Tutoriale T3

Effets secondaires de la radiothérapie sur les tissus sains

Nouvelles techniques
Nouveaux risques
Nouvelle recherche ?

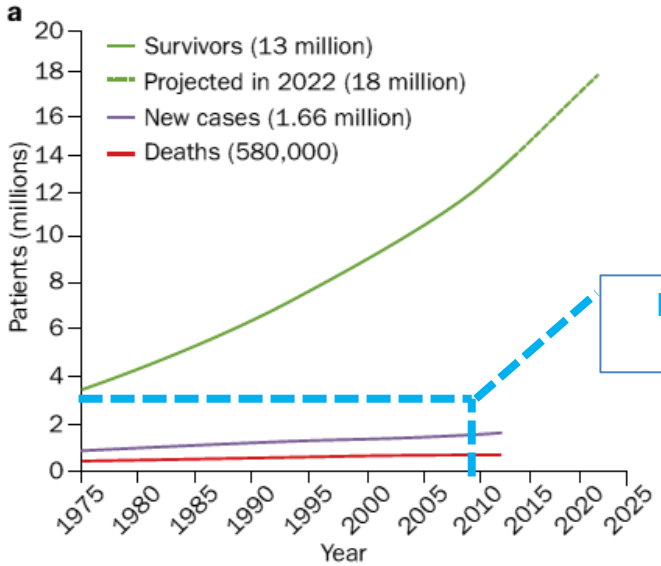
Fabien Milliat

***IRSN**, Laboratoire de Recherche en Radiobiologie et Radiopathologie*
Fontenay-aux-Roses, France

7 juin 2017, 11ème congrès national de la SFRP ***Lille***

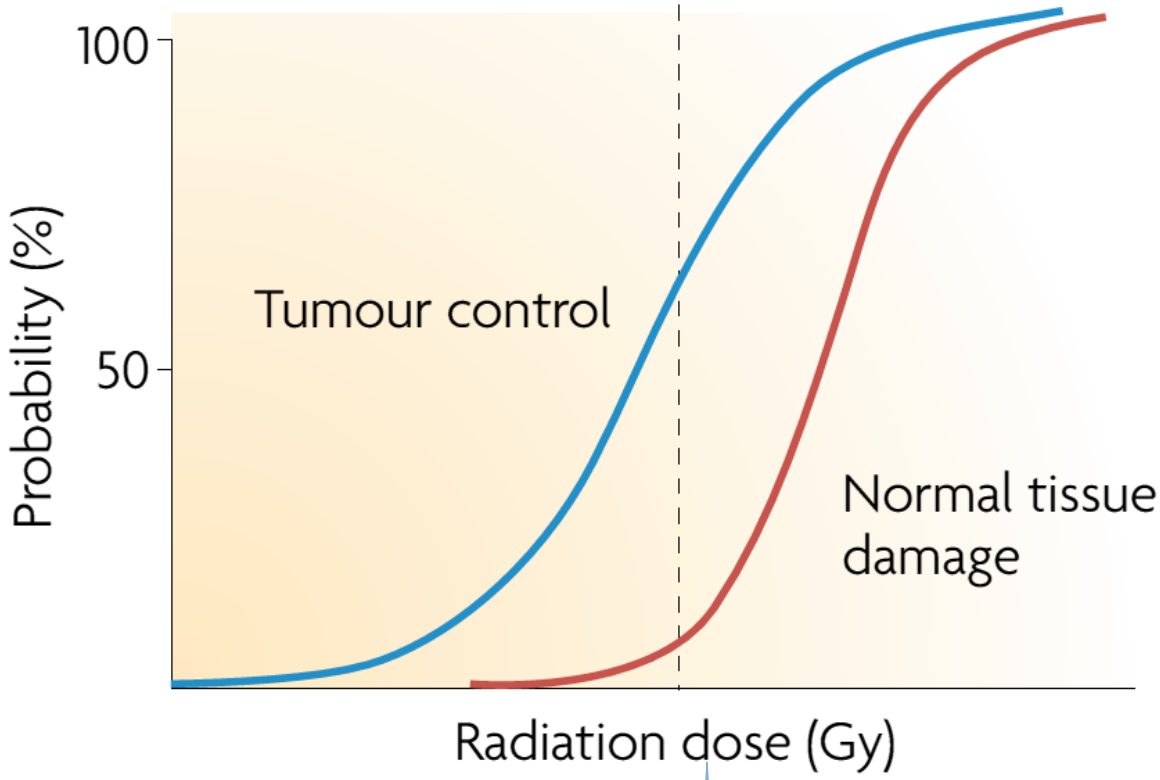
Survivants du cancer et qualité de vie

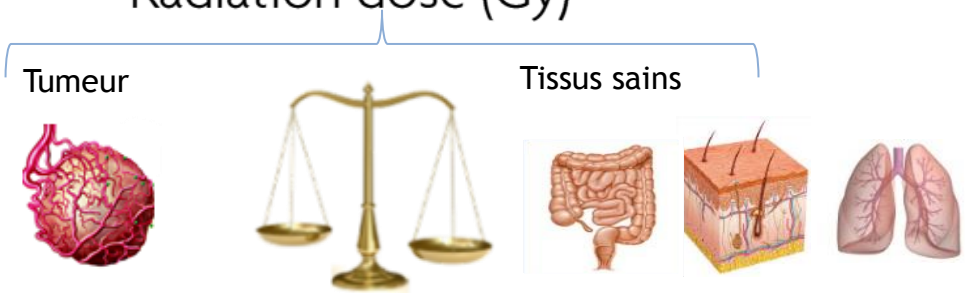
USA



En France 3 millions survivants en 2008 (Inca)
Projection à environ 6 millions en 2022

Hauer-Jensen et al 2014





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

IRSN

MAI 2015

ÉTAT DES LIEUX ET DES CONNAISSANCES

OBSERVATOIRE NATIONAL DE LA RADIOTHÉRAPIE

Situation fin 2013 et évolution depuis 2009

