulaire après irradiation, la résorption des cellules tumorales mortes et le remplacement cellulaire. Dans cette étude, nous considérons que le niveau d'oxygène

varie dans le temps et dans l'espace. Au sein de chaque voxel, l'oxygénation de la tumeur est décrite par les histogrammes de l'oxygène.

- *Les données*

Dans ce travail, nous avons utilisé des images TEP [18F] HX4, qui sont considérées comme un outil fiable pour la détection des régions tumorales hypoxiques. Des données précédemment publiées dans [158] de quatre souris atteintes de tumeurs de rhabdomyosarcome ont été utilisées dans cette étude. Deux souris ont été traitées avec NaCl et les autres avec TH-302 pendant 4 jours. Avant le traitement, une image PET [18F] HX4 a été prise. Une deuxième image a été prise le quatrième jour du traitement. La radiothérapie a été administrée au jour 3 du traitement. Pendant le traitement, les animaux ont été exposés à des concentrations d'oxygène modifiées. Deux souris ont été traitées sous carbogène (95% d'oxygène, 5% de CO₂) et l'autre sous respiration réduite d'oxygène (7% d'oxygène). Dans cette étude, nous avons utilisé des images de ces quatre souris :

Souris 1 : NaCl + 95% d'oxygène

Souris 2 : TH-302 + 95% d'oxygène

Souris 3 : NaCl + 7% d'oxygène

Souris 4 : TH-302 + 7% d'oxygène

Les données d'entrée (Input) du modèle sont des images TEP et une distribution de la pression partielle d'oxygène. Le modèle renvoie des images TEP simulées (Output). Tout au long de cette étude, nous avons travaillé avec l'hypothèse que le nombre de cellules tumorales est proportionnel à la consommation de glucose, en nous basant sur les travaux de Titz et al. & Mi et al. [104,106].

Pour calculer la distribution initiale des cellules dans chaque voxel, nous avons recherché dans un premier temps le voxel ayant l'intensité maximale (i_{max}) dans l'image. Dans un second temps, nous avons divisé les valeurs de chaque voxel par le max. Ensuite, $\mu_t = 80\%$ des cellules tumorales ont été attribuées à chaque voxel et dans les 20 % restants, $\mu_n = 96,4\%$ étaient des cellules normales et $\mu_c = 3,6\%$ de cellules capillaires.

Dans un voxel nous avons 10^6 cellules/mm³ [103]. En désignant par i_{max} l'intensité maximale parmi toutes les valeurs d'intensité des voxels, le nombre initial de cellules tumorales dans chaque voxel est donné par :

$$N_{tum} = \frac{i_{vox}}{i_{max}} \times V_{vox} \times \mu_t \times 10^6$$

Où V_{vox} est le volume d'un voxel et i_{vox} est l'intensité du voxel.

Par conséquent, une nouvelle image TEP peut être générée pendant la simulation en utilisant la valeur mise à jour du nombre de cellules tumorales pour calculer les intensités de cette nouvelle image.

- *TCP*

Le TCP (Tumour Control Probability) est un modèle qui prédit et quantifie la réponse aux radiations biologiques des tumeurs et la survie. Le modèle le plus utilisé est basé sur les statistiques de Poisson décrivant la distribution des cellules tumorales survivantes. En général, le modèle LQ est utilisé pour calculer la survie cellulaire et il permet de quantifier le TCP pour les tumeurs.

Dans notre étude, une courbe TCP a été générée en simulant la réponse tumorale à la radiothérapie. Nous considérons une tumeur contrôlée si toutes les cellules tumorales ont été tuées.

- *Facteurs influençant la réponse tumorale à la radiothérapie*

Réparation

L'utilisation de la radiothérapie comme modalité de traitement expose les cellules aux rayonnements ionisants. Ce rayonnement endommage l'ADN. Il existe deux catégories essentielles de dommages : les dommages mortels et les dommages sublétaux qui peuvent être réparés. Après une exposition aux rayonnements ionisants, les cellules déclencheront un certain nombre de mécanismes pour identifier et réparer ces dommages. La survie cellulaire après irradiation dépend du type de lésion et de la capacité de la cellule à se réparer. En effet, si les dommages à l'ADN sont irréparables, les cellules activent des programmes de mort cellulaire [159]. Dans le cas de cellules tissulaires normales, si elles peuvent réparer les dommages, cela ne peut être que bénéfique pour le résultat du traitement. En revanche, dans le cas des cellules tumorales, la survie post-radiation permet aux cellules tumorales de proliférer [160]. Le succès de la radiothérapie dépend de l'étendue des dommages dans le tissu tumoral exposé [159].

En radiothérapie fractionnée (qui divise la dose totale en plusieurs fractions), la réparation produit une survie cellulaire accrue permettant aux cellules de se rétablir entre les doses de rayonnement individuelles et par conséquent la prolifération entre les fractions. La modélisation de la réponse et de la survie après radiothérapie peut être effectuée en utilisant une courbe de survie cellulaire. Cette courbe décrit la relation entre la dose absorbée et la fraction de cellules survivantes. Généralement, le modèle LQ est souvent utilisé en radiobiologie pour décrire la réponse au rayonnement [6]. Il s'agit d'une formule mathématique liant la survie cellulaire et la dose de rayonnement et dépend de deux

paramètres α et β . Le paramètre α détermine la pente initiale de la courbe de survie cellulaire et β représente l'accumulation de dommages sublétaux.

Dans notre étude, nous avons utilisé le modèle LQ pour décrire la survie cellulaire après radiothérapie. La densité des cellules tumorales survivantes après irradiation est donnée par :

$$SF_T = \exp\left(-\frac{\alpha}{m} d \cdot OER(pO_2) - \frac{\beta}{m^2} d^2 OER(pO_2)^2\right)$$

Ici, α et β sont les coefficients de radio-sensibilité, m est le rapport (OER) maximum, d est la dose et l' OER est donné par :

$$OER(pO_2) = \frac{mpO_2+k}{pO_2+k}$$

où k est la valeur de pO_2 lorsque l' OER atteint sa valeur médiane entre 1 et m

La densité des cellules normales survivantes après irradiation est donnée par :

$$SF_N = \left(-\alpha d \left(1 + d \frac{\beta}{\alpha}\right)\right)$$

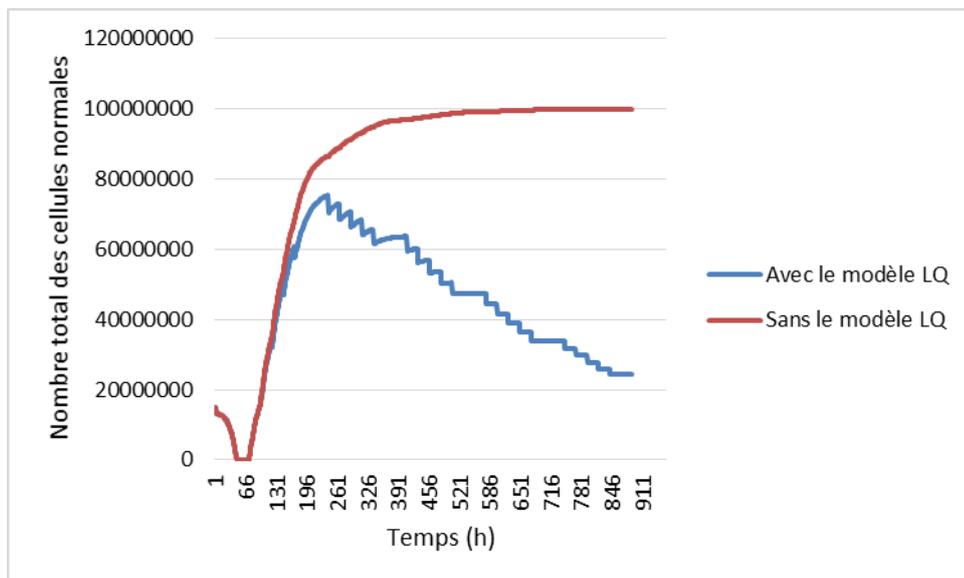


Figure 22: Evolution des cellules normales

Dans la figure 22, une évolution des nombres des cellules normales a été présentée. La courbe bleue représente une évolution du modèle LQ qui n'est pas le cas dans la courbe rouge.

Le contrôle de la réparation de l'ADN est étroitement lié à la redistribution des cellules dans le cycle cellulaire [161]. En fait, des points de contrôle au cours du cycle cellulaire garantissent que l'ADN est intact avant la réplication de l'ADN et la division cellulaire.

Redistribution dans le cycle cellulaire

Les cellules tumorales prolifèrent de manière asynchrone. Par conséquent, les cellules sont réparties de manière hétérogène tout au long du cycle cellulaire. Au moment de la radiothérapie, les cellules peuvent se trouver n'importe où dans le cycle cellulaire. Lorsque la radiothérapie est administrée, les cellules peuvent se trouver dans différentes phases du cycle cellulaire. Pour rappel, le cycle cellulaire est composé de phase G1, S, G2 et M.

Les cellules sont caractérisées par diverses radiosensibilités en fonction de leur emplacement dans le cycle cellulaire au moment de la radiothérapie. Les cellules de la phase S sont connues pour être plus résistantes aux radiations, tandis que les cellules des autres phases sont relativement plus sensibles [162]. Ainsi, la dose de rayonnement délivrée pour une population de cellules asynchrones induira probablement plus de mort cellulaire dans le rang des cellules qui sont en phase sensible. Par conséquent, les cellules qui survivent sont celles qui sont situées dans les phases résistantes. La population survivante est donc partiellement synchronisée [163].

Les dommages de l'ADN après irradiation bloquent la progression cellulaire dans le cycle. Souvent, le rayonnement conduit à arrêter les cellules aux points de contrôle du cycle cellulaire [164]. Par conséquent, une accumulation de cellules aux points de contrôle aura lieu. Cela devrait empêcher les cellules d'entrer dans la phase de division avec des dommages mortels [165].

La distribution des cellules dans le cycle cellulaire affecte le résultat de la radiothérapie. Au fil du temps, les cellules survivantes continueront d'évoluer au cours du cycle. Si une deuxième dose de rayonnement est délivrée quelque temps plus tard, certaines de ces cellules auront quitté la phase résistante et seront dans une phase plus sensible, ce qui leur permettra d'être détruites plus facilement.

Ainsi, sans tenir compte de la présence des cellules dans les différentes phases de cycle cellulaire, nous avons observé une évolution des cellules tumorales présentée dans la courbe orange figure 23. Nous constatons, l'absence d'une repopulation cellulaire suivant les fractionnements. Raison pour laquelle, un coefficient de pondération a été ajouté pour gérer la sensibilité des cellules selon leur emplacement dans le cycle avant irradiation (courbe bleu figure 23).

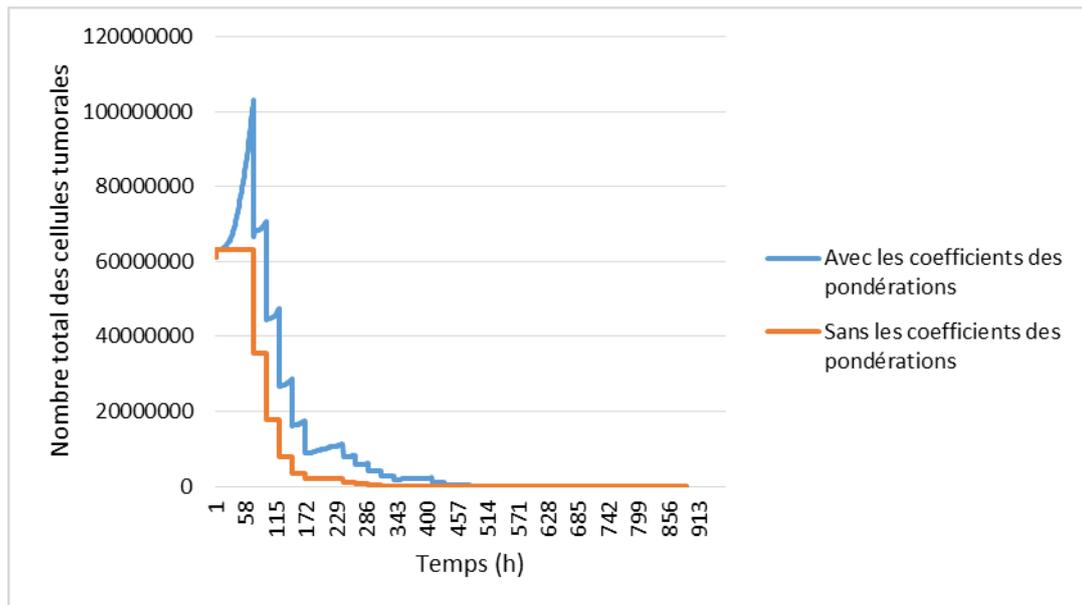


Figure 23: La réponse tumorale et la distribution cellulaire dans le cycle cellulaire

Nous avons ensuite choisi de varier les points de pondération lors de chaque irradiation, en se basant sur les travaux de Joiner et al. [6]. Le but était de voir l'impact de cette variation sur le résultat de l'irradiation après une semaine de traitement.

Nous avons constaté (figure 24) qu'à partir de troisième jour il y a différence entre l'irradiation administré avec variation des paramètres (figure 24 (a)) et sans variation (figure 24 (b)). Nous avons déduit que la variation des paramètres permet un contrôle plus rapide de la tumeur.

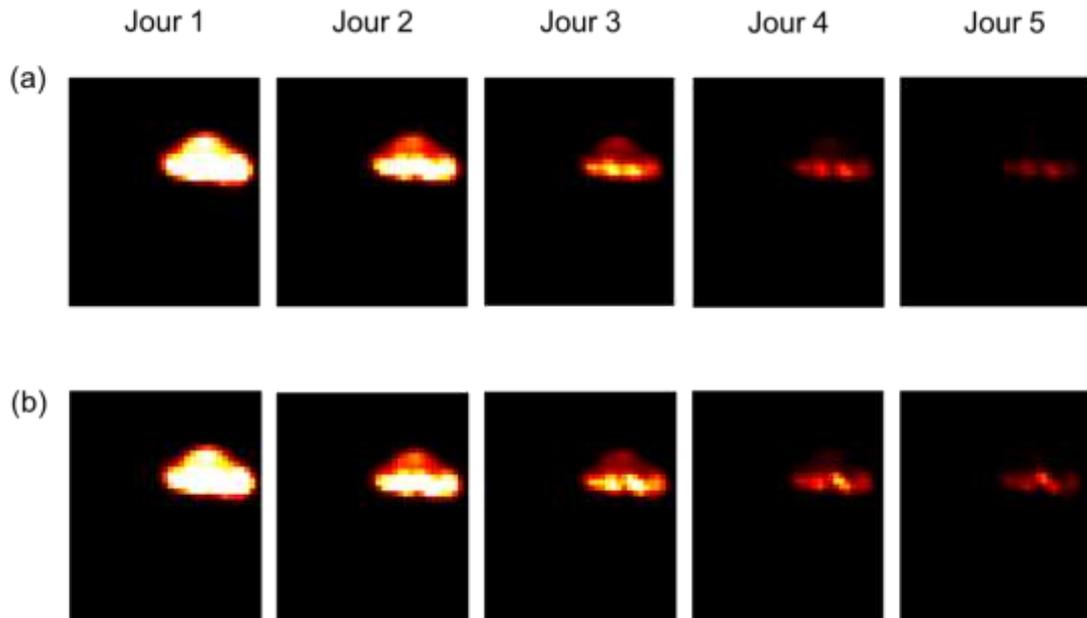


Figure 24: Réponse tumorale et variation de la radiosensibilité au cours du cycle cellulaire

La figure 25 vient confirmer cette différence. Dans cette figure, nous avons dessiné des diagrammes de surface en 3D. Il s'agit des graphiques tridimensionnels des intensités des voxels dans l'image. Dans notre étude, nous avons considéré que plus l'intensité du voxel est proche du noir, plus nous contrôlons la tumeur. En effet, les zones les plus sombres sont les zones où il y a le plus d'oxygène, donc, moins de cellules tumorales dans ces zones.

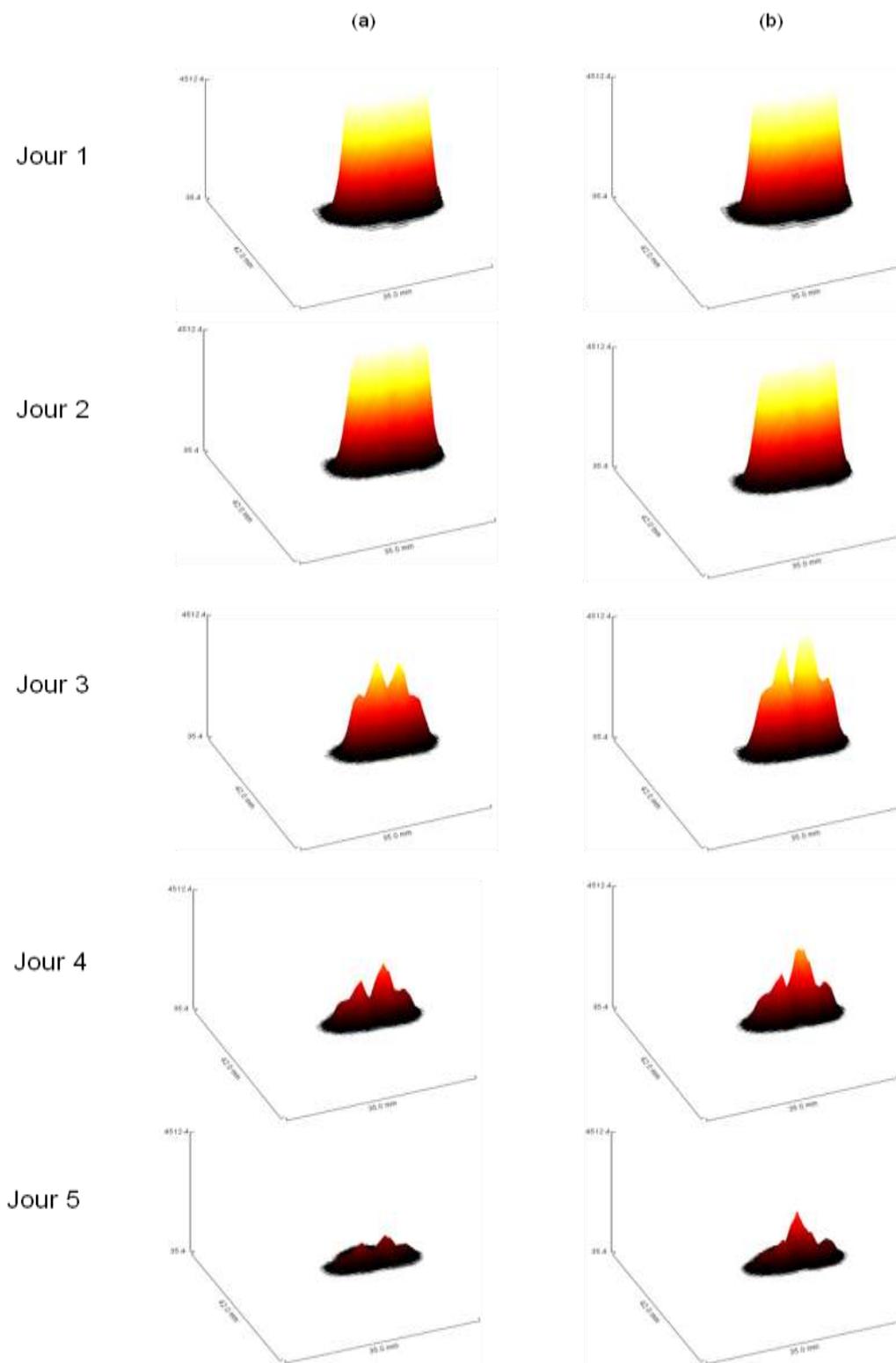


Figure 25: Diagramme de surface en 3D. (a) les paramètres de radiosensibilité variaient à chaque irradiation et en (b) les paramètres étaient fixes

L'évolution de l'intensité maximale est donnée dans la figure 26.

