

The logo for IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire) features the letters 'IRSN' in a bold, sans-serif font. The 'I', 'R', and 'S' are red, while the 'N' is blue. The letters are closely spaced and have a slight shadow effect.

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Complications des tissus sains après radiothérapie : perspectives en radiobiologie et radiopathologie face à l'évolution des pratiques.

Fabien Milliat ¹, Eric Deutsch ².

¹ Laboratoire de Recherche en Radiobiologie et Radiopathologie,
IRSN, Fontenay-aux-Roses.

² Département de Radiothérapie et U1030 Inserm, Radiothérapie Moléculaire,
Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif.



MAI 2015

Quelques faits et Chiffres

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA RADIOTHÉRAPIE

Situation fin 2013
et évolution depuis 2009

√ ↗ nombre d'accélérateurs (+11 % depuis 2009) : 479 appareils de traitements de radiothérapie externe sur les 172 centres de radiothérapie

√ 80 % des accélérateurs en place ont moins de 10 ans d'ancienneté

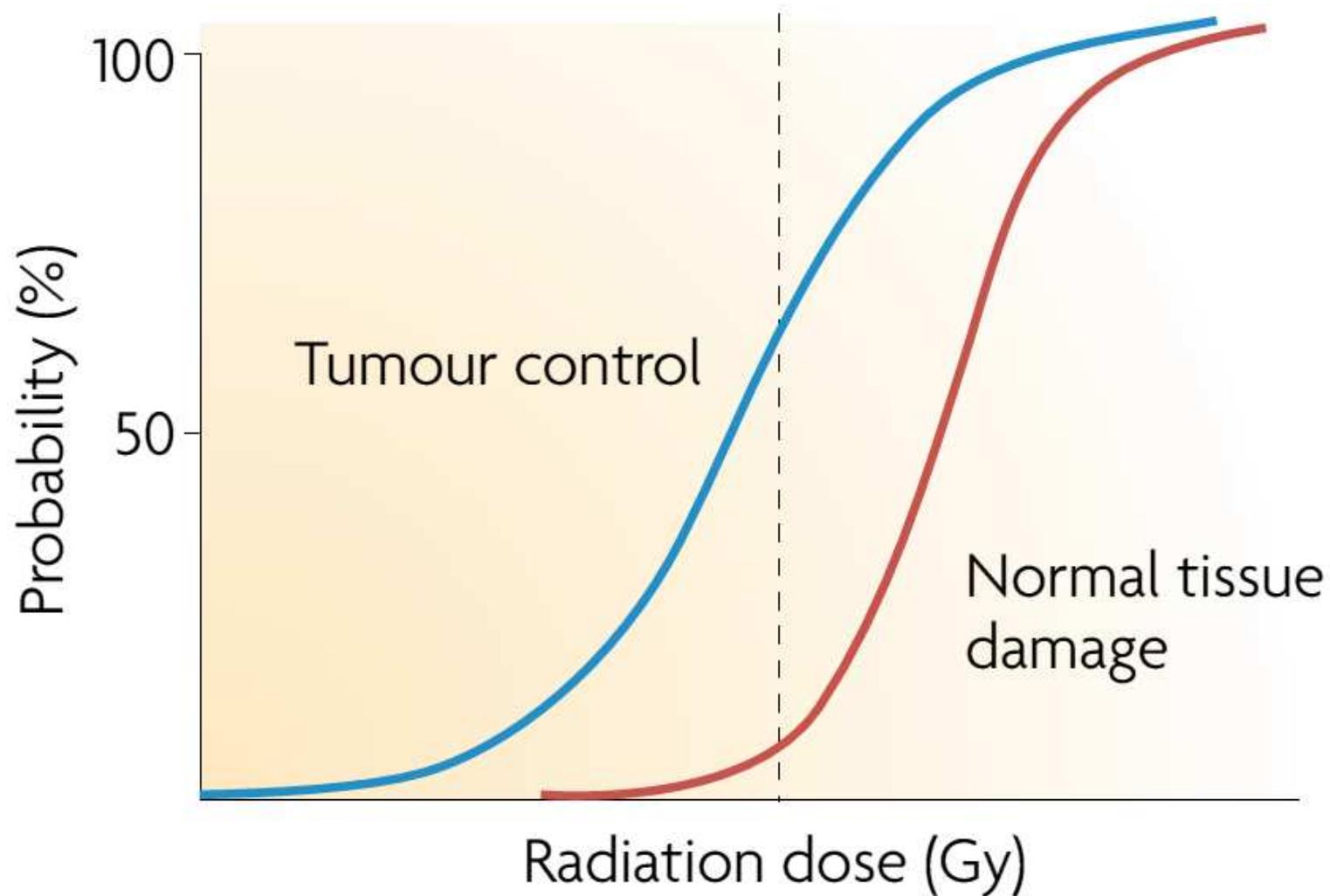
√ Depuis 2009, ↗ de l'activité globale des centres (1.8 % par an en nombre de patients et 1 % en nombre de séances)