Société Française de Radiothérapie Oncologique SFRO

sfpm SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHYSIQUE MÉDICALE

SNRO

L'Assurance Maladie

asn AUTORITÉ DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

IRSN

Répartition des centres par statut et participation à l'Observatoire 2013

	Nombre de centres recensés en 2013	Nombre de centres participant à l'Observatoire 2014 (sur les données 2013)
Privé	**87**	**84**
Cabinet libéral	84	81
Établissement de santé privé	3	3
Public	**85**	**83**
CH[1]	36	35
CHU/CHR	22	21
CLCC	21	21
ESPIC[2] (hors CLCC)	6	6
Total	**172**	**167**

Évolution du nombre d'accélérateurs linéaires entre 2009 et 2013 (168 centres)

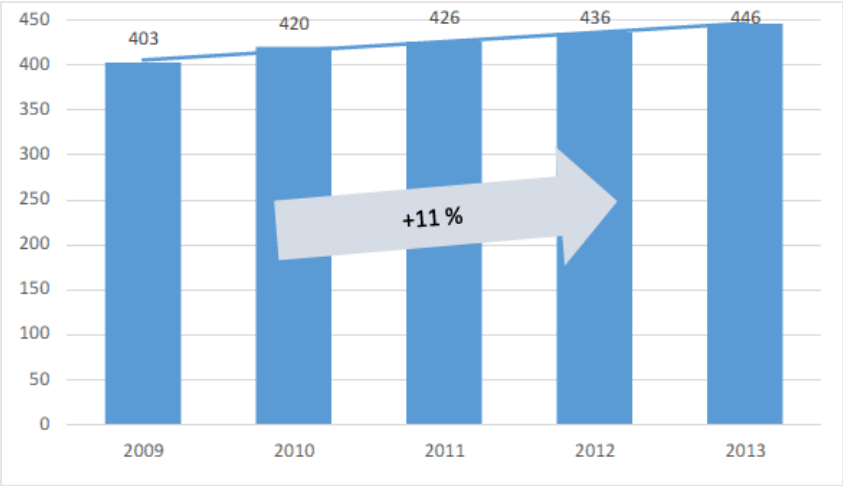
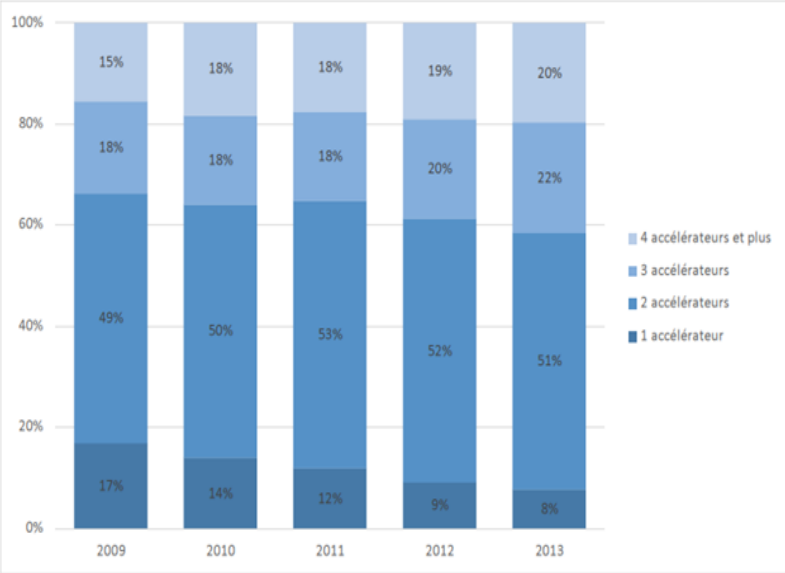