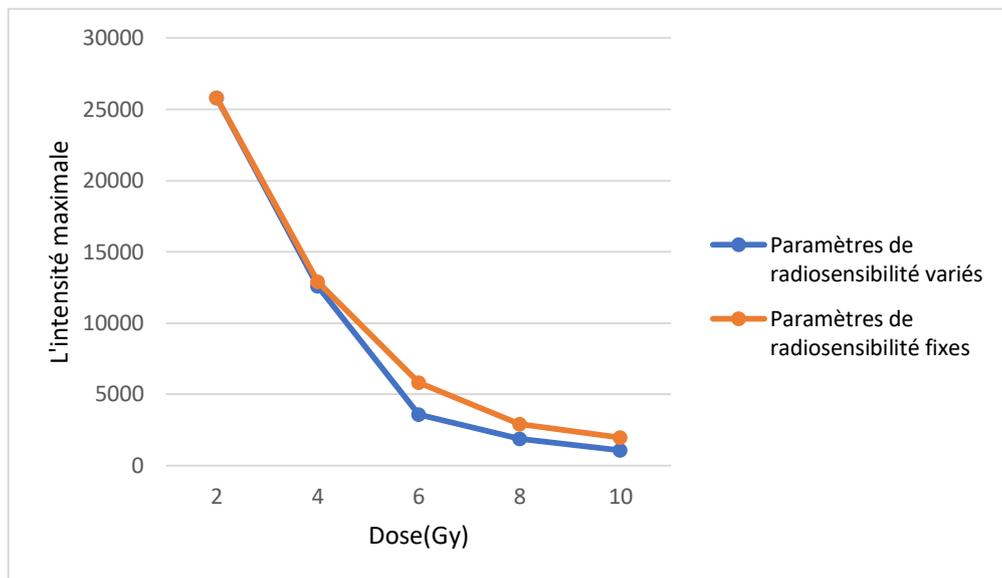


Figure 26: Variation de l'intensité maximale

Dans le tableau 5, une évolution de pourcentage des cellules dans chaque phase du cycle cellulaire sans traitement est présentée. Nous constatons que le pourcentage des cellules en G1 après 24h augmente légèrement et reste stable dans la phase M. Cependant le pourcentage des cellules en phase S diminue mais il augmente en phase G. Cette évolution constatée corrobore avec les données expérimentales présentées dans l'étude de Lonati et al. [166].

Temps (h)	Pourcentage des cellules			
	G1	S	G2	M
0	68,44	20,04	8,77	2,75
24	68,58	16,44	12,22	2,75

Table 5: Evolution des phases (sans traitement)

Après nous avons comparé le pourcentage des cellules dans chaque phase de cycle cellulaire avant et après la radiothérapie. Dans la figure 27, par rapport à la condition initiale, pour une dose de 2 Gy, nous constatons qu'il y a une diminution de pourcentage des cellules après la radiothérapie dans les phases G1, S et M, ce qui n'est pas le cas pour la phase G2, qui présente une forte augmentation des cellules. Cette hausse de population en phase G2, peut être expliquée par un blocage des cellules dans cette phase suite à l'exposition aux rayonnements conduisant à l'activation des mécanismes de réparation cellulaire. En

conséquence, le pourcentage de cellules en phase M diminue dans le même laps de temps. Les pourcentages des cellules en G1 et S baissent à leurs tours aussi suite à l'irradiation [166].

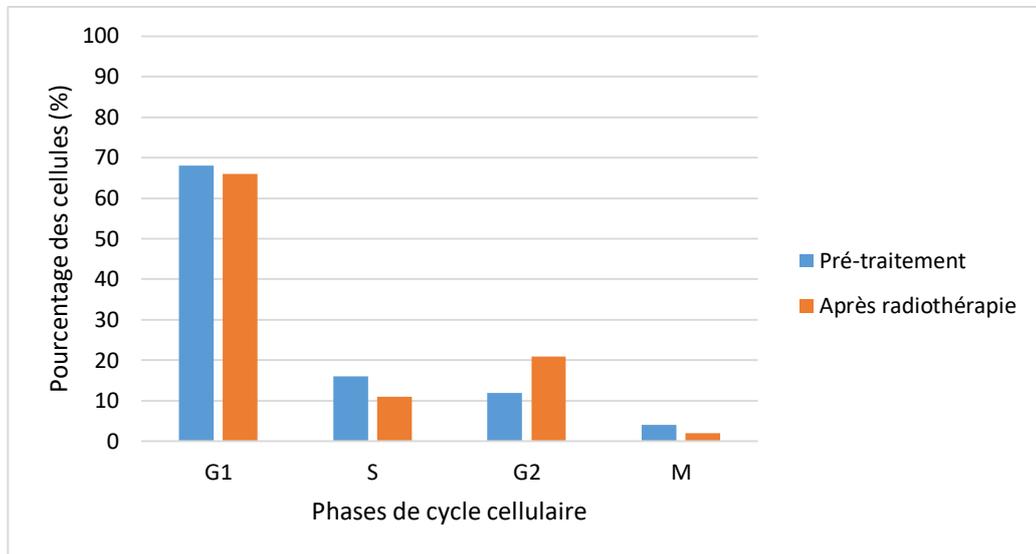


Figure 27: Pourcentages de cellules dans chaque phase du cycle cellulaire (avant la RT et après la RT)

Ensuite, nous avons évalué l'évolution des phases du cycle cellulaire au cours de temps comme présenter dans la figure 28. Ainsi, le résultat de l'irradiation à $t=20h$ montre que le pourcentage des cellules en G1 et S diminue mais augmente en G2. Après cette perturbation à $t=30h$, le pourcentage en G1 et S augmente et celui de G2 baisse.

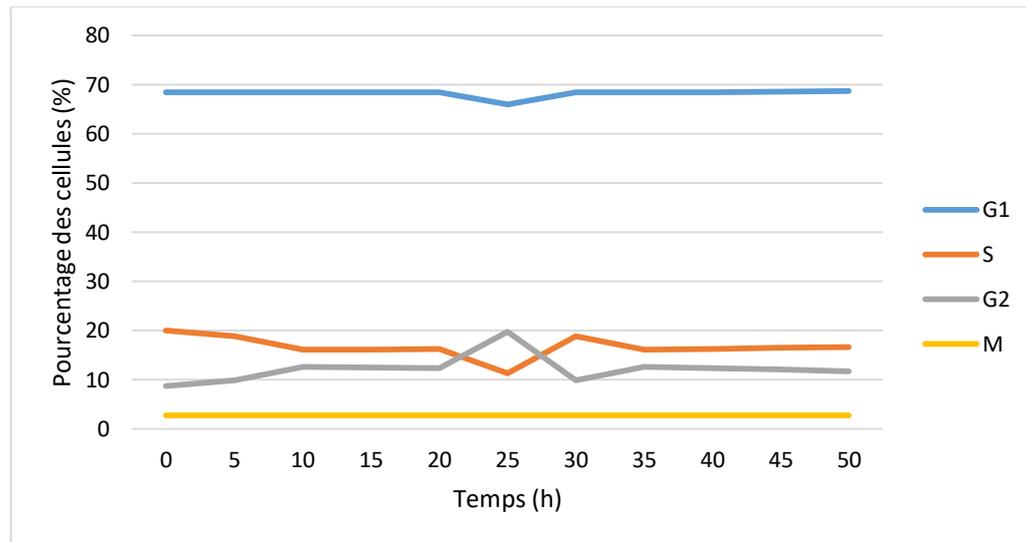


Figure 28: Evolution des phases de cycle cellulaire au cours du temps. Les cellules ont été irradiées à t=20h

Repopulation

Lorsque le cancer est traité par radiothérapie, le fractionnement conventionnel consiste à administrer une petite dose (2 Gy) par jour, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. Ce programme permet aux tissus normaux de réparer les dommages causés par les radiations. La raison derrière l'utilisation de cette méthode thérapeutique est d'éviter les réactions toxiques sévères. De plus, cette méthode permet aux cellules saines de se repeupler. Cependant, la repopulation des cellules tumorales survivantes entre les fractions de traitement se produit également.

La repopulation pendant la radiothérapie décrite comme la prolifération des cellules saines et des cellules malignes observée après la délivrance du rayonnement. La repopulation joue un rôle important dans le succès de la radiothérapie. Il a été démontré que la prolifération des cellules tumorales, qui se produit entre deux fractions d'irradiation, influence négativement la réponse à la radiothérapie. En effet, l'objectif de la radiothérapie étant d'éradiquer les cellules tumorales, tout processus prolifératif qui se produit augmentera la population cellulaire et diminuera par conséquent l'effet du traitement.

L'effet de la repopulation sur les résultats de la radiothérapie dépend de la durée globale du traitement. En effet, la repopulation n'a pas de rôle significatif lorsque la durée globale du traitement est courte. Cependant, il existe des stratégies qui peuvent réduire l'effet de repopulation pendant le traitement comme le fractionnement accéléré. Cette méthode consiste à réduire la durée globale du traitement et les doses sont administrées plus d'une fois par jour. Le problème de cette méthode qu'elle augmente la toxicité des tissus sains.

Dans plusieurs tumeurs, une repopulation accélérée des cellules tumorales est couramment observée, ce qui est un facteur important dans la détermination du contrôle tumoral. Ce type de tumeur montre une repopulation accélérée après environ 20 jours de traitement. Ce phénomène est dangereux pour le succès de la radiothérapie.

Dans ce travail, nous avons choisi de faire varier le temps de doublement, T_p (c.-à-d. le temps nécessaire à la population de cellules tumorales pour doubler sans perte naturelle). Pendant les deux premières semaines, T_p sera égale à 1200 heures puis passe à 120 heures jusqu'à la fin du traitement. Dans la figure 29, la courbe bleue représente l'évolution tumorale en tenant compte de la repopulation mais dans la courbe rouge nous ne tenons pas compte de la repopulation cellulaire.

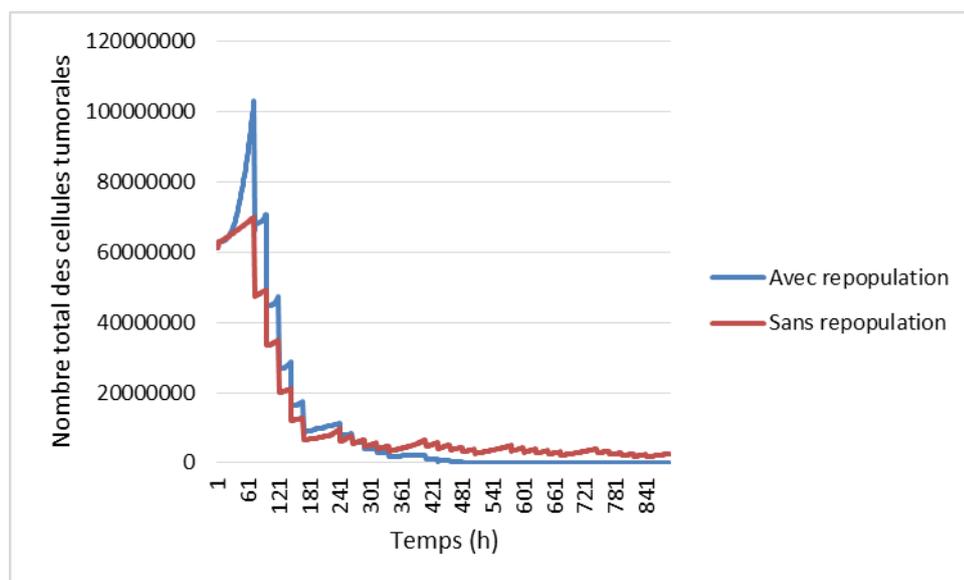


Figure 29: L'évolution tumorale avec ou sans la repopulation tumorale

De nombreuses études ont démontré que l'accélération de la progression tumorale pendant la radiothérapie se produit lorsque le rayonnement a été délivré dans des conditions hypoxiques [167].

Réoxygénation

L'oxygénation tissulaire locale joue un rôle important dans la détermination de la réponse à la radiothérapie. Plusieurs études ont montré que le mauvais pronostic de la radiothérapie pouvait être corrélé à l'hypoxie tumorale [168,169]. Des études sur le cancer du poumon humain effectuées par Thomlinson et Gray [170] ont suggéré que ces tumeurs contiennent des zones hypoxiques. La zone de nécrose est corrélée à la taille de la tumeur. En effet, lorsque la taille de la tumeur est supérieure à 1 mm, les cellules situées à distance des vaisseaux ont un accès réduit à l'oxygène et les noyaux centraux des tumeurs deviennent nécrotiques. Cependant, lorsque le diamètre des tumeurs est inférieur à 1 mm, il s'est avéré qu'elles étaient entièrement oxygénées [6].

La radiosensibilité du tissu tumoral irradié dépend fortement du niveau d'oxygène local. En effet, l'effet des rayonnements ionisants ciblant l'ADN est stabilisé en présence d'oxygène. En revanche, dans les environnements hypoxiques, les cellules tumorales sont deux à trois fois plus résistantes que les cellules bien oxygénées. Lorsque le rayonnement est administré en plusieurs fractions, les cellules qui sont relativement résistantes en raison de l'hypoxie peuvent se réoxygéner, s'il y'a suffisamment de temps entre deux fractions.

En effet, de nombreuses études ont montré que la réoxygénation des tumeurs hypoxiques se produit 24 à 72 h après une dose d'irradiation [171]. La réoxygénation est causée par plusieurs mécanismes. Certains processus se produisent rapidement, c'est-à-dire quelques minutes après avoir été exposées aux radiations, comme la réouverture de vaisseaux temporairement fermés ou la diminution de la respiration des cellules mortellement endommagées. D'autres mécanismes nécessitent des intervalles plus longs pour se produire, comme la mort cellulaire due à une catastrophe mitotique ou une ischémie conduisant à un rétrécissement de la tumeur et à une distance réduite entre les capillaires et les cellules tumorales qui permettent à l'oxygène d'atteindre la zone hypoxique.

Dans la partie précédente, quatre modèles d'oxygénation ont été développés et leur efficacité a été discutée. Ici, nous avons considéré une évolution spatio-temporelle de l'oxygène pendant le traitement de radiothérapie.

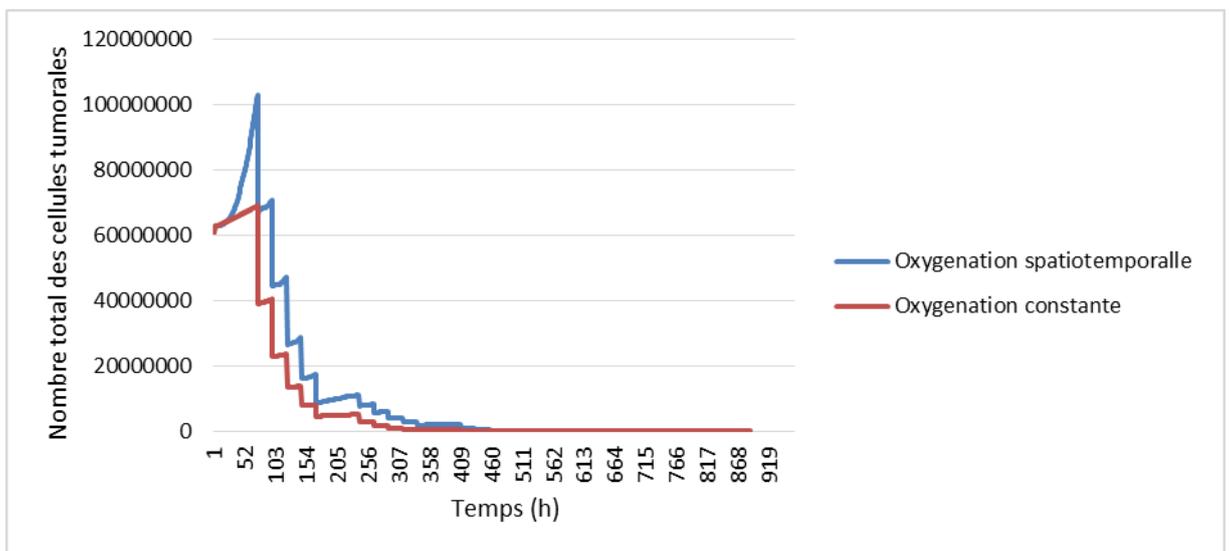


Figure 30: La réponse de nombre des cellules tumorales selon l'oxygénation tumorale

Dans la figure 30, nous avons comparé la réponse tumorale avec une évolution spatio-temporelle de l'oxygénation (courbe bleue) et une oxygénation constante (courbe rouge). On constate que notre modèle est sensible à la modification de taux de pression partielle d'oxygène.

La réoxygénation des cellules malignes pendant la radiothérapie peut augmenter leur radiosensibilité.

Radiosensibilité

Les tumeurs répondent différemment à la radiothérapie. Cette réponse variable est corrélée à la radiosensibilité intrinsèque des cellules. La radiosensibilité a été ajoutée aux quatre R en 1989 par Steel et al [172]. Ce nouveau membre des R de radiobiologie met en évidence le fait qu'il existe une radiosensibilité intrinsèque dans différents types de cellules.