≈190 000 patients en 2013 pour environ 4 millions de séances .

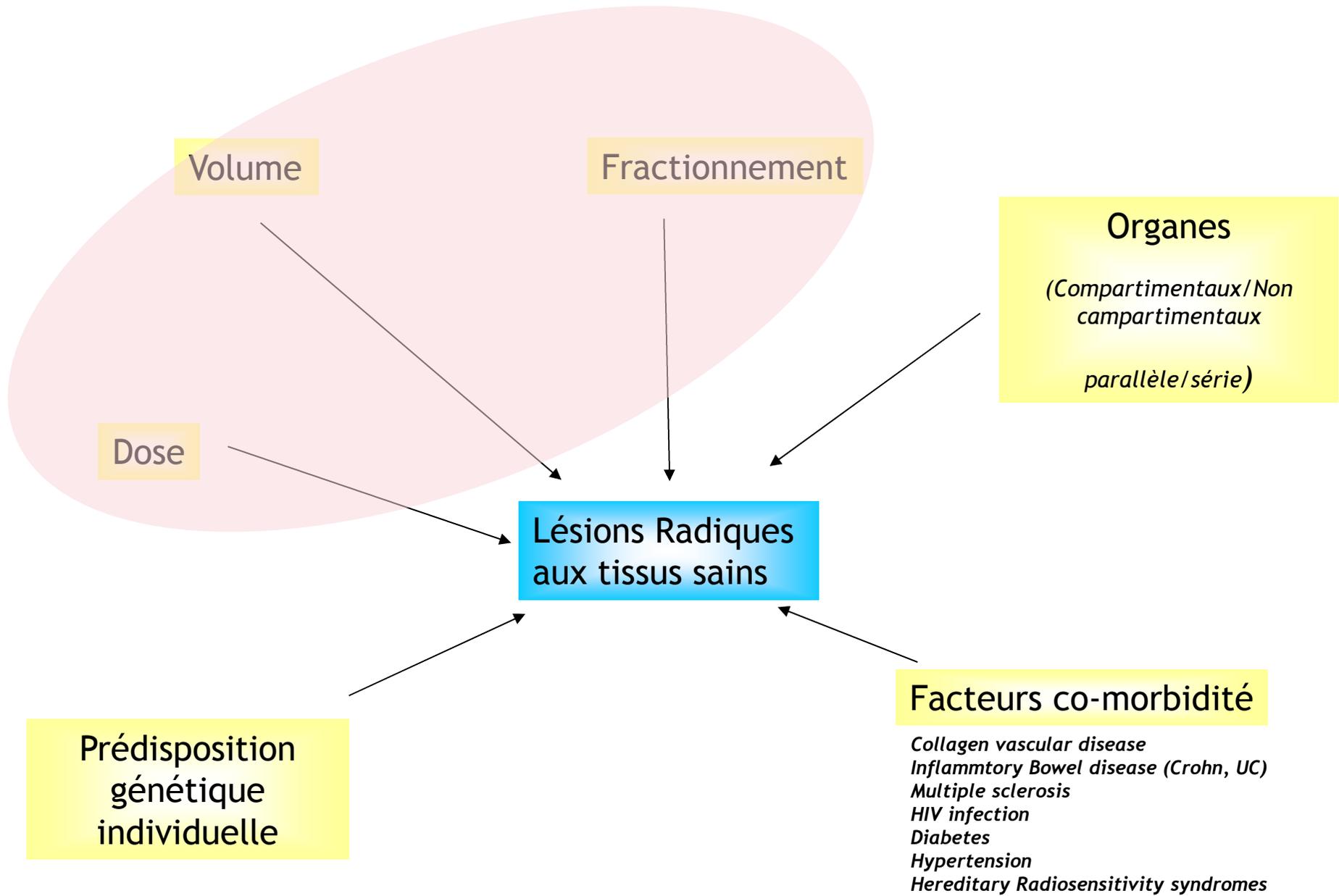
- Les techniques de traitement évoluent ; de plus en plus de centres pratiquent la RCMI (prostate, VADS, canal anal et col utérin).