Figure 3 – Répartition des centres de radiothérapie d'après leur nombre d'accélérateurs linéaires (168 centres)



4.1.2 Ancienneté du parc d'accélérateurs linéaires

Données 2013 (171 centres)

L'âge moyen des accélérateurs linéaires en 2013 est de 6,4 ans. Près de 80 % des accélérateurs ont moins de 10 ans d'ancienneté.

Tableau 3 – Répartition des accélérateurs par ancienneté en 2013

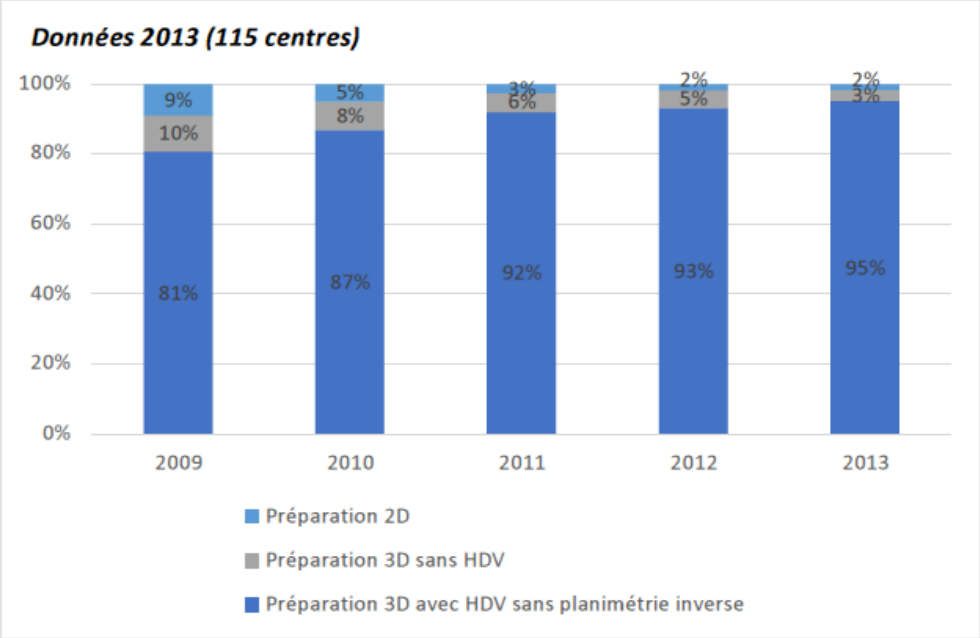
	Nombre d'accélérateurs	%
0-4 ans	170	37,7 %
5-9 ans	186	41,2 %
10-14 ans	72	16,0 %
15-19 ans	21	4,7 %
20 ans et +	2	0,4 %
Total	451	