La radiosensibilité des cellules tumorales est un facteur pronostique important pour la réponse globale des tumeurs et le succès de la radiothérapie. La radiosensibilité intrinsèque est liée au profil génomique, expliquant une énorme variabilité de réponse entre les tumeurs. Certaines études étaient intéressées à déterminer et prédire cette variabilité interindividuelle. En théorie, il serait intéressant de pouvoir déterminer la radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales ainsi que la radiosensibilité des tissus sains pour chaque patient.

La sensibilité relative des cellules aux rayonnements ionisants est généralement décrite par les paramètres des équations LQ. C'est pourquoi dans notre travail ; nous avons utilisé des paramètres de radiosensibilité α et β spécifiques pour chaque type de cellule : cellules saines et cellules tumorales.

Ainsi, nous avons varié les paramètres de radiosensibilité pour voir leurs impacts sur la réponse tumorale. Au début, nous avons utilisé des paramètres de modèle LQ $\alpha=0.339$ et $\beta=0.067$ ce qui a donné un ratio α/β égale à 5.06 Gy [173]. Dans un second temps, nous avons simulé la réponse tumorale avec $\alpha=0.04$ et $\beta=0.0089$ (ratio $\alpha/\beta = 4.94$ Gy) [109]. Enfin nous avons travaillé avec un ratio $\alpha/\beta= 6.06$ Gy [6].

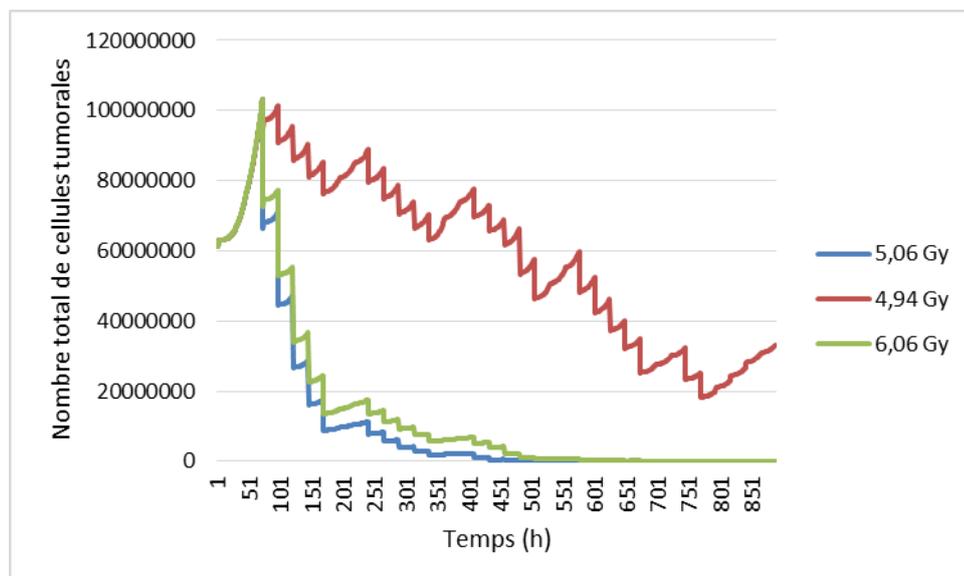


Figure 31: L'évolution tumorale selon le ratio α/β

Nous constatons qu'en modifiant les paramètres de radiosensibilité α et β , nous obtiendrons une réponse tumorales différentes (figure 31). Ce qui montre que notre modèle tient en compte de la radiosensibilité intrinsèque. Dans le cas des cellules relativement radiorésistantes le rapport α/β est petit. Cependant, le rapport α/β des cellules radiosensibles est grand. En effet, les cellules à haute capacité de réparation présentent un faible rapport α/β tandis que les cellules à faible capacité de réparation affichent un rapport élevé. Dans cette figure, le rapport α/β égale à 4.94, caractéristique les cellules qui ont une haute capacité de réparation des dommages et donc elles sont plus résistantes au traitement.

4 Résultats

Le modèle présenté incluant tous les 5Rs, nous permet de simuler la réponse tumorale à la radiothérapie. Dans la figure 32, l'évolution temporelle du nombre total des cellules tumorales est présentée. Au cours des 72 premières heures, l'augmentation du nombre de cellules tumorales est due à l'absence de radiothérapie. Après cette période, l'effet de la radiothérapie devient visible. Une diminution quotidienne des cellules tumorales suivie d'une récupération a été observée en raison de la repopulation des cellules tumorales entre deux radiations.

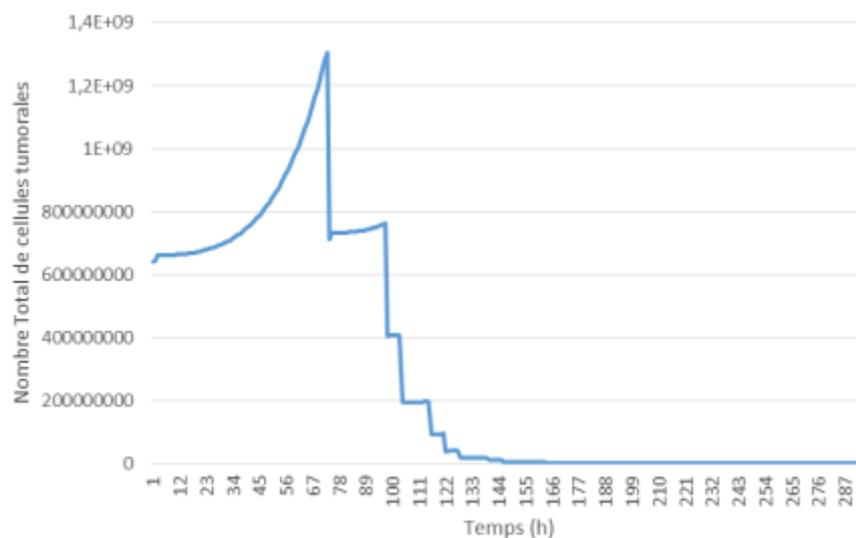


Figure 32: L'évolution des cellules tumorales dans le temps, cas de souris 1

L'évolution temporelle du nombre total de cellules normales est montrée sur la figure 33. Au cours des 72 premières heures, la diminution du nombre total de cellules normales est due à l'absence de la radiothérapie. Lorsque la radiothérapie n'est pas administrée, le nombre de cellules tumorales par voxel a augmenté. Puisqu'il y a une densité cellulaire fixe dans un voxel, les cellules tumorales ont continué à proliférer au détriment d'autres types de cellules comme les cellules normales dont leur nombre a fortement baissé.

Ensuite, lorsque le traitement est administré, le nombre de cellules tumorales mortes après irradiation a cédé la place à d'autres types de cellules. C'est pourquoi le nombre de cellules normales a augmenté après 72 heures. Ensuite, un léger changement de ce nombre est noté entre deux irradiations provoquées par la sensibilité cellulaire à l'irradiation et la repopulation cellulaire.

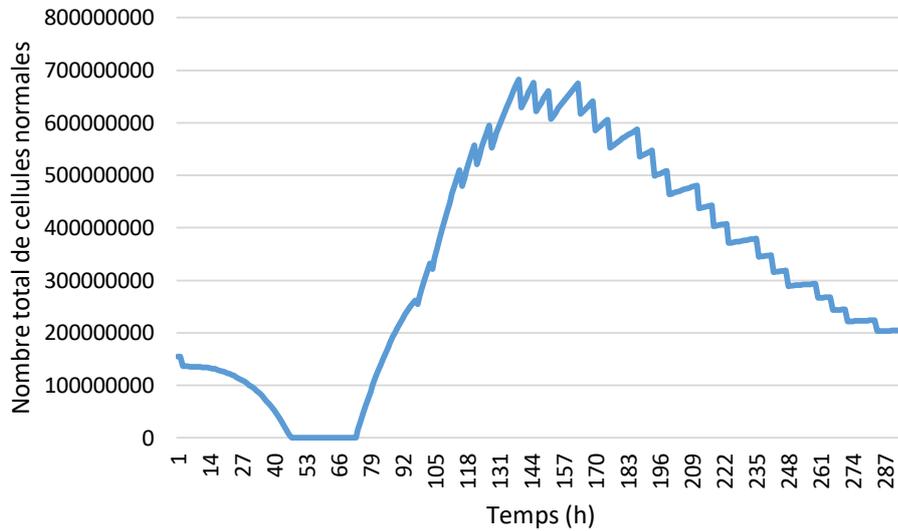


Figure 33: L'évolution des cellules normales dans le temps, cas de souris 1

Dans la figure 34, des images de croissance tumorale ont été présentées. Qualitativement, la comparaison visuelle entre images réelles et images simulées montre qu'il existe une réelle similitude entre elles. Ici, les souris étaient sous carbogène. Bien que ces images aient été obtenues après une seule irradiation, nous pouvons voir l'efficacité de la radiothérapie.

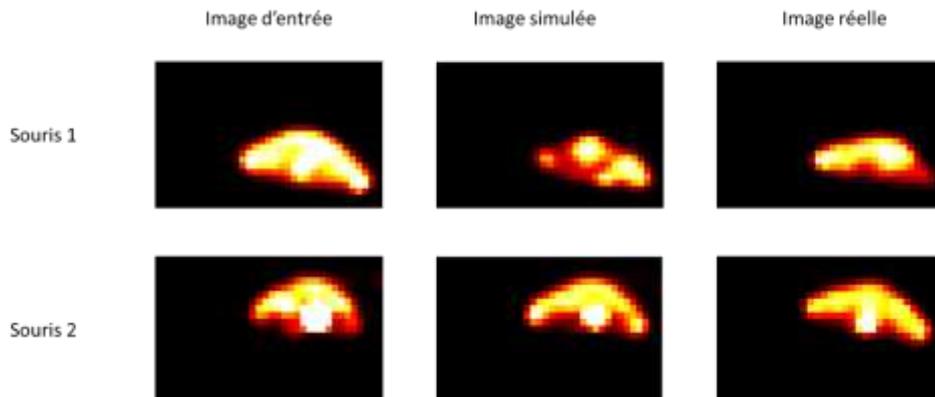


Figure 34: Images simulées et réelles pour les souris sous carbogène

Dans la figure 35, nous pouvons noter qu'il existe une certaine résistance des cellules. Ce qui est assez logique, car les souris étaient sous oxygénation limitée. Dans le cas de la souris

numéro 3, l'effet de la radiothérapie n'est pas visible. Ce résultat est également visible dans le cas de la souris 4, malgré le traitement avec le TH-302, un agent anti-tumoral qui s'active en milieu hypoxique.

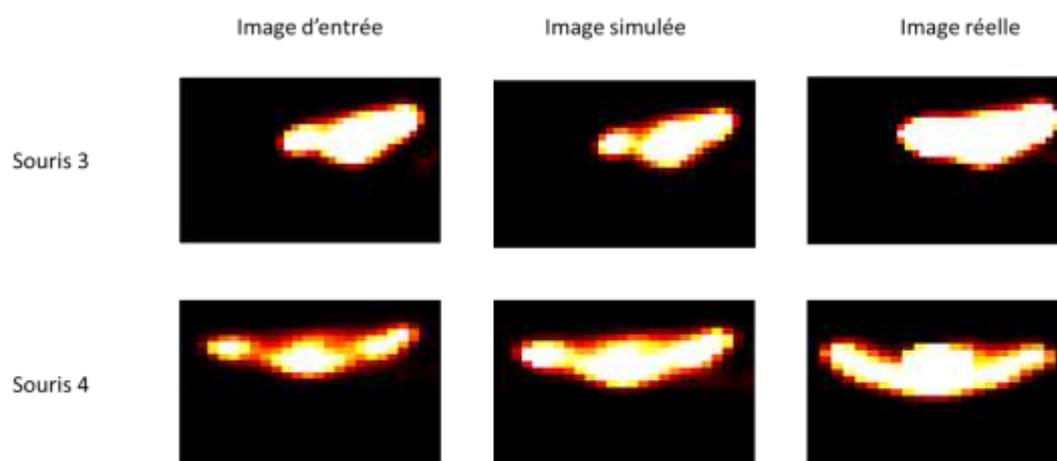


Figure 35: Images simulées et réelles pour les souris sous respiration 7%

DISCUSSION ET CONCLUSION

Le but de cette étude était de développer un modèle capable de prédire la réponse tumorale à la radiothérapie incluant plusieurs processus biologiques. Ces mécanismes sont la prolifération des cellules tumorales, l'angiogenèse, la survie cellulaire après irradiation, la résorption des cellules tumorales mortes et le remplacement des cellules. En plus de ces processus biologiques, les 5Rs de la radiobiologie ont été intégrés. À notre connaissance, aucune étude sur la modélisation de la réponse tumorale à la radiothérapie n'a considéré ces processus dans leur ensemble. Donc notre étude peut être considérée comme « *first in line* ».

Dans des études antérieures ces processus ont été simulé séparément ou de manière simplifiée. Par exemple, l'étude de Dirscherl et al. [174] ne considère pas la réoxygénation malgré son importance évidente dans la réponse au traitement.

Le résultat du traitement basé sur la radiothérapie est déterminé par plusieurs facteurs. Certains facteurs diminuent l'effet de la radiothérapie ; par exemple, repopulation des cellules tumorales et réparation des dommages sublétaux. Certains facteurs augmentent le contrôle local du cancer ; comme les processus de réoxygénation et de redistribution des cellules tumorales dans des phases plus sensibles du cycle cellulaire. L'impact du facteur individuel varie selon les différents tissus, mais il est important de prendre en compte tous ces facteurs lors du développement d'un modèle de radiothérapie réussi. Dans le travail présenté, nous avons essayé de développer un modèle prenant en compte tous les 5Rs de la radiobiologie.

Dans ce travail, nous avons utilisé des images PET [18F] HX4. Ce dernier ([18F] HX4) est un traceur utilisé pour détecter les régions hypoxiques dans les tumeurs. Dans la littérature, d'autres traceurs ont été utilisés pour identifier les régions hypoxiques comme FMISO ou FAZA [175]. L'avantage d'utiliser ce traceur est qu'il produit des résultats similaires à ceux obtenus avec FMISO mais en un temps plus court. Nous avons utilisé ici quatre images de souris. Pour montrer l'efficacité de notre modèle, une base d'images plus étendue peut être utilisée dans les travaux futurs.

Les images utilisées dans ce travail sont des images de souris traitées avec NaCl ou TH-302. Le TH-302 est un promédicament expérimental activé par l'hypoxie (où le niveau d'oxygène est très bas), utilisé pour cibler les zones hypoxiques existant dans les tumeurs. Généralement, il est utilisé en association avec la chimiothérapie et donne des résultats plutôt satisfaisants. Récemment, dans l'étude de Peeters et al.[158], les auteurs ont étudié l'efficacité du traitement combiné du TH-302 et de la radiothérapie. Dans notre travail, nous n'avons pas étudié l'effet de ce médicament et la radiothérapie combinés sur la réponse tumorale. Donc, il

serait intéressant de modéliser cet effet combiné, et comparer ensuite les images simulées avec les images des souris obtenues.

De façon importante, il a été démontré récemment que la radiothérapie induit également une réponse immunitaire. Ainsi au cours de la radiothérapie, certaines barrières immunosuppressives peuvent augmenter. Ce processus peut conduire à une résistance tumorale. Dans une étude, les auteurs examinent l'effet du fractionnement et de la dose sur la réponse immunitaire anti-tumorale. Ils proposent un 6e R aux 5Rs de radiobiologie connus [176]. Ce sixième R est la réactivation du système immunitaire. Donc à l'avenir, il serait intéressant de trouver un moyen de modéliser ce 6e R.

Dans un futur travail, il sera également intéressant d'étudier différentes stratégies de dose painting ciblant les régions hypoxiques dans les tumeurs. Dans le passé, plusieurs études ont mis en évidence cette réponse non uniforme des tumeurs au rayonnement, principalement causée par la variation de l'apport d'oxygène. Il est connu que les cellules hypoxiques sont plus radiorésistantes que les cellules bien oxygénées qui peuvent affecter négativement le résultat de la radiothérapie. Dans ces cas, l'augmentation de la dose dans les régions hypoxiques serait nécessaire pour garantir le succès du contrôle local des tumeurs. Bien que notre travail n'ait pas impliqué la variation spatiale de la distribution de dose, cette dernière est facilement intégrable.

Dans cette étude, nous avons utilisé un schéma de fractionnement conventionnel. Différents schémas adaptatifs peuvent être ajoutés à l'avenir. L'objectif est de trouver le planning permettant un meilleur contrôle de la tumeur et limitant les dommages aux tissus sains.

PARTIE 4 : ETUDE DE L'IMPACT DU FRACTIONNEMENT

Introduction

Au cours des 20 dernières années, la radiothérapie a connu de nombreuses avancées transformatrices grâce à une meilleure compréhension de la réponse biologique de la tumeur aux rayonnements, une imagerie de plus en plus sophistiquée et des progrès technologiques dans les techniques d'administration du traitement [177]. Bien que près de la moitié de tous les patients atteints de cancer recevront une radiothérapie à un moment donné au cours de leurs soins [6], trouver le schéma thérapeutique idéal pour chaque patient reste un défi de taille.

Le traitement par radiothérapie nécessite plusieurs séances. Il est généralement divisé ou « fractionné » sur plusieurs semaines. Le fractionnement est le processus de division d'une dose de rayonnement en plusieurs « fractions ». Cette pratique vise à maximiser la destruction des cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier tout en minimisant les dommages aux tissus sains. Les mécanismes qui justifient le fractionnement sont regroupés sous le nom des 5Rs et décrits dans la partie précédente.

Au moment de l'administration de la dose, les cellules tumorales se trouvent à divers moments de leur cycle cellulaire. Par conséquent, l'administration de la dose en une seule fraction est inefficace contre une partie des cellules tumorales. La division de la dose totale de rayonnement en plusieurs fractions maximise la probabilité d'irradier les cellules lorsqu'elles sont dans la période la plus radiosensible de leur cycle cellulaire.

L'avantage de la radiothérapie fractionnée est qu'elle permet aux cellules qui sont plus proches des sources d'oxygène d'être tuées en premier. Le temps intermédiaire entre les fractions permet aux cellules hypoxiques d'améliorer leur apport en oxygène et deviennent plus sensibles aux doses ultérieures de rayonnement [178]. Aussi, le fractionnement augmente l'effet destructeur de la dose sur les cellules tumorales tout en minimisant les dommages aux cellules saines en raison de la capacité différente des cellules normales et des cellules malignes à réparer les dommages de l'ADN.