- Les techniques de radiothérapie stéréotaxique progressent (+10 % depuis 2009) pour des indications intra ou extra-crâniennes.





NATURE REVIEWS | **CANCER** Barnett GC *et al* 2009



Les Techniques de radiothérapie sont en évolution constante

Radiothérapie Conformationnelle 3D (3D-CRT) , technique de référence (\approx 75% des traitements)

Collimateurs multi-lames

Imagerie en 3D

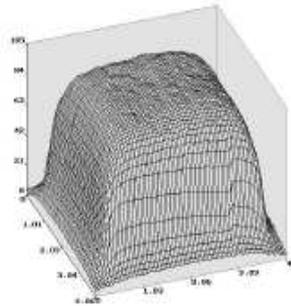
Dosimétrie 3D : HDV (Histogramme Dose/Volume)

■ Evolution des techniques

- RT avec modulation d'intensité RCMI (IMRT)
- RCMI rotationnelle (tomothérapie - VMAT)
- RT guidée par l'image (IGRT)
- Gestion du mouvement (gating - tracking)
- RT guidée par la biologie (BGRT), Imagerie fonctionnelle
- Radiothérapie en conditions stéréotaxiques

Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité RCMI (IMRT)

Collimateur multilames

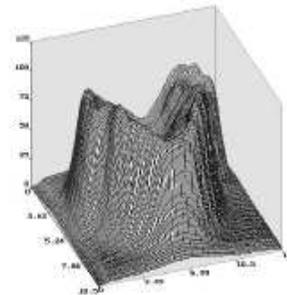


Faisceau non modulé

Mouvement des lames pendant l'irradiation

Débit maximal : 6 Gy/min

5 à 7 faisceaux
statiques

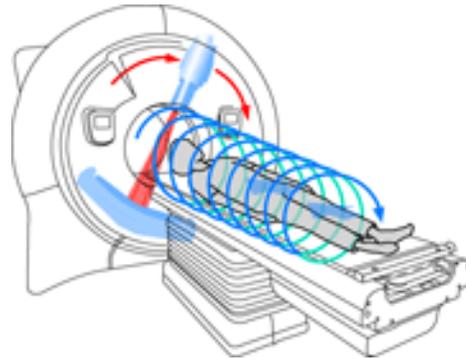


Faisceau modulé

- ✓ Haute conformité de la distribution de dose au volume cible (volumes concaves et complexes)
- ✓ Gradients de dose élevés
- ✓ Meilleure protection des organes à risque
- ✓ Possibilité d'escalade de dose, *Boost* intégré

RCMI rotationnelle

Tomothérapie



Arc Thérapie Volumique

RCMI guidé par imagerie combinant un système d'imagerie par scanner à un appareil de radiothérapie

Appareil dédié :

Débit de dose : 8-9 Gy/min

Faisceau en éventail

Faisceau modulé en intensité

Rotation continue du bras

Translation continue de la table

- ✓ Meilleure conformité de la distribution de dose
- ✓ L'imagerie permet de contrôler les doses délivrées avant chaque séance.
- ✓ Possibilité de traiter plusieurs volumes cibles ou des volumes étendus
- ✓ Le traitement peut être réadapté sur mesure conformément aux changements anatomiques

Un appareil généraliste par un ou plusieurs arcs d'irradiation au cours desquels varient :