- Nombre total de patients, de traitements et de séances en 2013

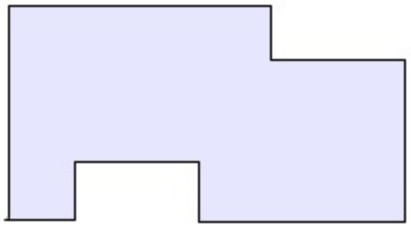
	Patients traités		1res préparations		Séances	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Privé	85 766	48 %	91 194	47 %	1 886 778	49 %
Public	94 491	52 %	102 710	53 %	2 058 360	51 %
TOTAL	180 257		193 904		3 945 138	

Le nombre moyen de patients traités par centre augmente de 1,8 % en moyenne sur les cinq dernières années d'enquêtes, le nombre moyen de traitements augmente de 1,5 % et le nombre moyen de séances de 1,0 %[7].

Figure 28 – Évolution du type de dosimétrie utilisée pour la préparation des traitements (moyenne par centre)



Types of Conformal Radiation



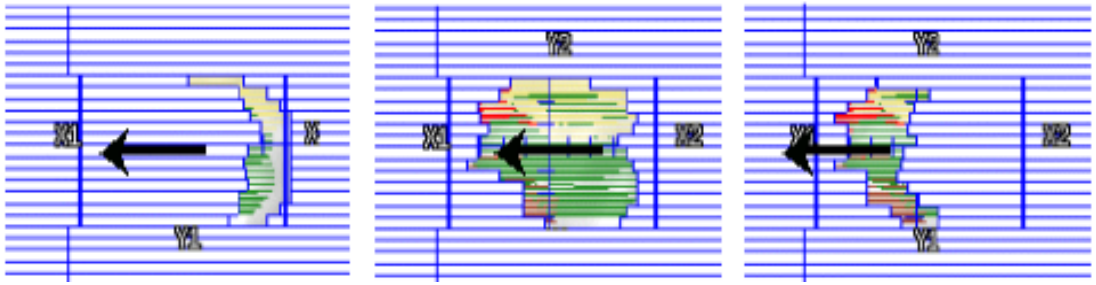
Geometrical Field shaping

Geometrical Field shaping with Intesity Modulation

- Two broad subtypes :
  - Techniques aiming to employ geometric field shaping alone(3D-CRT)
  - Techniques to modulate the intensity of fluence across the geometrically-shaped field (IMRT)

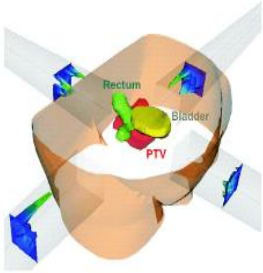
Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité RCMI (IMRT)