Des développements majeurs dans le fractionnement de la radiothérapie ont eu lieu au cours des trois dernières décennies et ceux-ci sont issus de la compréhension de la radiobiologie. Les relations entre la dose totale et la dose par fraction pour les tissus à réponse tardive, les tissus à réponse aiguë et les tumeurs fournissent les informations de base

nécessaires pour optimiser la radiothérapie en fonction de la dose par fraction et du nombre de fractions.

Pendant de nombreuses années, la réponse différentielle des tumeurs et des tissus normaux aux modifications du fractionnement est apparue comme le moyen le plus important d'améliorer le rapport thérapeutique. Les modèles mathématiques ont été introduits pour la première fois dans les années 1920 dans le but de quantifier l'effet biologique des schémas de fractionnement de dose sur le contrôle des tumeurs et les effets secondaires sur les tissus normaux. Comme discuté dans le chapitre précédent, le modèle LQ a été introduit vers 1980 et est progressivement devenu le modèle de choix pour l'estimation des effets biologiques en radiothérapie principalement en raison de son rapprochement avec les observations cliniques. Ce modèle permet de calculer des équivalents de dose lorsqu'une modification du fractionnement est envisagée.

LES DIFFÉRENTS SCHÉMAS DE FRACTIONNEMENT EN RADIOTHÉRAPIE

Introduction

L'évaluation clinique et la mise en œuvre des schémas de fractionnement modifiés en fonction des évolutions biologiques lors de traitement par radiothérapie sont des points importants dans la recherche en radio-oncologie.

Tout au long de l'histoire de la radiothérapie, la distribution optimale de la dose dans le temps a été un enjeu majeur. Au cours des deux dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans ce domaine. La découverte des relations entre la dose totale et le nombre des fractions pour les tissus normaux à réponse tardive, les tissus normaux à réponse précoce et les tumeurs fournit des informations de base nécessaires pour optimiser la dose par fraction en radiothérapie.

1. Fractionnement conventionnel

Le fractionnement conventionnel est l'administration de doses quotidiennes de 1,8 à 2 Gy pendant cinq jours (du lundi au vendredi) avec une dose totale par semaine allant de 9 à 10 Gy. En fonction de l'histologie, de la taille et de la localisation de la tumeur, des doses totales allant de 40 Gy à 70 Gy sont administrées pour les patients.

Ces schémas de fractionnement ont été développés sur une base empirique [179] et ont été le pilier de la radiothérapie curative au cours des dernières décennies dans la plupart des établissements en Europe et aux États-Unis.

Les tumeurs radiosensibles telles que les lymphomes peuvent être contrôlées avec de faibles doses de 45 Gy ou même moins et dans cette situation, il y a une faible incidence de lésions collatérales des tissus normaux. En revanche, le glioblastome est une tumeur très résistante qui n'est pas contrôlée même avec des doses élevées comme 70 Gy. La plupart des types de tumeurs, y compris les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes ont des sensibilités intermédiaires. Les petites tumeurs, par exemple les carcinomes T1 ou T2 de la tête et du cou, sont bien contrôlées avec des lésions acceptables des tissus normaux en utilisant un

fractionnement conventionnel et des doses totales comprises entre 60 Gy et 70 Gy. Cependant, le taux de contrôle local des tumeurs diminue rapidement pour les tumeurs plus grosses et plus avancées. Comme le contrôle local des tumeurs augmente avec la dose totale en radiothérapie, la question qui peut être posée est de savoir si une meilleure prise en charge des tumeurs plus grosses pourrait être obtenue en augmentant la dose totale du fractionnement conventionnel au-dessus de 70 Gy.

2. Modifications du fractionnement en radiothérapie

Dans la littérature, trois types principaux de modifications du fractionnement en radiothérapie ont été étudiés : l'hyperfractionnement, la radiothérapie accélérée (raccourcissement du traitement d'une semaine par délivrance de six séances par semaine, sans modification de la dose totale ou de la dose par fraction) et l'hypofractionnement [152,180,181]. Les bénéfices de ces modifications ont été largement étudiés dans des essais randomisés et méta-analyses [182].

Radiothérapie hyperfractionnée :

La radiothérapie est souvent utilisée pour traiter les cancers. Lorsque la radiothérapie est administrée seule, le schéma le plus couramment utilisé est de 2 Gy. Cependant, les schémas de radiothérapie alternatifs visant à réduire la durée totale de traitement pour les cancers ont été évalués. L'accélération du traitement devrait réduire la reprise de croissance de la tumeur entre les séances, entraînant ainsi une amélioration du contrôle local de la maladie.

L'hyperfractionnement est le terme utilisé pour décrire la radiothérapie avec des doses par fraction inférieures à 1,8–2,0 Gy données dans le fractionnement conventionnel. Pour les schémas dits hyperfractionnés, deux à trois fractions sont administrées tous les jours, avec une dose réduite par fraction comprise entre 1,1 Gy et 1,2 Gy. La réduction de la dose par fraction peut diminuer le risque de la toxicité tardive, malgré une augmentation de la dose totale. Dans ce cas, le nombre total des fractions doit augmenter, d'où le préfixe « hyper ». Généralement deux fractions sont administrées par jour. L'utilisation de ce mode de fractionnement permet d'exploiter la différence entre le faible effet de la dose par fraction sur le contrôle tumoral et la gravité des lésions tardives des tissus normaux. En effet, la différence entre les réponses des tumeurs et tissus normaux est due à une capacité différente des cellules cibles de ces tissus à se remettre des dommages causés par les radiations entre les fractions.

Plusieurs travaux ont étudié l'effet de l'hyperfractionnement sur l'évolution tumorale [180,183,184]. Les cancers bronchiques non à petites cellules sont un type de cancers du poumon, généralement traité par chirurgie ou radiothérapie et chimiothérapie. Dans l'étude de Jeremic B et al. [185], les auteurs ont traité 49 patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade I par radiothérapie hyperfractionnée dans le cadre d'une politique de

traitement uniforme à la même dose de rayonnement (total de 69,6 Gy avec 1,2 Gy deux fois par jour) et sans chimiothérapie.

En utilisant une radiothérapie hyperfractionnée avec une dose totale de 69,6 Gy, ils ont obtenu un taux de survie de 5 ans et sans rechute entre 30-41% chez les patients. Ces résultats de survie encourageants ainsi que l'absence de toxicité majeure justifieraient des études supplémentaires sur l'utilisation de l'hyperfractionnement à cette dose ou même plus élevée dans le cancer bronchique non à petites cellules de stade I.

En clinique, l'hyperfractionnement est généralement appliqué pour augmenter la dose totale par rapport au fractionnement conventionnel, visant ainsi à améliorer les taux de contrôle des tumeurs sans augmenter le risque de complications tardives.

Radiothérapie hypofractionnée :

La radiothérapie hypofractionnée est une technique qui consiste à administrer de doses par fraction supérieures à 2,0 Gy ; le nombre total de fractions est réduit, d'où le préfixe « hypo ». Ce concept repose sur le fait que les cellules cancéreuses sembleraient être plus sensibles à une dose élevée par fraction.

L'espérance radiobiologique en utilisant ce schéma est qu'il réduira le rapport thérapeutique entre les tumeurs et les tissus normaux à réponse tardive, par rapport au fractionnement conventionnel administré sur une durée globale similaire. Cette espérance dépend du rapport α/β pour la tumeur qui est considérablement plus élevé que pour les tissus normaux à réponse tardive. Des exceptions pourraient donc survenir pour les tumeurs qui ont de faibles rapports α/β , par exemple les cancers potentiellement précoces de la prostate et du sein. Dans ces cas, l'hypofractionnement peut être aussi bon ou même meilleur que le fractionnement conventionnel. Par exemple, un essai clinique randomisé [186], incluant 1410 femmes atteintes d'un cancer du sein invasif ayant subi une excision locale de la tumeur, a comparé 50 Gy en 25 fractions, 39 Gy en 13 fractions et 42,9 Gy en 13 fractions, le tout administré sur 5 semaines. Le risque de rechute tumorale homolatérale après 10 ans était de 12,1% dans le groupe 50 Gy, 14,8% dans le groupe 39 Gy et 9,6% dans le groupe 42,9 Gy. Le rapport α/β du cancer du sein a été estimé à partir de ces données à 4,0 Gy similaire à celui estimé pour les effets indésirables tardifs sur les tissus sains de la radiothérapie mammaire.

Les schémas hypofractionnés ont l'avantage d'être plus pratiques pour le patient et ils contribuent à économiser des ressources. Dans le cas de la radiothérapie stéréotaxique de petites tumeurs (moins de 5 cm), le traitement est réalisé avec très peu de séances (moins de 10) parfois en une séance unique. Pendant chaque séance, une très forte dose entre 6 et 30 Gy est délivrée en utilisant une multitude de faisceaux convergeant vers la tumeur. Ces techniques sont fréquemment appliquées en clinique.

Une radiothérapie hypofractionnée modérée avec des doses par fraction allant jusqu'à environ 3,5 Gy est couramment utilisée pour la radiothérapie curative dans de nombreux centres dans le monde.

L'augmentation de la dose totale dans des essais cliniques est aussi utilisée dans le cas de la radiothérapie conformationnelle. C'est une technique de radiothérapie qui permet d'adapter le plus précisément possible le volume irradié au volume à traiter. L'objectif est de limiter au mieux la dose de rayons délivrée aux tissus sains avoisinant la tumeur. Par exemple, en utilisant une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, une dose plus élevée par fraction peut être appliquée pour stimuler la tumeur macroscopique tandis que les extensions tumorales microscopiques potentielles sont traitées à des doses conventionnelles par fraction.

Cependant, les avantages des schémas de radiothérapie présentés ci-dessus doivent être soigneusement mis en balance avec le risque accru de lésion tardive des tissus normaux. Des essais cliniques sont donc nécessaires pour évaluer le gain thérapeutique par rapport aux approches standard.

Dans les années 60 et 70, l'opinion dominante parmi les radiooncologues était que des durées de traitement globales prolongées d'irradiation fractionnée ne nuisent pas au contrôle local des tumeurs. Contrairement à ce point de vue général, les études sur des tumeurs expérimentales commençaient à trouver que les cellules tumorales proliféraient rapidement après l'irradiation, ce qui prédit que la capacité de la radiothérapie clinique à obtenir un contrôle local des tumeurs diminuerait en fait avec l'augmentation de la durée globale du traitement. Plusieurs études expérimentales indiquent que la repopulation des cellules tumorales s'accélère à un moment donné pendant la radiothérapie fractionnée. Il convient également de noter que d'autres mécanismes tels que les longues périodes de réparation ou une augmentation de l'hypoxie pendant le traitement peuvent contribuer à un effet indésirable sur le contrôle de la tumeur.

La radiothérapie accélérée :

Grâce aux travaux conjoints de radiobiologistes et de cliniciens, des schémas de fractionnement accéléré ont été développés afin de contrer la repopulation rapide des cellules tumorales pendant la radiothérapie. Le fractionnement accéléré est défini comme un raccourcissement de la durée globale du traitement ou, plus précisément, comme une augmentation de la dose moyenne par semaine au-dessus du 10 Gy donné en fractionnement conventionnel. Les réactions précoces des tissus normaux devraient augmenter avec la radiothérapie accélérée.

La stratégie dite CHART (radiothérapie accélérée hyperfractionnée continue) est un exemple de fractionnement fortement accéléré. Ce protocole applique 36 fractions sur 12 jours consécutifs, en utilisant trois fractions par jour avec un intervalle de 6 heures entre les fractions.

La dose par fraction est de 1,5 Gy pour un total de 54 Gy. La dose totale est donc réduite par rapport au traitement conventionnel, afin de rester dans la tolérance des tissus épithéliaux à réponse aiguë.

La CHART reste une option pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules. P. Sanganalmath et al [187] ont présenté une analyse rétrospective des données des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules traités par CHART de 2003 à 2009 dans neuf centres britanniques. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration de la survie. Les auteurs ont confirmé que CHART reste une technique efficace pour traiter le cancer du poumon non à petites cellules avec des faibles taux de toxicité.

Les essais du Danish Head and Neck Cancer Study Group (DAHANCA) [188] fournissent un exemple typique de radiothérapie faiblement accélérée. Cette étude visait à déterminer si le raccourcissement du temps de traitement d'une semaine seulement en utilisant six au lieu de cinq fractions de radiothérapie par semaine améliorait la réponse tumorale dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

Dans cette étude, un total de 1476 patients a été assigné au hasard à cinq (n = 726) ou six (n = 750) fractions par semaine à la même dose totale et nombre de fraction (66-68 Gy en 33-34 fractions à tous les sites tumoraux sauf les tumeurs glottiques T1, qui ont été traitées avec 62 Gy). Les taux globaux de contrôle loco-régional sur 5 ans ont été améliorés de 10%, passant de 60% à 70%. Il est intéressant de noter que le bénéfice global du raccourcissement du temps de traitement a été observé pour le contrôle primaire de la tumeur, mais n'était pas significatif pour le contrôle du nœud cervical.

La conclusion générale de cette étude est que le raccourcissement de la durée globale du traitement en augmentant le nombre hebdomadaire de fractions est bénéfique chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Plus important encore, l'essai DAHANCA ainsi que certaines autres études cliniques montrent clairement qu'une différence dans la durée globale du traitement même relativement faible (de seulement 1 semaine) influence considérablement le contrôle local de la tumeur.

En résumé, le fractionnement accéléré a été utilisé dans des essais cliniques pour contrer le facteur temps dans le cancer de la tête et du cou et du poumon. Certains des essais indiquent un rapport thérapeutique amélioré par rapport au fractionnement conventionnel.

Comparaison entre l'hyperfractionnement et le fractionnement accéléré :

Une comparaison entre l'hyperfractionnement et le fractionnement accéléré a été présentée dans l'étude de Bourhis et al. [181]. Les auteurs ont présenté une méta-analyse de l'hyperfractionnement et de la radiothérapie accélérée chez des patients atteints de cancer de la tête et du cou. Cette analyse a inclus 15 essais randomisés portant sur un total de 6515

patients. Dans tous ces essais, les patients avaient été randomisés entre la radiothérapie conventionnelle et la radiothérapie hyperfractionnée ou accélérée.

La majorité des patients avaient un carcinome épidermoïde de stade III ou IV, de l'oropharynx ou du larynx et ont été suivis avec un suivi médian de 6 ans. Une fois tous les essais réunis, une augmentation significative de 3 à 4% de la survie globale a été constatée. Il y avait un avantage significatif pour le contrôle loco-régional en faveur d'un fractionnement modifié (6,4 % à 5 ans). Aucun effet n'a été observé avec le fractionnement modifié sur les métastases. Le taux de survie était plus prononcé avec l'hyperfractionnement (8% à 5 ans) qu'avec le fractionnement accéléré (2% pour les schémas thérapeutiques sans réduction de dose et 1,7% pour les schémas avec réduction de dose).

En général, les modifications de fractionnement augmentent la survie globale et ce sans augmenter les effets secondaires tardifs.

INFLUENCE DES DIFFÉRENTS SCHÉMAS DE FRACTIONNEMENT SUR LA RÉPONSE TUMORALE

1. L'effet de fractionnement sur la réponse tumorale

Au cours de cette section, nous présentons une étude de l'effet des différents types de fractionnement sur la réponse tumorale en radiothérapie.

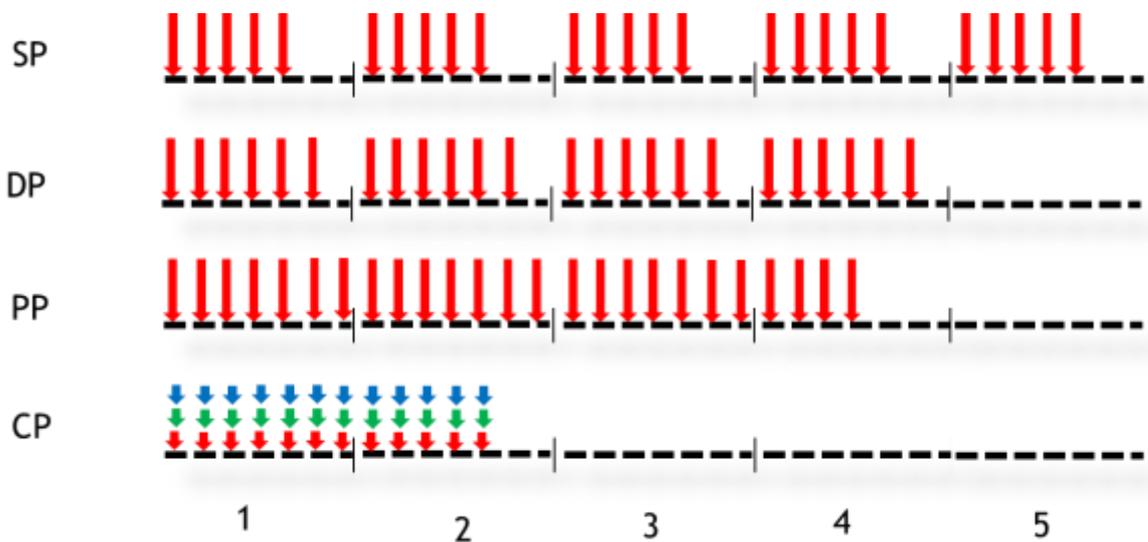


Figure 36: Différents schémas de fractionnement

Au cours de cette thèse nous avons choisi d'étudier quatre schémas de fractionnement présentés dans la figure 36. Dans cette figure, les flèches verticales indiquent les jours (représentés par des petits traits noirs) où la séance de radiothérapie a eu lieu. Les nombres de 1 à 5 représentent les semaines. Le premier schéma de fractionnement étudié est le fractionnement conventionnel ou standard (SP : standard protocol). Au cours de ce

fractionnement une dose de 2 Gy a été administrée 5 jours (de lundi au vendredi) par semaine durant 5 semaines. Aucune irradiation n'a été effectuée le week-end.