L'angle et la vitesse de rotation du bras

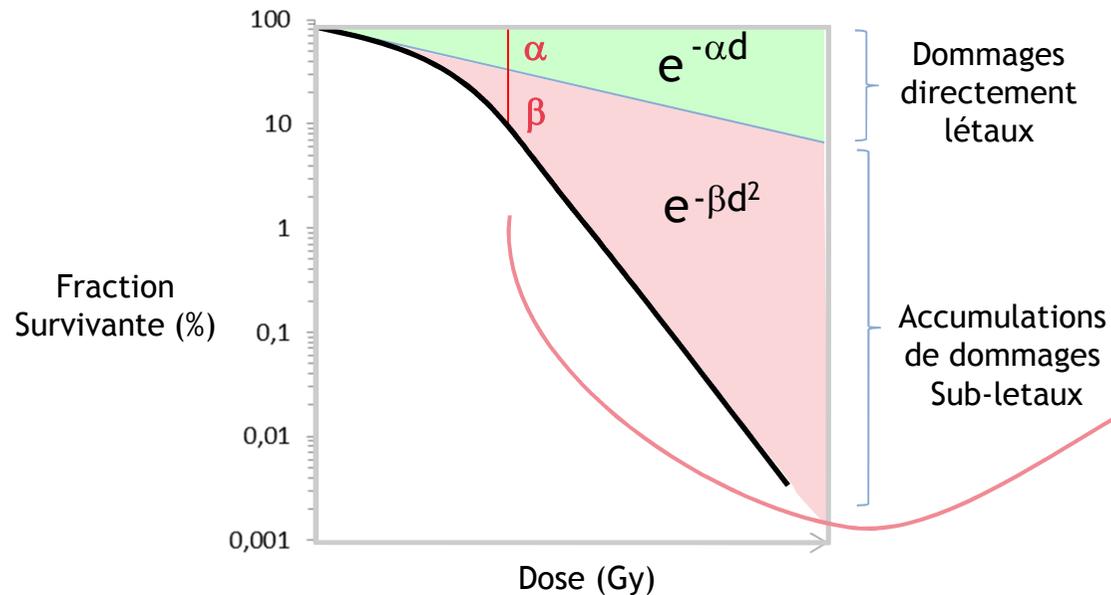
La vitesse de déplacement des lames

La rotation du collimateur

Le débit de dose

- ✓ Meilleure conformité de la distribution de dose
- ✓ Gain de temps
Débits très élevés (jusqu'à 24 Gy/min) car retrait du filtre égalisateur (faisceaux FFF: *flattening filter free*)

Modélisation de courbe de survie cellulaire



Le modèle linéaire quadratique

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

Rapport α/β

« dose pour laquelle la mort cellulaire liée à la composante linéaire est égale à la mort cellulaire liée à la composante quadratique »

Effet fractionnement:

- Majeur si α/β bas
- Mineur si α/β élevé

SF2Gy, D37%, BED « Biologically Equivalent Dose »...

Tumeurs prostate et du sein ont de rapports α/β « bas » et seraient donc sensible à des fractions de doses plus importantes

Hypo-fractionnement

Les fortes doses par fraction favorise les lésions tardives aux tissus sains

3 essais cliniques de phase 3 d'hypofractionnement modéré (3 à 3,4 Gy /fraction)

Allemagne : HYPRO ; 820 patients :	78 Gy en 39 fractions , 2 Gy/fraction 64,6 Gy en 19 fractions, 3,4Gy/fraction
Angleterre : CHHiP ; 3200 patients	74 Gy en 37, 2 Gy/fraction 60 Gy en 20 , 3 Gy/fraction 57 Gy en 19, 3 Gy/fraction
Canada : ISRCTN ; 1204 patients	78 Gy en 39 2 Gy/fractions 60 Gy en 20 3 Gy/fraction

www.thelancet.com/oncology Vol 16 March 2015

« acute gastrointestinal toxicity was increased with hypofractionation (42.0% [95% CI 37.2-46.9] of patients in the hypofractionation group had grade =2 adverse events vs 31.2% [26.6-35.8] in the standard fractionation group, difference 10.8%, 90% CI 5.25-16.43; p=0.0015) although were similar 3 months after treatment”