Collimateur multilames

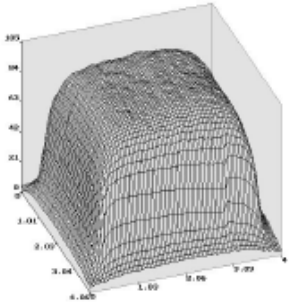


Mouvement des lames pendant l'irradiation

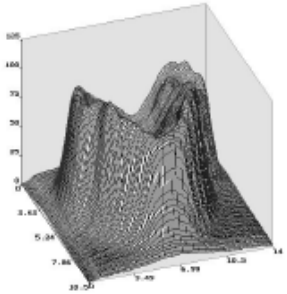
Débit maximal : 6 Gy/min



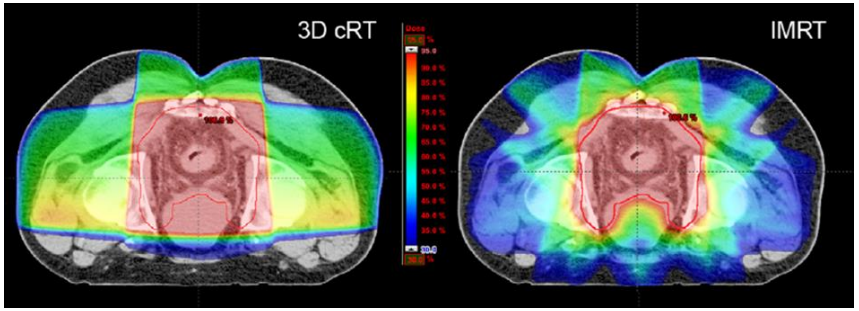
5 à 7 faisceaux statiques



Faisceau non modulé



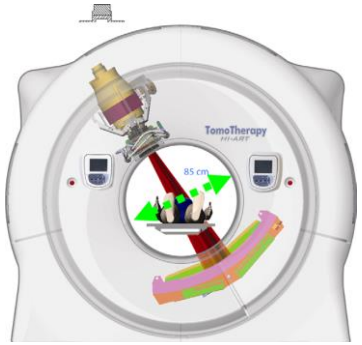
Faisceau modulé

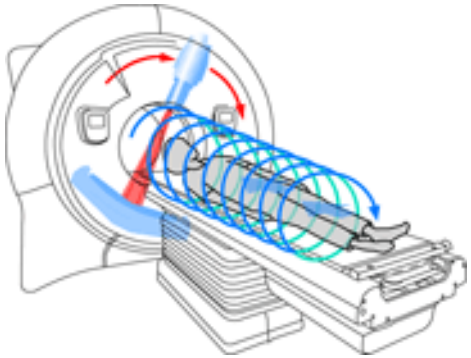