Le deuxième schéma de fractionnement présenté dans la figure 36 est le DAHANCA (DP). Une dose de 2 Gy a été administrée de lundi au samedi. De coup le traitement s'est étalé sur 4 semaines au lieu de 5 dans un fractionnement conventionnel. Quant au troisième schéma de fractionnement il s'agit d'un schéma personnel (PP). Lors de ce schéma une dose de 2 Gy a été administrée pendant 25 jours sans arrêt (y compris le weekend). Le quatrième schéma de fractionnement présenté dans la figure 36 est le protocole CHART. Lors de ce protocole 36 fractions de 1.5 Gy sur 12 jours consécutifs ont été administrées. Il s'agit au total de 54 Gy avec 3 fractions par jour espacées de 6 heures. La réponse tumorale a été simulée pour chaque schéma de fractionnement. Afin de tester les différents schémas de fractionnement décrits ci-dessus, une tumeur virtuelle du rectum a été générée en utilisant le modèle de réponse tumorale décrit dans le chapitre précédent.

Le modèle de simulation a été développé pour décrire le développement spatio-temporel d'une tumeur donnée, en fonction de ses paramètres biologiques. Dans cet outil, les distributions microscopiques de l'oxygène sont calculées dans un volume tumoral de référence (voxel) en résolvant une équation de réaction-diffusion. Ce voxel est supposé contenir des vaisseaux distribués de manière aléatoire en tant que sources d'oxygène et de cellules consommant de l'oxygène. Les distributions de d'oxygène sont calculées en tenant compte de la fraction vasculaire, de la pO₂ intravasculaire et du taux de consommation d'oxygène, qui dépend de la fraction de cellules mortes (c'est-à-dire non-consommatrices). Les distributions d'oxygène au sein de chaque voxel sont décrites par des histogrammes d'oxygène. Elles sont près calculées pour un ensemble de fractions de cellules vasculaires.

Ce modèle multi-échelle basé sur le voxel simule la croissance et la réponse aux radiations des tumeurs. Il considère les cellules tumorales viables et mortes, les cellules capillaires et normales, ainsi que les processus biologiques les plus pertinents tels que : i) la prolifération des cellules tumorales ; ii) l'angiogenèse induite par l'hypoxie ; iii) échange spatial de cellules iv) réponse au rayonnement dépendant de l'oxygène v) résorption des cellules mortes et ; vi) les 5 Rs de la radiobiologie. Ce modèle décrit le comportement spatio-temporel de la tumeur, y compris les changements de densité cellulaire et la réoxygénation de la tumeur résultant de changements dans la fraction vasculaire.

Pour démontrer les principales caractéristiques du modèle et visualiser l'impact de différents schémas de fractionnement sur la réponse tumorale ; une tumeur virtuelle créée artificiellement avec des géométries simples a été utilisée dans cette étude dans un premier temps. Nous avons considéré que la distribution de l'oxygène varie d'une façon spatio-temporelle. Pour caractériser les propriétés biologiques de la tumeur ainsi que la réponse aux rayonnements, nous avons utilisé des paramètres correspondant au cancer de rectum. Ensuite, pour valider les résultats obtenus avec la tumeur simulée, nous avons simulé la réponse tumorale en utilisant des images TEP [18F] HX4 des souris atteintes de rhabdomyosarcome. Il

s'agit d'un cancer qui prend naissance dans les cellules musculaires et qui peut envahir et détruire le tissu voisin. Bien évidemment, les paramètres de modèle ont été modifiés selon le type de tumeur étudié.

La réponse des tumeurs aux irradiations a été quantifiée en termes de survie cellulaire et de courbe TCP. Les modèles TCP permettent de calculer la probabilité de contrôle tumoral. En effet, il s'agit d'un modèle qui prédit le taux de survie des cellules cancéreuses. Ces modèles peuvent servir à évaluer la qualité d'un plan de traitement [189]. Les valeurs des paramètres α et β de radiosensibilités utilisées dans nos simulations ont été extraites de la littérature [6] et n'ont pas été modifiées tout au long la simulation.

2. Réponse des tumeurs aux différents schémas de fractionnement

2.1. Réponse de tumeur simulée

Dans cette étude nous avons simulé quatre schémas de fractionnement thérapeutique pour étudier la réponse tumorale à la radiothérapie. Nous avons constaté dans la figure 37 que le protocole personnel permet de contrôler la tumeur plus rapidement que les autres protocoles. Il est suivi de près par le protocole CHART.

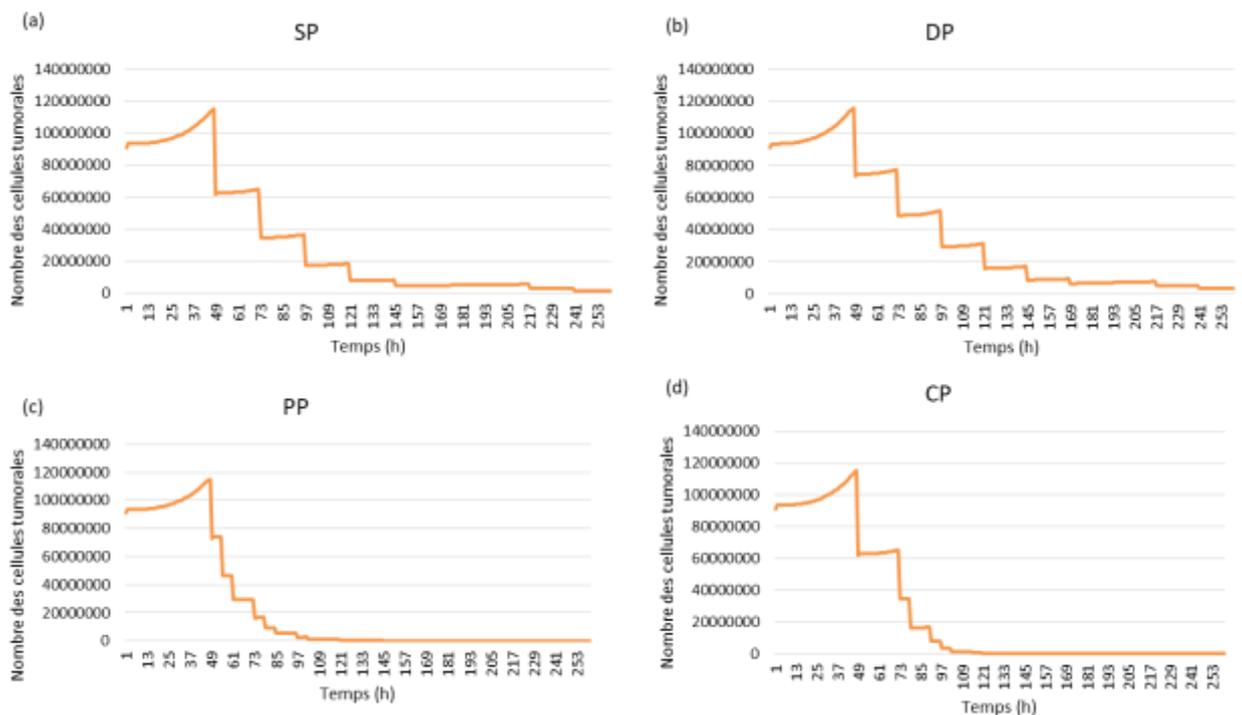


Figure 37: La réponse tumorale à la radiothérapie pour chaque protocole de fractionnement

La figure suivante confirme le résultat observé dans la figure 36. La simulation de la réponse de la tumeur simulée à la radiothérapie conduit à des réponses différentes pour les différents schémas thérapeutiques (voir figure 38a). Les schémas PP et CP permettent de contrôler la tumeur plus rapidement que le schéma conventionnel et le DAHANCA protocole.

La réponse des tumeurs a été quantifiée en termes de survie cellulaire et de courbes TCP (figure 38b). Le TCD₅₀ (la dose requise pour contrôler 50% des tumeurs localement) a été calculé. Les valeurs TCD₅₀ (en Gy) des courbes TCP sont 17.73, 17.94, 20.17, 23.43 pour PP, CP, SD et DP, respectivement.

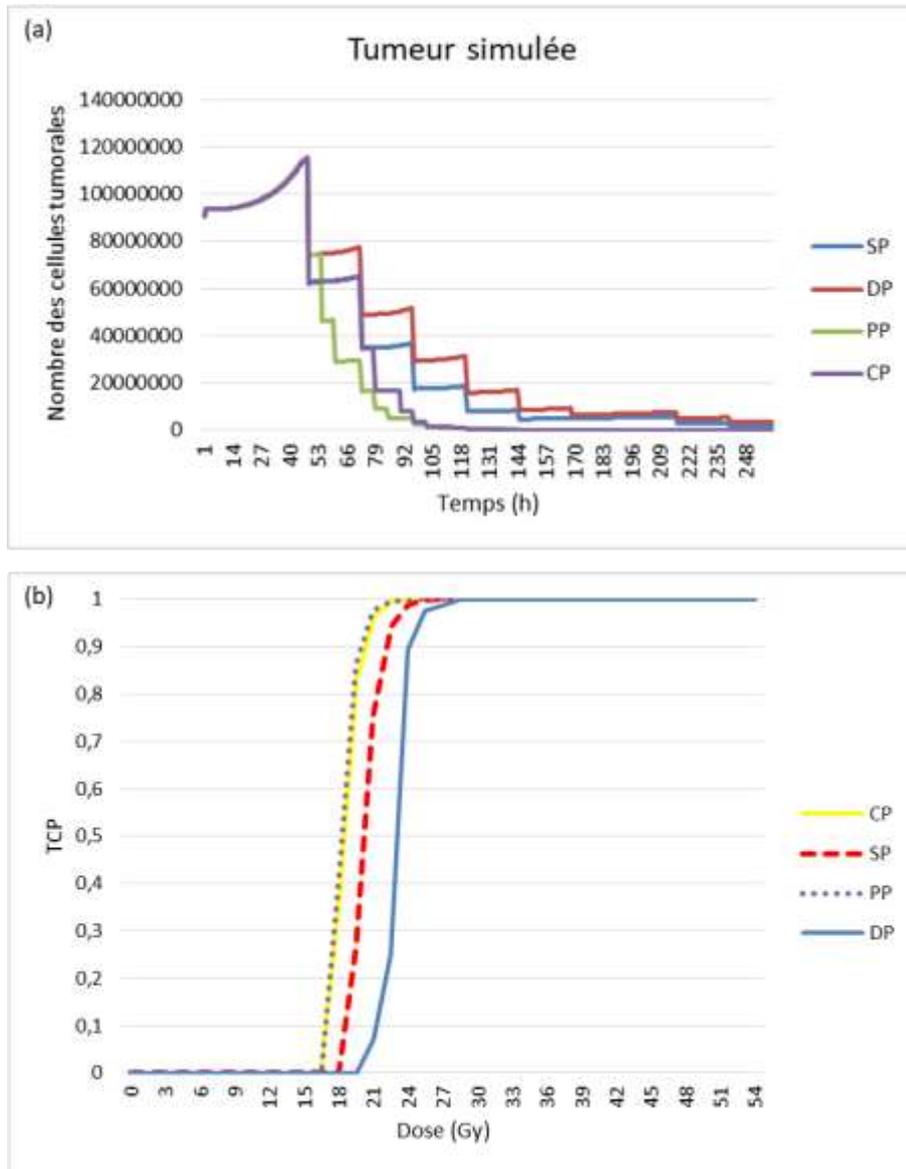


Figure 38: L'évolution tumorale dans le temps (a) et la courbe TCP (b)

2.2. Réponse tumorale à la radiothérapie :

Dans cette étude, nous avons utilisé des images TEP [18F] HX4 des souris atteintes de rhabdomyosarcome comme entrée de notre modèle de simulation. Nous constatons dans la figure 39 qu'avec le protocole CHART nous avons un meilleur contrôle local de la tumeur.

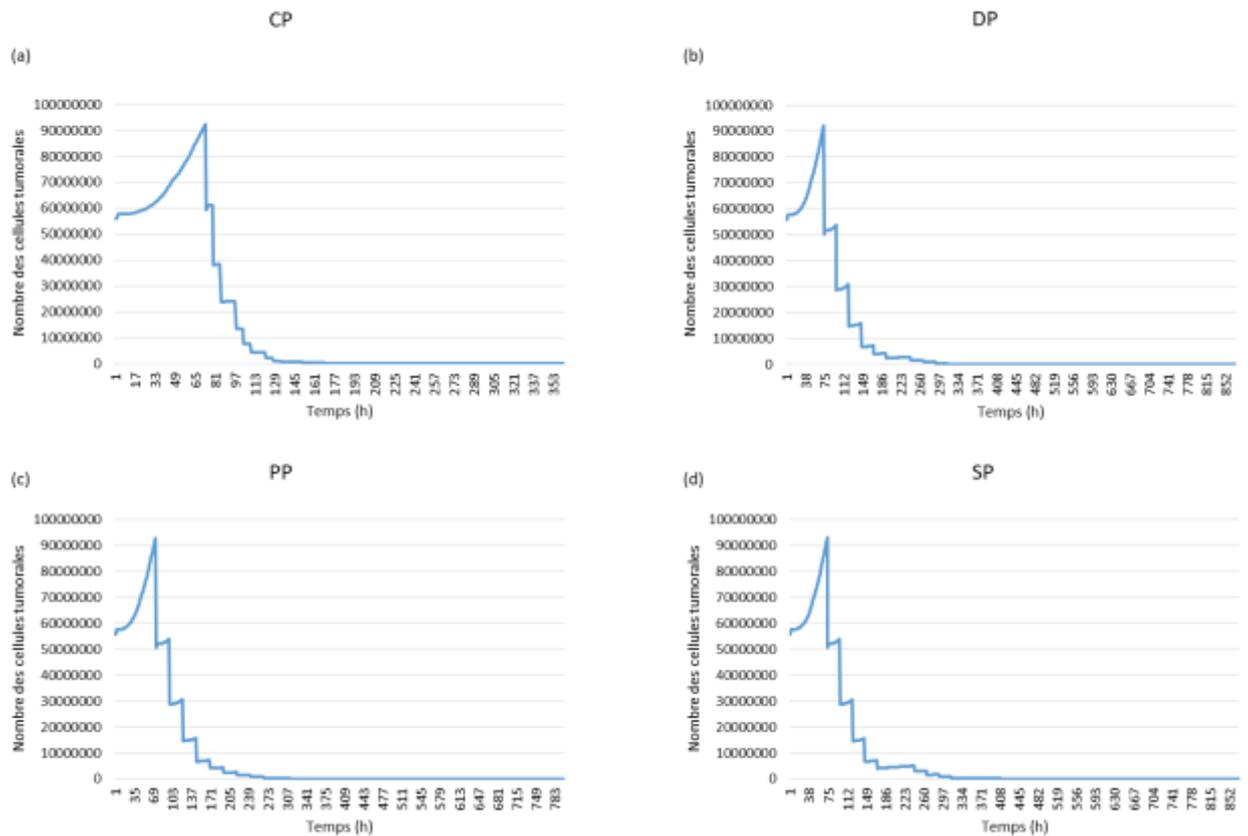


Figure 39: L'évolution tumorale dans le temps de tumeur de rhabdomyosarcome

Dans la figure 40, la courbe TCP a été tracée. On constate le rapprochement de trois protocoles de fractionnement : le CHART, le personnel et le DAHANCA. Selon cette courbe, ces trois protocoles sont plus efficaces en termes de contrôle local de tumeur que le modèle classique ou standard. Comme pour les images simulées, nous avons calculé les valeurs de TCD_{50} . Nous avons trouvé que les valeurs sont 13.23, 13.24, 13.72 et 18.18 pour CP, PP, DP et SP, respectivement. Nous constatons dans cette figure que la courbe SP est différente des autres. Cette différence peut être expliquée par le fait que l'étalement du traitement sur 5 semaines et la durée entre les fractions du traitement (surtout l'absence pendant le weekend)

ont permis aux cellules tumorales de réparer les dommages causés par les irradiations et de se repeupler. Donc le contrôle de la tumeur était moins rapide que dans les trois autres cas.

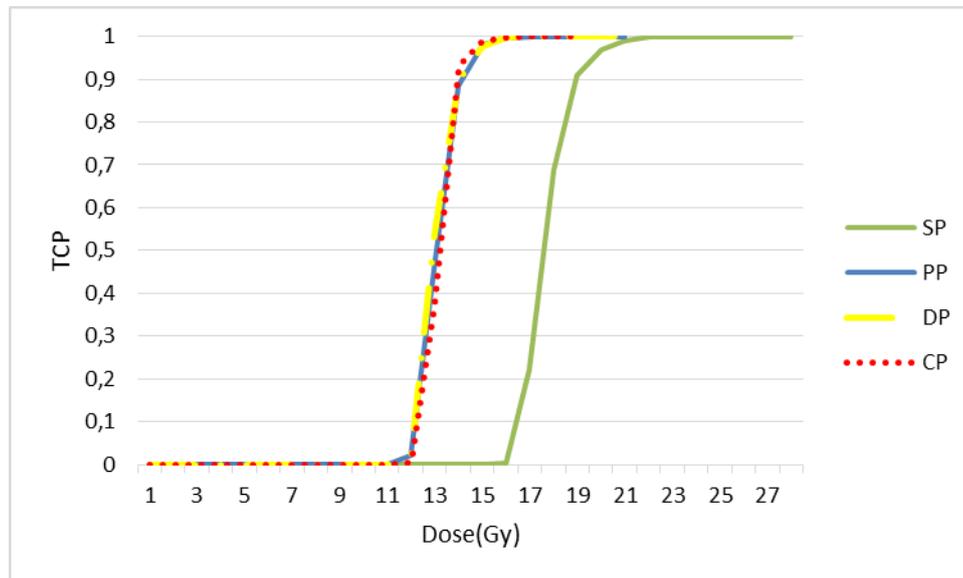


Figure 40: Courbes TCP de chaque protocole de fractionnement

La figure 41 illustre l'évolution tumorale pour chaque schéma de fractionnement. Les images obtenues le septième jour après le début de traitement montrent que le protocole CHART a un meilleur contrôle tumoral surtout par rapport au protocole conventionnel.