Exemple de la prostate

Hypo-fractionnement sévère

Kim et al , IJROBP Juin 2014

$$BED = nd(1+d/(\alpha/\beta))$$

Rectum : $\alpha/\beta = 5$
5 fractions
24 Gy : BED 47 Gy
39 Gy : BED 100 Gy
50 Gy : BED 150 Gy

Prostate : $\alpha/\beta = 3,5$
5 fractions
BED 56 Gy
BED 92 Gy
BED 120 Gy

Prostate : $\alpha/\beta = 1,5$
5 fractions
BED 100 Gy
BED 241 Gy
BED 383 Gy

6/91 patients Grade 3 -4
(5 colostomies)
50 Gy > 3cm³

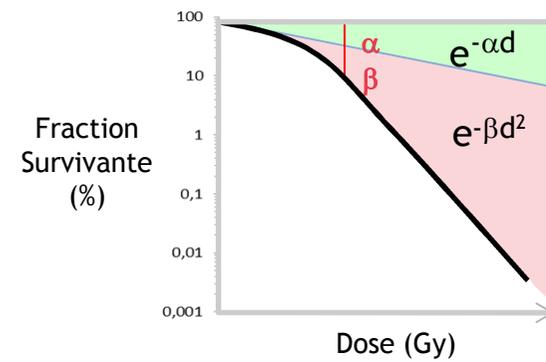


Plan Cancer 2014-2019 : « qualité de vie »

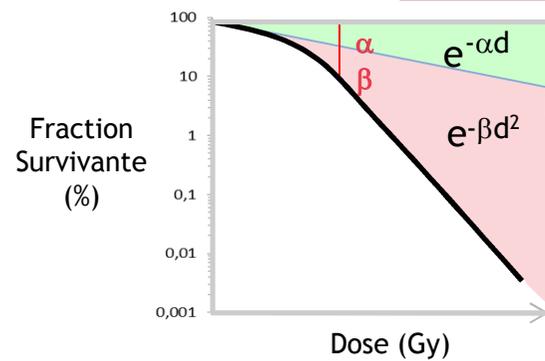
Constat

Radiothérapie années 2000 et +

Radiobiologie (1980 et +)



Perspectives en Radiobiologie et Radiopathologie



Implémenter les modèles par des nouvelles mesures biologiques « EBR multiparamétriques »

Faire évoluer la vision « déplétion par mort radio-induite d'un compartiment cible » vers la Radiobiologie Intégrative

Biologie
des
systèmes

Modèles
pré-cliniques
adaptés

Approche Holistique visant à comprendre dans sa globalité les comportements des réseaux moléculaires, et en particulier leurs aspects dynamiques (O Guipaud SFRP 2015)

Agnès François L3R (IRSN)

Questions en radiobiologie

Quels sont les effets tardifs potentiels de très fortes doses délivrées sur des petits volumes de tissus sains ?

Quels sont en particulier les risques pour les organes organisés en série ? En parallèle ?

Quels sont les effets biologiques des fortes doses par fraction ?

Quels sont les effets biologiques des forts débits de dose ?

Quelle est la pertinence du modèle LQ pour les fortes doses/fraction ($> 6\text{Gy}$?)

Quels sont les nouvelles contraintes doses/volumes de tolérance pour les tissus sains avec les nouvelles pratiques ?

Nouvelles pratiques (stéréotaxie) et combinaison avec les nouvelles drogues ?

Risques stochastiques (cancer) avec les nouvelles techniques ?

...



Merci de votre attention

Eric Deutsch, Chef du Département de Radiothérapie
Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif.

Sylvie Derreumaux

Unité d'Expertise en radioprotection Médicale
Service d'Etudes et d'expertise en Radioprotection (SER), IRSN

Les membres du Laboratoire de Recherche
en Radiobiologie et Radiopathologie



Central-Airway Necrosis after Stereotactic Body-Radiation Therapy

N ENGL J MED 366:24 NEJM.ORG JUNE 14, 2012

A 61-year-old woman

two primary non- small-cell lung cancers:

a central tumor measuring 1.4 cm in diameter

a peripheral tumor measuring 2.4 cm in diameter

50 Gy (five fractions),

Acute toxicity was not observed, and the patient had an excellent radiographic response.

+ 8 months after treatment :surveillance scan (PET-CT)

extensive area of necrosis in the proximal right airway in the tissue within the radiated area.