√ Haute conformité de la distribution de dose au volume cible (volumes concaves et complexes)
√ Gradients de dose élevés
√ Meilleure protection des organes à risque
√ Possibilité d'escalade de dose, *Boost* intégré

RCMI rotationnelle

Tomothérapie





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

Arc Thérapie Volumique

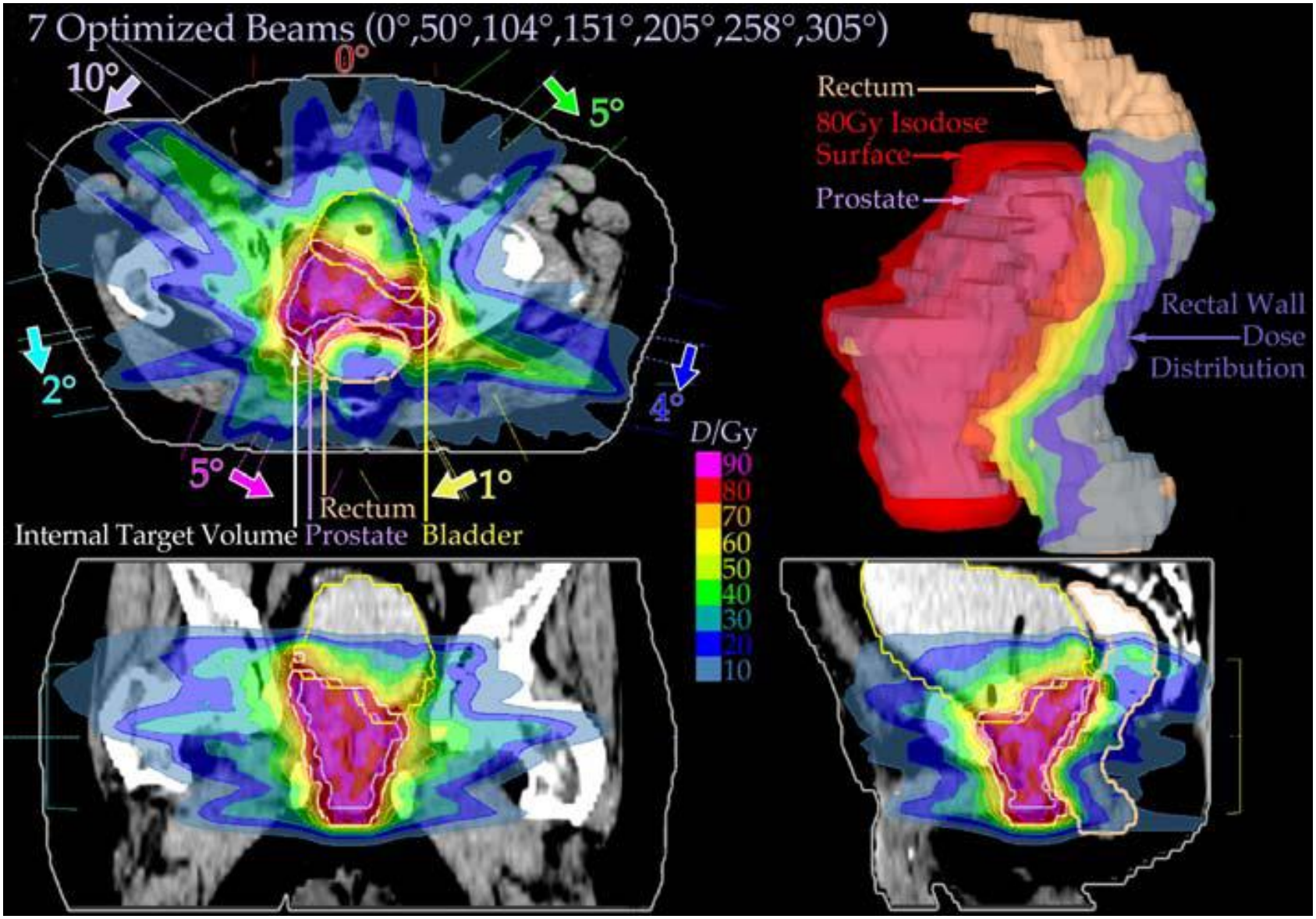
Un appareil généraliste par un ou plusieurs arcs d'irradiation au cours desquels varient :