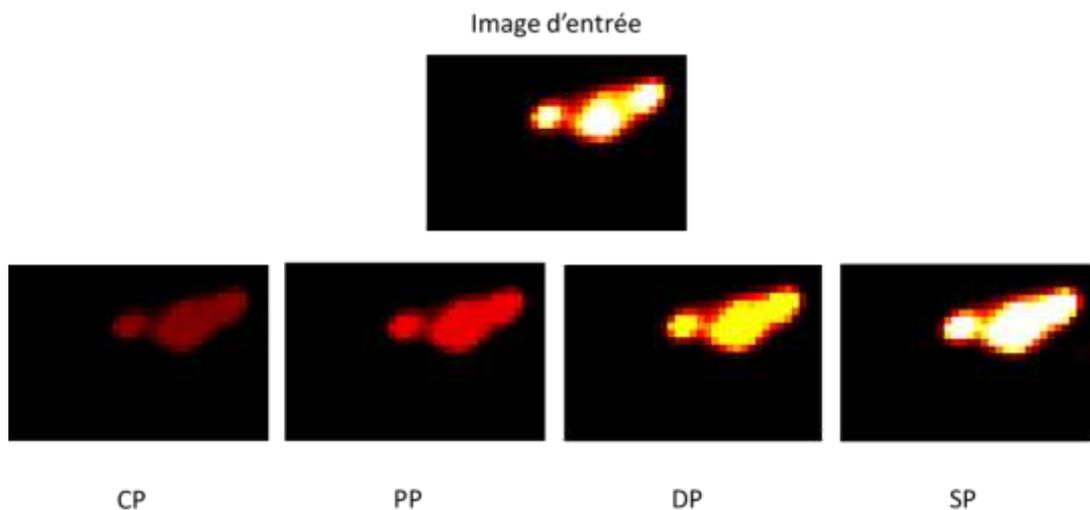


Figure 41: Des images tumorales correspondant à la tumeur au septième jour après le début de traitement

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'objectif de cette partie était de comparer quatre types de fractionnement et étudier leurs effets sur le contrôle tumorale. Les résultats montrent que la diminution de temps de traitement a un effet considérable sur le contrôle local de la tumeur. Dans les cas de tumeur simulée et réelle, le protocole CHART a montré un meilleur contrôle tumoral surtout comparant avec le protocole conventionnel. Dans le cas du cancer de rectum, des études ont montré que le protocole CHART en tant que traitement préopératoire est faisable et semble associé à une faible toxicité aiguë et tardive. Dans l'étude de S.Brooks et al. [190], les auteurs trouvent que le contrôle local est encourageant et justifie donc une évaluation plus approfondie de ce protocole. Ainsi ils proposent l'incorporation d'une chimiothérapie qui pourrait également être considérée comme une option d'investigation à l'avenir.

Comme discuté précédemment, le modèle LQ a été introduit vers 1980 et est progressivement devenu le modèle de choix pour modéliser la liaison entre la dose absorbée et l'incidence d'un effet biologique spécifique attribuable à l'irradiation.

Malgré l'utilisation intensive de modèle LQ, il a une plage d'applicabilité limitée, et les extrapolations en dehors de la plage de données disponibles ne doivent être effectuées qu'avec le plus grand soin. Les paramètres du modèle doivent être estimés à partir d'observations cliniques et leur précision statistique doit être prise en compte lorsqu'ils sont utilisés pour estimer l'effet biologique d'un programme donné. Donc bien que le modèle LQ reste un bon modèle, il a certaines limites.

Dans le cas de faible dose par fraction (inférieure à 1 Gy), des études ont détecté qu'il y a une certaine radiorésistance des cellules. Donc à faible dose, le système de réparation des dommages reste inactif [191,192]. Ce phénomène n'est pas prédit par le modèle LQ. Par conséquent, plusieurs études ont montré que dans le cas des faibles doses causant une hyper-radiosensibilité le modèle linéaire-quadratique devient non valide [193,194]. Donc pour être prudent, le modèle LQ ne devrait pas être utilisé pour des doses inférieures à 1 Gy.

Le modèle LQ présente également des faiblesses supplémentaires, en particulier lorsque la zone à irradier est exposé à des doses relativement élevées [14]. En effet, le paramètre β^2 implique une incurvation progressive de la courbe de survie. Or, à très forte dose par fraction,

la courbe devient verticale et la plupart des courbes expérimentales deviennent exponentielles dans leur partie terminale et donc non incurvées comme le prévoit le modèle. Dans l'étude de Ritter et al. [195], après analyse des données disponibles, les auteurs préconisent de ne pas utiliser le modèle LQ pour des doses supérieures à 7–10 Gy. Il a souligné aussi l'incertitude de fiabilité de ce modèle, particulièrement en dépassant la limite précédemment annoncée. D'autres travaux insistent sur le fait qu'il paraît prudent de ne pas utiliser le modèle linéaire-quadratique pour des doses par fraction supérieures à 5 Gy [6] voire 6 Gy maximum. Dans le cas d'un hypofractionnement, il paraît plus prudent d'utiliser le modèle linéaire quadratique-linéaire¹⁸.

Les faiblesses de modèle linéaire quadratique ne sont pas liées qu'à la dose mais aussi à l'étalement de traitement et l'intervalle entre les doses. Deux séances de radiations doivent être espacées d'au moins 6 heures et l'étalement doit être globalement constant ou peu variant tout au long le traitement [23,24].

Dans la littérature, plusieurs études essaient de surmonter les limitations du modèle linéaire-quadratique en proposant d'autres modèles mathématiques plus performants. Dans l'étude de Bando et al. [198], les auteurs proposent un nouveau modèle mathématique nommé SeaSaw (SS), qui décrit les effets de prolifération et de mort cellulaire en tenant compte de la loi de Bergonie et Tribondeau en termes d'équation différentielle dans le temps. Le modèle SS se base sur le modèle Wack-A-Mole (WAM) [199,200]. Il s'agit d'un WAM étendu en utilisant une équation différentielle par rapport au temps afin d'exprimer la dynamique de l'effet de prolifération.

Notre modèle se base sur le modèle LQ. Dans le cas des traitements hypofractionnés, notre modèle risque de montrer des faiblesses. Donc pour gérer les traitements hypofractionnés, il sera plus prudent de faire évoluer notre modèle en remplaçant le modèle LQ par des modèles plus performants.

Les schémas de fractionnement de dose utilisés en radiothérapie sont assez divers. Tous ont comme but de trouver le schéma thérapeutique idéal pour traiter les patients. Pour établir l'influence sur les tissus tumoraux des différences schémas de fractionnement, il faut dans le futur qu'un nombre suffisant de patients soit traité avec une large gamme de schémas thérapeutiques. Donc on doit tester notre modèle en utilisant plus des images.

¹⁸ <https://www.sfjro.fr/ilq/fr/modelelq.html>

CONCLUSION GÉNÉRALE

La radiothérapie est un traitement qui est très utilisé aujourd'hui pour traiter les cancers, et son efficacité dépend de plusieurs facteurs biologiques. Le but des travaux de cette thèse était de proposer un modèle permettant de prédire l'évolution et la réponse d'une tumeur sous la radiothérapie tout en utilisant des images médicales TEP. Notre objectif était de mettre en place un modèle simple capable de gérer différents processus radio biologique tout en se basant sur les observations cliniques du fonctionnement des cellules tumorales. La finalité de notre travail est de mettre en place un modèle dont les résultats seront utilisés dans un cadre clinique. C'est pour cette raison que nous avons choisi de modéliser la radiothérapie fractionnée conventionnelle. Nous avons utilisé des images TEP FDG au début de notre travail car ce traceur reste le plus utilisé dans la routine clinique en France. Nous avons fait le choix d'étudier l'oxygénation tumorale car il s'agit d'un facteur très important dans le cas d'un traitement par la radiothérapie.

Dans un premier temps, nous avons mis en place un modèle multiéchelle capable de décrire l'évolution tumorale durant la radiothérapie et prendre en compte une série de processus radiobiologiques. Durant cette étude une attention particulière était accordée à l'oxygénation tumorale. C'est essentiellement pour cette raison que quatre modèles d'oxygénation ont été simulés afin d'étudier l'effet de l'oxygénation sur la progression tumorale. Pour démontrer les principales caractéristiques du modèle et visualiser l'impact de la variation de la pression partielle d'oxygène, une base de données clinique composée d'images FDG TEP a été utilisée. Après différents tests, les résultats confirment comme dans la littérature, que la distribution de l'oxygène dans l'environnement tumoral variait dans l'espace et dans le temps. Aussi, nous avons démontré que le statut d'oxygénation peut changer pendant le traitement.

Dans un second temps, nous avons évalué la nécessité d'intégrer à notre modèle initial d'autre processus radiobiologiques connues sous les 5Rs de la radiobiologie. Les 5Rs de la radiobiologie sont des concepts qui expliquent la raison d'être du fractionnement de la radiothérapie. Il s'agit d'un ensemble des mécanismes qui expliquent la réponse des cellules aux rayonnements lors de la radiothérapie fractionnée. L'objectif principal était de développer un modèle analytique incluant les effets de la repopulation, réparation, redistribution, réoxygénation et de la radiosensibilité sur la réponse tumorale à la radiothérapie. Dans ce modèle, nous avons utilisé des images PET [18F] HX4 des souris comme données d'entrée. Une comparaison entre les images simulées et les images expérimentales a eu lieu. Le résultat obtenu montre que notre modèle est proche des résultats expérimentaux.

Dans un objectif de personnaliser le traitement et trouver le planning permettant un meilleur contrôle de la tumeur et limitant les dommages aux tissus sains, différents schémas

de fractionnement ont été étudié. Les résultats montrent que le contrôle de la tumeur dépend de type de protocole de fractionnement choisi.

Globalement, les travaux menés lors de cette thèse donnent des résultats raisonnables et proches de la réalité. Le modèle proposé fonctionne bien et pourraient être, en effet, un bon outil numérique pour prédire la réponse tumorale à la radiothérapie. Bien évidemment, même si ce modèle a le potentiel de guider les cliniciens dans leur prise de décision, une validation clinique reste nécessaire, en particulier en utilisant des bases de données importantes.

L'un des objectifs que nous avons pu atteindre était de construire une méthode capable de gérer l'oxygénation même en l'absence de connaissances précise sur la pO_2 . L'originalité du travail présenté réside sur la capacité d'intégrer un nombre important de processus radiobiologiques généraux, à travers des "briques" logicielles indépendantes. Des travaux récents étudient l'effet du fractionnement et de la dose sur la réponse immunitaire anti-tumorale. Ils proposent un 6e R aux 5Rs de radiobiologie. Ce sixième R est la réactivation du système immunitaire. Donc il serait intéressant de trouver une approche pour modéliser ce 6e R.

Le modèle présenté dans cette thèse est capable d'étudier différentes stratégies de dose painting ciblant les régions hypoxiques dans les tumeurs. Bien que notre travail n'ait pas impliqué la variation spatiale de la distribution de dose, il est tout à fait possible de la prendre en compte et ce de manière précise. De même nous avons fait le choix de fractionnements conventionnels, car la radiobiologie des hautes doses reste un domaine mal compris et faisant encore l'objet de larges recherches. C'est d'ailleurs l'une des voies très activement étudiées actuellement, au moins à l'étape préclinique, à travers les irradiations de type FLASH [201]. Elles visent à délivrer des doses uniques extrêmement élevées en très peu de temps, via des débits de dose dépassant les dizaines de Gy à la seconde. Une autre voie de recherche concerne les irradiations spatialement fractionnées (spatially fractionated radiation therapy, SFRT). La spécificité de cette approche concerne la répartition de la dose en pics et vallées alternées, c'est-à-dire en zones successives de basses et hautes doses. L'intérêt est de maintenir un haut niveau de contrôle tumoral tout en épargnant davantage les tissus sains, et ce même avec une importante dose moyenne délivrée à la tumeur. La compréhension des phénomènes biologiques à l'origine de ces deux nouvelles approches, qui pourraient être combinées [202], reste sujette à études. La plateforme que nous avons développée peut judicieusement s'insérer dans une logique de support à ces travaux en cours.

Pour conclure, les recherches en radiothérapie et en radiobiologie connaissent un développement marqué. La quête du plan de traitement optimal personnalisé restera probablement longtemps un sujet d'actualité. Les résultats présentés dans cette thèse s'inscrivent dans une démarche d'aide à la prise de décision par les radiothérapeutes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Renehan AG, Booth C, Potten CS. What is apoptosis, and why is it important? *BMJ* 2001;322:1536–8.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- [3] Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Medecine/Sciences* 2005;21:175–80. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.
- [4] Helmut K. Seitz, Shohei Matsuzaki, Akira Yokoyama, Nils Homann, Satu Väkeväinen XDW. Alcohol and cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:431-.
- [5] Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: Recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:99–106. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh014>.
- [6] Joiner M, Van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. Fourth edi. Hodder Arnold; 2009. <https://doi.org/10.1201/b13224>.
- [7] Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S, Asaka T, Ohga N, Hirata K, et al. 8 F-Fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may reflect hypoxia and cell proliferation activity in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:261–70. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.506>.
- [8] Chopra A, Shan L, Eckelman WC, Leung K, Latterner M, Bryant SH, et al. Molecular imaging and contrast agent database (MICAD): Evolution and progress. *Mol Imaging Biol* 2012;14:4–13. <https://doi.org/10.1007/s11307-011-0521-3>.
- [9] Peeters SGJA, Zegers CML, Lieuwes NG, Van Elmpt W, Eriksson J, Van Dongen GAMS, et al. A comparative study of the hypoxia PET tracers [18 F]HX4, [18 F]FAZA, and [18 F]FMISO in a preclinical tumor model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:351–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.045>.
- [10] Symons MCR. Direct and indirect damage to DNA by ionising radiation. *Radiat Phys Chem* 1994;43:403–5. [https://doi.org/10.1016/0969-806X\(94\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0969-806X(94)90035-3).
- [11] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000;408:239–47. <https://doi.org/10.1038/35041687>.
- [12] Moustacchi E. DNA damage and repair: consequences on dose-responses. *Mutat Res* 2000;464:35–40.
- [13] Jackson SP. Sensing and repairing DNA double-strand breaks. *Carcinogenesis* 2002;23:687–96. <https://doi.org/10.1093/carcin/23.5.687>.
- [14] Astrahan M. Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation. *Med Phys* 2008;35:4161–72. <https://doi.org/10.1118/1.2969065>.
- [15] Voyant C, Julian D, Roustit R, Biffi K, Lantieri C. Biological effects and equivalent doses in radiotherapy: A software solution. *Reports Pract Oncol Radiother* 2014;19:47–55.

- <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.08.004>.
- [16] Gérard JP, Thariat J, Giraud P, Cosset JM. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie Past, present and near future of techniques in radiation oncology. *Bull Cancer* 2010;97:743–51. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1142>.
- [17] J.-L. L, R. de C. Image guided radiation therapy (IGRT). *Bull Cancer* 2010;97:857–65. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1140>.
- [18] Altrock PM, Liu LL, Michor F. The mathematics of cancer: Integrating quantitative models. *Nat Rev Cancer* 2015;15:730–45. <https://doi.org/10.1038/nrc4029>.
- [19] KANE LAIRD A. Dynamics of tumor growth. *Br J Cancer* 1964;18(3):490–502. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0001-1>.
- [20] Lo CF. Stochastic Gompertz model of tumour cell growth. *J Theor Biol* 2007;248:317–21. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2007.04.024>.
- [21] Benzekry S, Lamont C, Beheshti A, Tracz A, Ebo JML, Hlatky L, et al. Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth. *PLoS Comput Biol* 2014;10:1003800. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003800>.
- [22] Norton L. A Gompertzian Model of Human Breast Cancer Growth. *Cancer Res* 1988;48:7067–71.
- [23] Chopard B, Ouared R, Deutsch A, Hatzikirou H, Wolf-Gladrow D. Lattice-Gas Cellular Automaton Models for Biology: From Fluids to Cells. *Acta Biotheor* 2010;58:329–40. <https://doi.org/10.1007/s10441-010-9118-5>.
- [24] Düchting W, Dehl G. Spread of cancer cells in tissues: Modelling and simulation. *Int J Biomed Comput* 1980;11:175–95. [https://doi.org/10.1016/0020-7101\(80\)90044-6](https://doi.org/10.1016/0020-7101(80)90044-6).
- [25] Düchting W, Vogelsaenger T. Recent progress in modelling and simulation of three-dimensional tumor growth and treatment. *BioSystems* 1985;18:79–91. [https://doi.org/10.1016/0303-2647\(85\)90061-9](https://doi.org/10.1016/0303-2647(85)90061-9).
- [26] Iarosz KC, Martins CC, Batista AM, Viana RL, Lopes SR, Caldas IL, et al. On a cellular automaton with time delay for modelling cancer tumors. *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 285, 2011. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/285/1/012015>.
- [27] Boondirek A, Triampo W, Nuttavut N. A Review of Cellular Automata Models of Tumor Growth. *Int Math Forum* 2010:3023–9.
- [28] Poleszczuk J, Enderling H. A High-Performance Cellular Automaton Model of Tumor Growth with Dynamically Growing Domains. *Appl Math* 2014;05:144–52. <https://doi.org/10.4236/am.2014.51017>.
- [29] Interian R, Rodríguez-Ramos R, Valdés-Ravelo F, Ramírez-Torres A, Ribeiro CC, Conci A. Tumor growth modelling by cellular automata. *Math Mech Complex Syst* 2017;5:239–59. <https://doi.org/10.2140/memocs.2017.5.239>.
- [30] Alarcón T, Byrne HM, Maini PK. A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *J Theor Biol* 2003;225:257–74. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(03\)00244-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(03)00244-3).