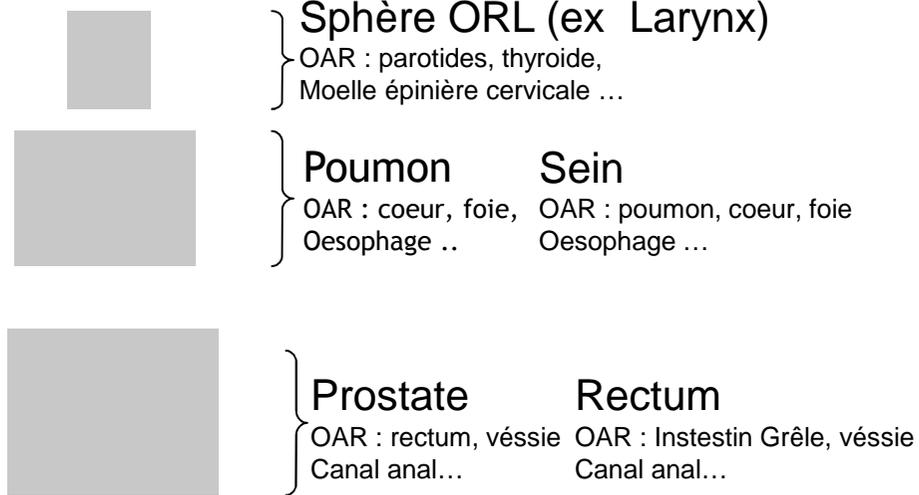
the patient died 11 months after her original presentation.

This report of fatal central-airway necrosis in a patient treated with SBRT underscores the importance of long-term follow-up of patients with central tumors.

Organes à Risque et Dose de Tolérance



Contraintes de dose



Le **cœur** est un OAR des RT des cancers :
 sein
 lymphome
 poumon
 œsophage
 Estomac
 thymome

Le **rectum** est un OAR des RT des cancers :
 Prostate
 Col utérin
 endomètre
 Vessie
 ...

Tableau III – Tableau regroupant les doses de tolérance (HDV, dose maximale, dose moyenne) ayant fait l'objet d'un consensus fort ou relatif en 2007.

Ces niveaux de dose peuvent éventuellement être dépassés sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de celui-ci. Ces dépassements sont notamment possibles lorsqu'ils concernent des organes à risque dont les lésions radiques n'ont pas de conséquences vitales.

Organe sain (organe à risque)	Dose de tolérance
Parotide controlatérale	V26 ≤ 50% Dose moyenne < 30 Gy
Tronc cérébral	Dose maximale de 50 Gy
Articulation temporo-mandibulaire, notamment controlatérale	Dose maximale de 65 Gy
Moelle épinière	Dose maximale de 45 Gy
Larynx	Dose maximale de 20 Gy
Chiasma	Dose maximale de 54 Gy
Conduit auditif, oreille moyenne et interne	Dose maximale de 50-55 Gy
Œil	Dose moyenne < 35 Gy
Poumon sain	V20 ≤ 35 % V30 ≤ 20 %
Plexus brachial	Dose maximale de 55 Gy
Œsophage	Dose maximale de 40 Gy sur une hauteur de 15 cm
Foie	V30 ≤ 50% Dose <26 Gy dans le foie total
Cœur	Dose maximale de 35 Gy dans l'ensemble du cœur
Rein	Dose maximale de 20 Gy dans un volume cumulé équivalent à un rein entier fonctionnellement normal
Intestin grêle	Dose maximale de 50 Gy Dose maximale de 40 Gy sur un grand volume
Estomac, duodénum	Dose maximale de 45 Gy Dose maximale de 54 Gy dans un petit volume
Vessie	V60 ≤ 50% V70 ≤ 25%.
Cols, têtes fémorales, grand trochanter	V 50 ≤ 10 %.
Rectum (paroi rectale)	V60 ≤ 50 %. V70 ≤ 25 % V74 ≤ 5 %

Vx ≤ Y %, Dose x Gy ne doit pas être délivrée dans plus d'Y % du Volume de l'OAR

Source : Guide des procédures de radiothérapie externe 2007, Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 143-413