- [31] Naumov L, Hoekstra A, Sloot P. Cellular automata models of tumour natural shrinkage. *Phys A Stat Mech Its Appl* 2011;390:2283–90. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2011.02.006>.
- [32] Hatzikirou H, Breier G, Deutsch A. Cellular automaton modeling of tumor invasion. *Comput. Complex. Theory, Tech. Appl.*, vol. 9781461418, 2012, p. 456–64. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1800-9_30.
- [33] Hatzikirou H, Brusch L, Schaller C, Simon M, Deutsch A. Prediction of traveling front behavior in a lattice-gas cellular automaton model for tumor invasion. *Comput Math with Appl* 2010;59:2326–39. <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2009.08.041>.
- [34] Garijo N, Manzano R, Osta R, Perez MA. Stochastic cellular automata model of cell migration, proliferation and differentiation: Validation with in vitro cultures of muscle satellite cells. *J Theor Biol* 2012;314:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.08.004>.
- [35] Hodgkinson A. A Novel Cellular Automata Modelling Framework for Micro-environmental Interaction and Co-invasion. *Lect. Notes Comput. Sci.*, vol. 11115, Springer Verlag; 2018, p. 30–41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99813-8_3.
- [36] Kansal AR, Torquato S, Harsh IV GR, Chiocci EA, Deisboeck TS. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *J Theor Biol* 2000;203:367–82. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2000.2000>.
- [37] Galle J, Loeffler M, Drasdo D. Modeling the effect of deregulated proliferation and apoptosis on the growth dynamics of epithelial cell populations in vitro. *Biophys J* 2005;88:62–75. <https://doi.org/10.1529/biophysj.104.041459>.
- [38] Poleszczuk J, Macklin P, Enderling H. Agent-based modeling of cancer stem cell driven solid tumor growth. *Methods Mol. Biol.*, vol. 1516, 2016, p. 335–46. https://doi.org/10.1007/7651_2016_346.
- [39] Galle J, Hoffmann M, Aust G. From single cells to tissue architecture—a bottom-up approach to modelling the spatio-temporal organisation of complex multi-cellular systems. *J Math Biol* 2009;58:261–83. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0172-4>.
- [40] Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord EC. Virtual and real brain tumors: Using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J Neurol Sci* 2003;216:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.06.001>.
- [41] Clatz O, Sermesant M, Bondiau PY, Delingette H, Warfield SK, Malandain G, et al. Realistic simulation of the 3-D growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation. *IEEE Trans Med Imaging* 2005;24:1334–46. <https://doi.org/10.1109/TMI.2005.857217>.
- [42] Konukoglu E, Sermesant M, Clatz O, Peyrat J-M, Delingette H, Ayache N. A Recursive Anisotropic Fast Marching Approach to Reaction Diffusion Equation: Application to Tumor Growth Modeling. Springer-Verlag Berlin Heidelb., Springer-Verlag; 2007, p. 687–99.
- [43] Ferreira SC, Martins ML, Vilela MJ. Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor. *Phys Rev E* 2002;65:1–8. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.65.021907>.
- [44] Meghdadi N, Soltani M, Niroomand-Oscuii H, Yamani N. Personalized image-based tumor growth prediction in a convection–diffusion–reaction model. *Acta Neurol Belg* 2018;0:1–9.

- <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0973-1>.
- [45] Wong KCL, Summers RM, Kebebew E, Yao J. Tumor growth prediction with reaction-diffusion and hyperelastic biomechanical model by physiological data fusion. *Med Image Anal* 2015;25:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.04.002>.
- [46] Konukoglu E, Clatz O, Menze BH, Stieltjes B, Weber MA, Mandonnet E, et al. Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:77–95. <https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2026413>.
- [47] Rockne R, Rockhill JK, Mrugala M, Spence AM, Kalet I, Hendrickson K, et al. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: A mathematical modeling approach. *Phys Med Biol* 2010;55:3271–85. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/12/001>.
- [48] Trivisa K, Weber F. A convergent explicit finite difference scheme for a mechanical model for tumor growth. *ESAIM Math Model Numer Anal* 2017;51:35–62. <https://doi.org/10.1051/m2an/2016014>.
- [49] Ciarletta P, Ambrosi D, Maugin GA. Mass transport in morphogenetic processes: A second gradient theory for volumetric growth and material remodeling. *J Mech Phys Solids* 2012;60:432–50. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2011.11.011>.
- [50] Jackson TL, Byrne HM. A mechanical model of tumor encapsulation and transcapsular spread. *Math Biosci* 2002;180:307–28. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00118-9](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00118-9).
- [51] Ambrosi D, Mollica F. On the mechanics of a growing tumor. *Int J Eng Sci* 2002;40:1297–316. [https://doi.org/10.1016/S0020-7225\(02\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7225(02)00014-9).
- [52] Wasserman R, Acharya R, Sibata C, Shin KH. A patient-specific in vivo tumor model. *Math Biosci* 1996;136:111–40. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(96\)00045-4](https://doi.org/10.1016/0025-5564(96)00045-4).
- [53] Burgess P, Kulesa P, Murray J, Alvord EJ. The interaction of growth rates and diffusion coefficients in a three-dimensional mathematical model of gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:704–13.
- [54] Roy M, Finley SD. Metabolic reprogramming dynamics in tumor spheroids: Insights from a multicellular, multiscale model. *PLoS Comput Biol* 2019;15:e1007053. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007053>.
- [55] Jiang Y, Pjesivac-Grbovic J, Cantrell C, Freyer JP. A multiscale model for avascular tumor growth. *Biophys J* 2005;89:3884–94. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.060640>.
- [56] Ribba B, Saut O, Colin T, Bresch D, Grenier E, Boissel JP. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *J Theor Biol* 2006;243:532–41. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2006.07.013>.
- [57] Rejniak KA, Anderson ARA. Hybrid models of tumor growth. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011;3:115–25. <https://doi.org/10.1002/wsbm.102>.
- [58] Rocha HL, Almeida RC, Lima EABF, Resende ACM, Oden JT, Yankeelov TE. A hybrid three-scale model of tumor growth. *Math Model Methods Appl Sci* 2018;28:61–93. <https://doi.org/10.1142/S0218202518500021>.

Bibliographie

- [59] Sfakianakis N, Madzvamuse A, Chaplain MAJ. A Hybrid Multiscale Model for Cancer Invasion of the Extracellular Matrix 2018.
- [60] Judah F. Tumor angiogenesis: Theapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM196006162622401>.
- [61] Moghadamnia Y, Moslemi D. A stochastic mathematical model of avascular tumor growth patterns and its treatment by means of noises. *Casp J Intern Med* 2017;8:258–63. <https://doi.org/10.22088/cjim.8.4.258>.
- [62] Stott EL, Britton NF, Glazier JA, Zajac M. Stochastic simulation of benign avascular tumour growth using the Potts model. *Math Comput Model* 1999. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(99\)00156-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(99)00156-9).
- [63] Deutsch A, Dormann S. Modelling of self organized avascular tumour growth with a hybrid automaton Collective migration View project Multiscale analysis of multicellular systems with BIO-LGCA View project Modeling of self-organized avascular tumor growth with a hybrid cellular . n.d.
- [64] Molina-Peña R, Álvarez MM. A simple mathematical model based on the cancer stem cell hypothesis suggests kinetic commonalities in solid tumor growth. *PLoS One* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026233>.
- [65] Guiot C, Degiorgis PG, Delsanto PP, Gabriele P, Deisboeck TS. Does tumor growth follow a “universal law”? *J Theor Biol* 2003;225:147–51. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(03\)00221-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(03)00221-2).
- [66] Viger L, Denis F, Draghi C, Ménard T, Letellier C. Spatial avascular growth of tumor in a homogeneous environment. *J Theor Biol* 2017;416:99–112. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.12.011>.
- [67] Kozusko F, Bajzer Ž. Combining Gompertzian growth and cell population dynamics. *Math Biosci* 2003;185:153–67. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(03\)00094-4](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(03)00094-4).
- [68] Xu J, Vilanova G, Gomez H. A mathematical model coupling tumor growth and angiogenesis. *PLoS One* 2016;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149422>.
- [69] Chaplain MAJ, McDougall SR, Anderson ARA. Mathematical Modeling of Tumor-Induced Angiogenesis. *Annu Rev Biomed Eng* 2006;8:233–57. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095807>.
- [70] Shirinifard A, Gens JS, Zaitlen BL, Popławski NJ, Swat M, Glazier JA. 3D multi-cell simulation of tumor growth and angiogenesis. *PLoS One* 2009;4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007190>.
- [71] Travasso RDM, Poiré EC, Castro M, Rodríguez-Manzaneque JC, Hernández-Machado A. Tumor angiogenesis and vascular patterning: A mathematical model. *PLoS One* 2011;6:1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019989>.
- [72] Jabbarzadeh E, Abrams CF. Strategies to enhance capillary formation inside biomaterials: A computational study. *Tissue Eng* 2007;13:2073–86. <https://doi.org/10.1089/ten.2006.0057>.
- [73] Szczerba D, Székely G. Computational model of flow-tissue interactions in intussusceptive angiogenesis. *J Theor Biol* 2005;234:87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.11.014>.

- [74] Levine HA, Sleeman BD, Nilsen-Hamilton M. A mathematical model for the roles of pericytes and macrophages in the initiation of angiogenesis. I. The role of protease inhibitors in preventing angiogenesis. *Math Biosci* 2000;168:77–115. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(00\)00034-1](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(00)00034-1).
- [75] Manoussaki D, Lubkin SR, Vernon RB, Murray JD. A mechanical model for the formation of vascular networks in vitro. *Acta Biotheor* 1996;44:271–82. <https://doi.org/10.1007/BF00046533>.
- [76] Stokes CL, Lauffenburger DA. Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis. *J Theor Biol* 1991;152:377–403. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(05\)80201-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(05)80201-2).
- [77] Daub JT, Merks RMH. A Cell-Based Model of Extracellular-Matrix-Guided Endothelial Cell Migration During Angiogenesis. *Bull Math Biol* 2013;75:1377–99. <https://doi.org/10.1007/s11538-013-9826-5>.
- [78] Gevertz JL, Torquato S. Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *J Theor Biol* 2006;243:517–31. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2006.07.002>.
- [79] Saidel GM, Liotta LA, Kleinerman J. System dynamics of a metastatic process from an implanted tumor. *J Theor Biol* 1976;56:417–34. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(76\)80083-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(76)80083-5).
- [80] Hubbard ME, Byrne HM. Multiphase modelling of vascular tumour growth in two spatial dimensions. *J Theor Biol* 2013;316:70–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.09.031>.
- [81] Orme ME, Chaplain MAJ. A mathematical model of vascular tumour growth and invasion. *Math Comput Model* 1996;23:43–60. [https://doi.org/10.1016/0895-7177\(96\)00053-2](https://doi.org/10.1016/0895-7177(96)00053-2).
- [82] Macklin P, McDougall S, Anderson ARA, Chaplain MAJ, Cristini V, Lowengrub J. Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *J Math Biol* 2009;58:765–98. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0216-9>.
- [83] Macklin P, Lowengrub J. Nonlinear simulation of the effect of microenvironment on tumor growth. *J Theor Biol* 2007;245:677–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2006.12.004>.
- [84] McDougall SR, Anderson ARA, Chaplain MAJ. Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: Clinical implications and therapeutic targeting strategies. *J Theor Biol* 2006;241:564–89. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.12.022>.
- [85] Breward CJW, Byrne HM, Lewis CE. A multiphase model describing vascular tumour growth. *Bull Math Biol* 2003;65:609–40. [https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(03\)00027-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(03)00027-2).
- [86] Jackson TL. Vascular tumor growth and treatment: Consequences of polyclonality, competition and dynamic vascular support. *J Math Biol* 2002;44:201–26. <https://doi.org/10.1007/s002850100118>.
- [87] Chabat F, Yang GZ, Hansell DM. Obstructive lung diseases: Texture classification for differentiation at CT. *Radiology* 2003;228:871–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2283020505>.
- [88] Ribba B, Kaloshi G, Peyre M, Ricard D, Calvez V, Tod M, et al. A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2012;18:5071–80. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0084>.
- [89] Stamatakos GS, Antipas VP, Uzunoglu NK. A spatiotemporal, patient individualized simulation

- model of solid tumor response to chemotherapy in vivo: The paradigm of glioblastoma multiforme treated by temozolomide. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:1467–77. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.873761>.
- [90] Chen W, Delaloye S, Silverman DHS, Geist C, Czernin J, Sayre J, et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluorothymidine positron emission tomography: A pilot study. *J Clin Oncol* 2007;25:4714–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5825>.
- [91] Belfatto A, Riboldi M, Ciardo D, Cecconi A, Lazzari R, Jereczek-Fossa BA, et al. Adaptive Mathematical Model of Tumor Response to Radiotherapy Based on CBCT Data. *IEEE J Biomed Heal Informatics* 2016;20:802–9. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2015.2453437>.
- [92] Colliez F, Gallez B, Jordan BF. Assessing Tumor Oxygenation for Predicting Outcome in Radiation Oncology: A Review of Studies Correlating Tumor Hypoxic Status and Outcome in the Preclinical and Clinical Settings. *Front Oncol* 2017;7. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00010>.
- [93] Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *J. Radiat. Res.*, vol. 57, 2016, p. i90–8. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrw007>.
- [94] Lartigau E, Dewas S, Gras L. L'effet Oxygène, une cible ancienne toujours d'actualité ? *Cancer/Radiothérapie* 2008;12:42–9. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2007.12.003>.
- [95] Bresch D, Colin T, Grenier E, Ribba B, Saut O. Computational Modeling of Solid Tumor Growth: The Avascular Stage. *SIAM J Sci Comput* 2010;32:2321–44. <https://doi.org/10.1137/070708895>.
- [96] Araujo RP, McElwain DLS. The role of mechanical host-tumour interactions in the collapse of tumour blood vessels and tumour growth dynamics. *J Theor Biol* 2006;238:817–27. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.033>.
- [97] Roose T, Chapman SJ, Maini PK. Mathematical models of avascular tumor growth. *SIAM Rev* 2007;49:179–208. <https://doi.org/10.1137/S0036144504446291>.
- [98] Paul-Gilloteaux P, Potiron V, Delpon G, Supiot S, Chiavassa S, Paris F, et al. Optimizing radiotherapy protocols using computer automata to model tumour cell death as a function of oxygen diffusion processes. *Sci Rep* 2017;7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01757-6>.
- [99] Scianna M, Preziosi L, Wolf K. A Cellular Potts Model simulating cell migration on and in matrix environments. *Math Biosci Eng* 2013;10:235–61.
- [100] Anderson ARA, Rejniak KA, Gerlee P, Quaranta V. Microenvironment driven invasion: A multiscale multimodel investigation. *J Math Biol* 2009;58:579–624. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0210-2>.
- [101] El Naqa I, Bradley JD, Lindsay PE, Hope AJ, Deasy JO. Predicting radiotherapy outcomes using statistical learning techniques. *Phys Med Biol* 2009;54. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/18/S02>.
- [102] Naqa I El, Kerns SL, Coates J, Luo Y. Radiogenomics and radiotherapy response modeling. *Phys Med Biol* 2017;62:R179–R206.
- [103] Espinoza I, Peschke P, Karger CP. A voxel-based multiscale model to simulate the radiation response of hypoxic tumors. *Med Phys* 2015. <https://doi.org/10.1118/1.598815>.

- [104] Titz B, Jeraj R. An imaging-based tumour growth and treatment response model: Investigating the effect of tumour oxygenation on radiation therapy response. *Phys Med Biol* 2008;53:4471–88. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/17/001>.
- [105] Chen Y, Cairns R, Papandreou I, Koong A, Denko NC. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect *n.d.*;4:e7033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007033>.
- [106] Mi H, Petitjean C, Dubray B, Vera P, Ruan S. Prediction of lung tumor evolution during radiotherapy in individual patients with pet. *IEEE Trans Med Imaging* 2014;33:995–1003. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2301892>.
- [107] Grimes DRD, Kannan P, Warren DR, Markelc B, Bates R, Muschel R, et al. Estimating oxygen distribution from vasculature in three-dimensional tumour tissue. *J R Soc Interface* 2016;13:20160070. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0070>.
- [108] Powathil GG, Gordon KE, Hill LA, Chaplain MAJ. Modelling the effects of cell-cycle heterogeneity on the response of a solid tumour to chemotherapy: Biological insights from a hybrid multiscale cellular automaton model. *J Theor Biol* 2012;308:1–19. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.05.015>.
- [109] Apeke S, Gaubert L, BouSSION N, Lambin P, Visvikis D, Rodin V, et al. Multi-Scale Modelling and Oxygen Impact on Tumor Temporal Evolution: Application on Rectal Cancer during Radiotherapy. *IEEE Trans Med Imaging* 2018;37:871. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2771379>.
- [110] Bailey DL, Townsend DW, E Valk P, N MAISEY MD M. *Positron Emission Tomography*. Springer, London; 2005. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_137109.
- [111] Espinoza I, Peschke P, Karger CP. A model to simulate the oxygen distribution in hypoxic tumors for different vascular architectures. *Med Phys* 2013;40. <https://doi.org/10.1118/1.4812431>.
- [112] Wille J., Pittelkow M., Shipley G., Scott R. Integrated control of growth and differentiation of normal human prokeratinocytes cultured in serum-free medium: Clonal analyses, growth kinetics, and cell cycle studies. *J Cell Physiol* 1984;121:31–44.
- [113] Steel GG (George G. Basic clinical radiobiology. Hodder Arnold; 2002.
- [114] Denekamp J, Hobson B. Endothelial-cell proliferation in experimental tumours. *Br J Cancer* 1982;46:711–20. <https://doi.org/10.1038/bjc.1982.263>.
- [115] Malaise EP, Fertil B, Chavaudra N, Guichard M. DISTRIBUTION OF RADIATION SENSITIVITIES FOR HUMAN TUMOR CELLS OF SPECIFIC HISTOLOGICAL TYPES: COMPARISON OF IN VIVO TO IN VITRO DATA. *J Radrorron Oncol Biol Phys* 1986;12:617–24.
- [116] Nash JC, Dalrymple G V, Moss AJ, Baker ML. Initial studies with a line of radioresistant rat tumor cells. *Radiat Res* 1974;60:280–91.
- [117] J. Hall E, J. Giaccia A. Eric J. Hall and Amato J. Giaccia, Editors, *Radiobiology for the Radiologist*, 6th Edition. *Int J Radiat Oncol* 2006;66:627–627. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.027>.
- [118] Harting C, Peschke P, Borkenstein K, Karger CP. Single-cell-based computer simulation of the oxygen-dependent tumour response to irradiation. *Phys Med Biol* 2007;52:4775–89. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/16/005>.

- [119] Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-Induced Angiogenesis: Good and Evil. *Genes and Cancer* 2011;2:1117–33. <https://doi.org/10.1177/1947601911423654>.
- [120] Hatt M, Cheze Le Rest C, Descourt P, Dekker A, De Ruyscher D, Oellers M, et al. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications.*: Au. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.018>.
- [121] Halt M, Le Rest CC, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:881–93. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2012036>.
- [122] Hasse K, O'Connell D, Min Y, Neylon J, Low DA, Santhanam A. Estimation and validation of patient-specific high-resolution lung elasticity derived from 4DCT. *Med Phys* 2018;45:666–77. <https://doi.org/10.1002/mp.12697>.
- [123] Tariq I, Humbert-Vidan L, Chen T, South CP, Ezhil V, Kirkby NF, et al. Mathematical modelling of tumour volume dynamics in response to stereotactic ablative radiotherapy for non-small cell lung cancer n.d.;60:3695.
- [124] Tariq I, Chen T, Kirkby NF, Jena R. Modelling and Bayesian adaptive prediction of individual patients' tumour volume change during radiotherapy n.d.;61:2145.
- [125] Stapleton S, Jaffray D, Milosevic M. Radiation effects on the tumor microenvironment: Implications for nanomedicine delivery ☆. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;109:119–30. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.021>.
- [126] Zangoeei MH, Habibi J. Hybrid multiscale modeling and prediction of cancer cell behavior. *PLoS ONE* 12(8) 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183810>.
- [127] Dhani N, Fyles A, Hedley D, Milosevic M. The clinical significance of hypoxia in human cancers. *Semin Nucl Med* 2015;45:110–21. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2014.11.002>.
- [128] Sato J, Kitagawa Y, Watanabe S, Asaka T, Ohga N, Hirata K, et al. 18F-Fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO-PET) may reflect hypoxia and cell proliferation activity in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:261–70. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.506>.
- [129] GJA Peeters S, Zegers CM, Lieuwes NG, van Elmpt W, Eriksson J, AMS van Dongen G, et al. A Comparative Study of the Hypoxia PET Tracers [18F]HX4, [18F]FAZA, and [18F]FMISO in a Preclinical Tumor Model. *Radiat Oncol Biol* 2015;91:351–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.09.045>.
- [130] Lyng H, Tanum G, Evensen JF, Rofstad EK. Changes in Oxygen Tension During Radiotherapy of Head and Neck Tumours. *Acta Oncol (Madr)* 1999;38:1037–42.
- [131] Dupré A, Malik HZ. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:566–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.209>.
- [132] Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, Lyden D, Rafii S, Haimovitz-Friedman A, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science (80-)* 2003;300:1155–9. <https://doi.org/10.1126/science.1082504>.

- [133] Peitzsch C, Kurth I, Ebert N, Dubrovskaja A, Baumann M. Cancer stem cells in radiation response: current views and future perspectives in radiation oncology. *Int J Radiat Biol* 2019;95:900–11. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589023>.
- [134] Lambin P, Van Stiphout RGPM, Starmans MHW, Rios-Velazquez E, Nalbantov G, Aerts HJWL, et al. Predicting outcomes in radiation oncology-multifactorial decision support systems. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;10:27–40. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.196>.
- [135] Mali SB. Adaptive Radiotherapy for Head Neck Cancer. *J Maxillofac Oral Surg* 2016;15:549–54. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0881-y>.
- [136] Hunt A, Hansen VN, Oelfke U, Nill S, Hafeez S. Adaptive Radiotherapy Enabled by MRI Guidance. *Clin Oncol* 2018;30:711–9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.08.001>.
- [137] Belshaw L, Agnew CE, Irvine DM, Rooney KP, McGarry CK. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer reduces the requirement for rescans during treatment due to spinal cord dose. *Radiat Oncol* 2019;14. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1400-3>.
- [138] Belfatto A, White DA, Zhang Z, Zhang Z, Cerveri P, Baroni G, et al. Mathematical modeling of tumor response to radiation: Radio-sensitivity correlation with BOLD, TOLD, $\Delta r1$ and $\Delta r2^*$ investigated in large Dunning R3327-AT1 rat prostate tumors. *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, vol. 2015- Novem, 2015, p. 3266–9. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319089>.
- [139] Lind BK, Persson LM, Edgren MR, Hedlöf I, Brahme A. Repairable–Conditionally Repairable Damage Model Based on Dual Poisson Processes. *Radiat Res* 2003;160:366–75. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)160\[0366:rrdmbo\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)160[0366:rrdmbo]2.0.co;2).
- [140] Fakir H, Hlatky L, Li H, Sachs R. Repopulation of interacting tumor cells during fractionated radiotherapy: Stochastic modeling of the tumor control probability. *Med Phys* 2013;40:1–8. <https://doi.org/10.1118/1.4829495>.
- [141] Yang J, Yue JB, Liu J, Yu JM. Repopulation of tumor cells during fractionated radiotherapy and detection methods (review). *Oncol Lett* 2014;7:1755–60. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.1990>.
- [142] Badri H, Watanabe Y, Leder K. Optimal radiotherapy dose schedules under parametric uncertainty. *Phys Med Biol* 2016;61:338–64. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/1/338>.
- [143] Saberian F, Ghate A, Kim M. Optimal fractionation in radiotherapy with multiple normal tissues. *Math Med Biol* 2016;33:211–52. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqv015>.
- [144] Grogan JA, Markelc B, Connor AJ, Muschel RJ, Pitt-Francis JM, Maini PK, et al. Predicting the Influence of Microvascular Structure On Tumor Response to Radiotherapy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2017;64:504–11. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2606563>.
- [145] Harting C, Peschke P, Borkenstein K, Karger CP. Single-cell-based computer simulation of the oxygen-dependent tumour response to irradiation. *Phys Med Biol* 2007;52:4775–89. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/16/005>.
- [146] Kempf H, Bleicher M, Meyer-Hermann M. Spatio-Temporal Dynamics of Hypoxia during Radiotherapy. *PLoS One* 2015;10:e0133357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133357>.
- [147] Jeho J, Jung HO, Jan-Jakob S, Jose B, Jeffrey DB, Andrew NF, et al. Modeling the Cellular

- Response of Lung Cancer to Radiation Therapy for a Broad Range of Fractionation Schedules. *Clin Cancer Res* 2018;176:139–48. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- [148] Petersson K, Adrian G, Butterworth K, McMahon SJ. A Quantitative Analysis of the Role of Oxygen Tension in FLASH Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.02.634>.
- [149] Gago-Arias A, Aguiar P, Espinoza I, Sánchez-Nieto B, Pardo-Montero J. Modelling radiation-induced cell death and tumour re-oxygenation: Local versus global and instant versus delayed cell death. *Phys Med Biol* 2016;61:1204–16. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/3/1204>.
- [150] Dawson A, Hillen T. Derivation of the tumour control probability (TCP) from a cell cycle model. *Comput Math Methods Med* 2006;7:121–41. <https://doi.org/10.1080/10273660600968937>.
- [151] Apeke S, Gaubert L, BouSSION N, Lambin P, Visvikis D, Rodin V, et al. Multi-Scale Modelling and Oxygen Impact on Tumor Temporal Evolution: Application on Rectal Cancer during Radiotherapy n.d.;PP:1. <https://doi.org/10.1109/TMI.2017.2771379>.
- [152] Alfonso JCL, Berk L. Modeling the effect of intratumoral heterogeneity of radiosensitivity on tumor response over the course of fractionated radiation therapy. *Radiat Oncol* 2019;14:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1288-y>.
- [153] Hedman M, Bjrk-Eriksson T, Mercke C, West C, Hesselius P, Brodin O. Comparison of predicted and clinical response to radiotherapy: A radiobiology modelling study. *Acta Oncol (Madr)* 2009;48:584–90. <https://doi.org/10.1080/02841860802637757>.
- [154] Hedman M, Björk-Eriksson T, Brodin O, Toma-Dasu I. Predictive value of modelled tumour control probability based on individual measurements of in vitro radiosensitivity and potential doubling time. *Br J Radiol* 2013;86. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130015>.
- [155] Farayola MF, Shafie S, Siam FM, Khan I. Mathematical modeling of radiotherapy cancer treatment using Caputo fractional derivative. *Comput Methods Programs Biomed* 2020;188:105306. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105306>.
- [156] Zaider M, Wuu CS, Minerbo GN. The Combined Effects of Sublethal Damage Repair, Cellular Repopulation and Redistribution in the Mitotic Cycle. I. Survival Probabilities after Exposure to Radiation. *Radiat Res* 1996;145:457. <https://doi.org/10.2307/3579067>.
- [157] Betts HM, O'Connor RA, Christian JA, Vinayakamoorthy V, Foweraker K, Pascoe AC, et al. Hypoxia imaging with [18 F]HX4 PET in squamous cell head and neck cancers: A pilot study for integration into treatment planning. *Nucl Med Commun* 2019;40:73–8. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000933>.
- [158] Peeters SGJA, Zegers CML, Biemans R, Liewes NG, Van Stiphout RGPM, Yaromina A, et al. TH-302 in combination with radiotherapy enhances the therapeutic outcome and is associated with pretreatment [18F]HX4 hypoxia PET imaging. *Clin Cancer Res* 2015;21:2984–92. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0018>.
- [159] Schulz A, Meyer F, Dubrovskaja A, Borgmann K. Cancer stem cells and radioresistance: DNA repair and beyond. *Cancers (Basel)* 2019;11:13–5. <https://doi.org/10.3390/cancers11060862>.
- [160] Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The tumor radiobiology of SRS and SBRT: Are more than the 5 Rs involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:254–62.

- <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.022>.
- [161] Branzei D, Foiani M. Regulation of DNA repair throughout the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:297–308. <https://doi.org/10.1038/nrm2351>.
- [162] Liu Y, Chen X, Hu Q, Huang J, Ling C. Resistance to radiotherapy in lung cancer. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:7628–42.
- [163] Withers HR. The Four R's of Radiotherapy. vol. 5. ACADEMIC PRESS, INC.; 1975. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-035405-4.50012-8>.
- [164] Han W, Yu KN. Response of cells to ionizing radiation. *Adv Biomed Sci Eng* 2009;204–62. <https://doi.org/10.2174/978160805040610901010204>.
- [165] Naderi S, Hunton IC, Wang JYJ. Radiation dose-dependent maintenance of G(2) arrest requires retinoblastoma protein. *Cell Cycle* 2002;1:192–9. <https://doi.org/10.4161/cc.1.3.125>.
- [166] Lonati L, Barbieri S, Guardamagna I, Ottolenghi A, Baiocco G. Radiation-induced cell cycle perturbations: a computational tool validated with flow-cytometry data. *Sci Rep* 2021;11:1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79934-3>.
- [167] Brown JM. The Hypoxic Cell : A Target for Selective Cancer Therapy — Eighteenth Bruce F . Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1999;59:5863–70.
- [168] Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 2005;77:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.06.038>.
- [169] Lewin TD, Maini PK, Moros EG, Enderling H, Byrne HM. The Evolution of Tumour Composition During Fractionated Radiotherapy: Implications for Outcome. *Bull Math Biol* 2018;80:1207–35. <https://doi.org/10.1007/s11538-018-0391-9>.
- [170] Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539–49. <https://doi.org/10.1038/bjc.1955.55>.
- [171] Crokart N, Jordan BF, Baudalet C, Ansiaux R, Sonveaux P, Grégoire V, et al. Early reoxygenation in tumors after irradiation: Determining factors and consequences for radiotherapy regimens using daily multiple fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:901–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.038>.
- [172] Steel GG, Mcmillan TJ, Peacock JH. The 5rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol* 1989;56:1045–8. <https://doi.org/10.1080/09553008914552491>.
- [173] Suwinski R, Wzietek I, Tarnawski R, Namysl-Kaletka A, Kryj M, Chmielarz A, et al. Moderately Low Alpha/Beta Ratio for Rectal Cancer May Best Explain the Outcome of Three Fractionation Schedules of Preoperative Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:793–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.03.046>.
- [174] Dirscherl T, Rickhey M, Bogner L. Feasibility of TCP-based dose painting by numbers applied to a prostate case with 18F-Choline PET imaging. *Z Med Phys* 2012;22:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2011.09.006>.

- [175] Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, West C, Williams KJ, Harris AL, et al. Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer* 2015;112:238–50. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.610>.
- [176] Boustani J, Grapin M, Laurent PA, Apetoh L, Mirjole C. The 6th R of radiobiology: Reactivation of anti-tumor immune response. *Cancers (Basel)* 2019;11:1–16. <https://doi.org/10.3390/cancers11060860>.
- [177] Citrin DE. Recent Developments in Radiotherapy. *N Engl J Med* 2017;377:1065–75. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608986>.
- [178] Mitchell G. The rationale for fractionation in radiotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 2013;17:412–7. <https://doi.org/10.1188/13.CJON.412-417>.
- [179] Fletcher GH. Regaud lecture perspectives on the history of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1988;12:253–71.
- [180] Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231–41. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(92\)90242-M](https://doi.org/10.1016/0167-8140(92)90242-M).
- [181] Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69121-6).
- [182] Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221–37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30458-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30458-8).
- [183] Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Reith JD, Ward JR, Copeland EM. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: Experience with hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:620–6. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02669-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02669-4).
- [184] Palta M, Morris CG, Grobmyer SR, Copeland EM, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: Long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 2010;116:1872–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.24995>.
- [185] Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiotherapy alone for clinical stage I nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol* 1997;38:521–5. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00098-9).
- [186] Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70699-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70699-4).
- [187] Sanganalmath P, Lester JE, Bradshaw AG, Das T, Esler C, Roy AEF, et al. Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (CHART) for Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): 7 Years' Experience From Nine UK Centres. *Clin Oncol* 2018;30:144–50. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.12.019>.
- [188] Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with

- six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14361-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14361-9).
- [189] Chaikh A, Thariat J, Thureau S, Tessonier T, Kammerer E, Fontbonne C, et al. Construction of radiobiological models as TCP (tumor control probability) and NTCP (normal tissue complication probability): from dose to clinical effects prediction. *Cancer/Radiotherapie* 2020;24:247–57. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.12.004>.
- [190] Brooks S, Glynne-Jones R, Novell R, Harrison M, Brown K, Makris A. Short course continuous, hyperfractionated, accelerated radiation therapy (CHART) as preoperative treatment for rectal cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2006;45:1079–85. <https://doi.org/10.1080/02841860600897900>.
- [191] Joiner MC, Lambin P, Malaise EP, Robson T, Arrand JE, Skov KA, et al. Hypersensitivity to very-low single radiation doses: Its relationship to the adaptive response and induced radioresistance. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen* 1996;358:171–83. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(96\)00118-2](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(96)00118-2).
- [192] Short SC, Kelly J, Mayes CR, Woodcock M, Joiner MC. Low-dose hypersensitivity after fractionated low-dose irradiation in vitro. *Int J Radiat Biol* 2001;77:655–64. <https://doi.org/10.1080/09553000110041326>.
- [193] Dionet C, Tchirkov A, Alard JP, Arnold J, Dhermain J, Rapp M, et al. Effects of low-dose neurons applied at reduced dose rate on human melanoma cells. *Radiat Res* 2000;154:406–11. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)154\[0406:EOLDNA\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)154[0406:EOLDNA]2.0.CO;2).
- [194] Böhrnsen G, Weber KJ, Scholz M. Measurement of biological effects of high-energy carbon ions at low doses using a semi-automated cell detection system. *Int J Radiat Biol* 2002;78:259–66. <https://doi.org/10.1080/09553000110110293>.
- [195] Ritter M. Rationale, Conduct, and Outcome Using Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:249–56. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2008.04.007>.
- [196] Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1093–104. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00132-9](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00132-9).
- [197] Fowler J, King CR. Don't Squeeze Hypofractionated Schedules into Too-Short Overall Times. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:323–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.022>.
- [198] Bando M, Tsunoyama Y, Suzuki K, Toki H. WAM to SeeSaw model for cancer therapy—overcoming LQM difficulties —. *Int J Radiat Biol* 2021;97:228–39. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1854487>.
- [199] Manabe Y, Ichikawa K, Bando M. A mathematical model for estimating biological damage caused by radiation. *J Phys Soc Japan* 2012;81:1–6. <https://doi.org/10.1143/JPSJ.81.104004>.
- [200] Bando M, Kinugawa T, Manabe Y, Masugi M, Nakajima H, Suzuki K, et al. Study of mutation from DNA to biological evolution. *Int J Radiat Biol* 2019;95:1390–403. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1606957>.
- [201] Eling L, Bouchet A, Nemoz C, Djonov V, Balosso J, Laissue J, et al. Ultra high dose rate Synchrotron Microbeam Radiation Therapy. Preclinical evidence in view of a clinical transfer.

- Radiother Oncol 2019;139:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.030>.
- [202] Schneider T, Fernandez-Palomo C, Bertho A, Fazzari J, Iturri L, Martin OA, et al. Combining FLASH and spatially fractionated radiation therapy: The best of both worlds. Radiother Oncol 2022;175:169–77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.08.004>.

Titre : Simulation de processus radiobiologiques basés sur l'imagerie pour l'évaluation de schémas thérapeutiques individualisés en radiothérapie.

Mots clés : Radiothérapie, 5 Rs de radiobiologie, Simulation, Images PET, schémas de fractionnement de radiothérapie.

Résumé : La radiothérapie est l'un des principaux traitements du cancer. Malgré son utilisation intensive en pratique clinique, son efficacité dépend de plusieurs facteurs. Plusieurs études ont montré que la réponse tumorale à la radiothérapie diffère d'un patient à l'autre. En effet, la réponse de la tumeur est influencée par plusieurs facteurs comme l'hypoxie et des multiples interactions entre le microenvironnement tumoral et les cellules saines. Cinq concepts biologiques majeurs appelés les « 5 Rs » qui résument ces interactions ont vu le jour. Ces concepts incluent la réoxygénation, la réparation cellulaire, la redistribution cellulaire dans le cycle, la radiosensibilité intrinsèque et la repopulation tumorale. La stratégie de traitement optimale doit tenir compte de ces « 5 Rs ».

Dans cette étude, nous avons proposé dans un premier temps une approche de modélisation d'oxygénation qui peut être considérée comme un processus d'optimisation de traitement en absence de données concernant l'oxygène. Nous avons utilisé un modèle multi-échelle afin de prédire les effets de la radiothérapie sur la croissance tumorale en utilisant une base des images de tomographie par émission de positons (PET). Ensuite, nous avons inclus dans notre modèle les « 5 Rs » de la radiothérapie, afin de prédire les effets des rayonnements sur la croissance tumorale. Enfin, nous avons présenté une étude sur l'effet de différents types de fractionnement sur la réponse tumorale à la radiothérapie.

Title: Imaging-based simulation of radiobiological processes for the evaluation of individualized radiotherapy treatment regimens

Keywords: Radiotherapy, 5 Rs of radiobiology, Simulation, PET Images, radiotherapy fractionation schemes.

Abstract : Radiotherapy is one of the principal cancer treatments. Despite its intensive use in clinical practice, its effectiveness depends on several factors. Several studies showed that the tumor response to radiotherapy differ from one patient to another. The response of tumor is influenced by several factors like hypoxia and multiple interactions between the tumor microenvironment and healthy cells. Five major biologic concepts called "5 Rs" resume these interactions. These concepts include reoxygenation, DNA damage-repair, cell cycle redistribution, cellular radiosensitivity and cellular repopulation.

The optimal treatment strategy must consider these "5 Rs". In this study, we proposed as a first an approach to oxygenation modeling that can be considered as an optimization process in the absence of data concerning oxygen. We used a multi-scale model to predict the effects of radiotherapy on tumor growth based on information extracted from positron-emission tomography (PET) images. Then, we included to our model the "5 Rs" of radiotherapy, to predict the effects of radiation on tumor growth. Finally, we presented a study of the effect of different types of fractionations on tumor response to radiotherapy.