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*)


7 Optimized Beams (0°,50°,104°,151°,205°,258°,305°)
10°
0°
5°
2°
4°
5°
1°
Rectum
Internal Target Volume
Prostate
Bladder
D/Gy
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Rectum
80Gy Isodose Surface
Prostate
Rectal Wall Dose Distribution

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Rectal cancer

Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: A planning study with clinical implications

Hendrik Andreas Wolff [a,*,1], Daniela Melanie Wagner [a], Lena-Christin Conradi [b,1], Steffen Hennies [a,1], Michael Ghadimi [b,1], Clemens Friedrich Hess [a,1], Hans Christiansen [a,1]

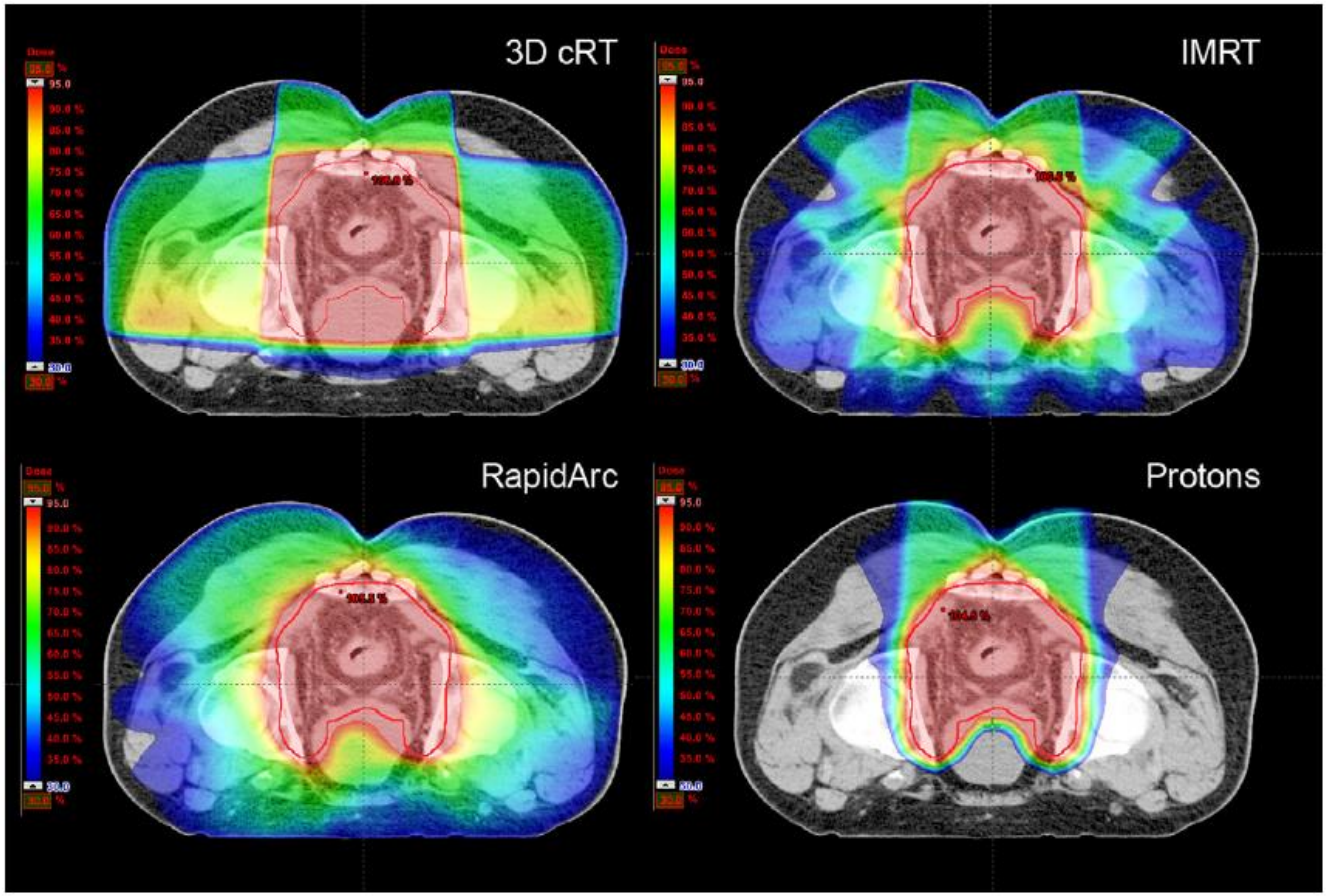
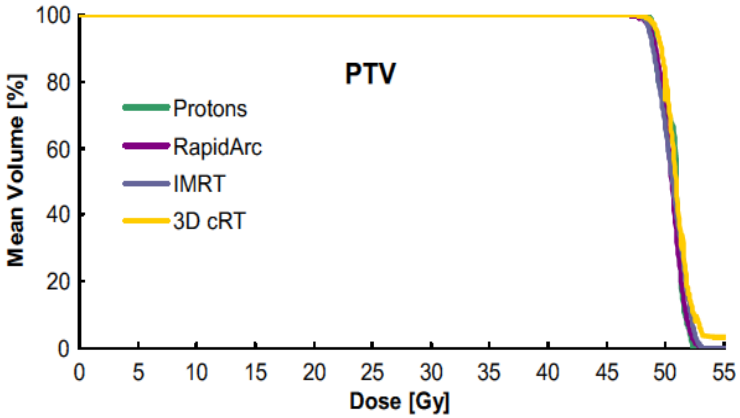
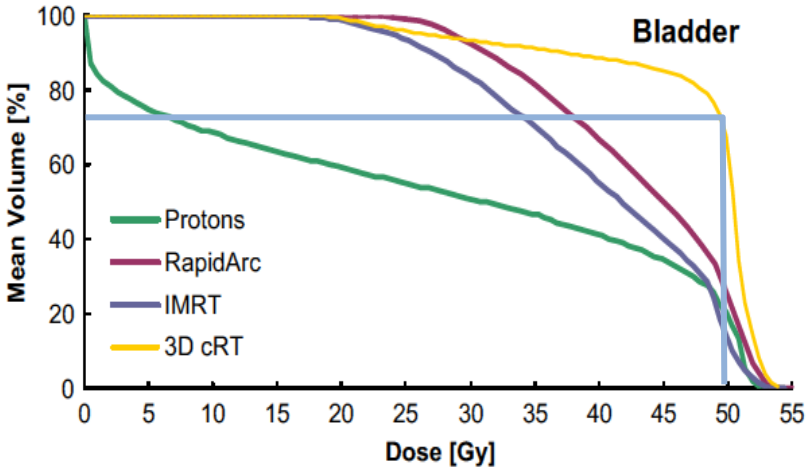
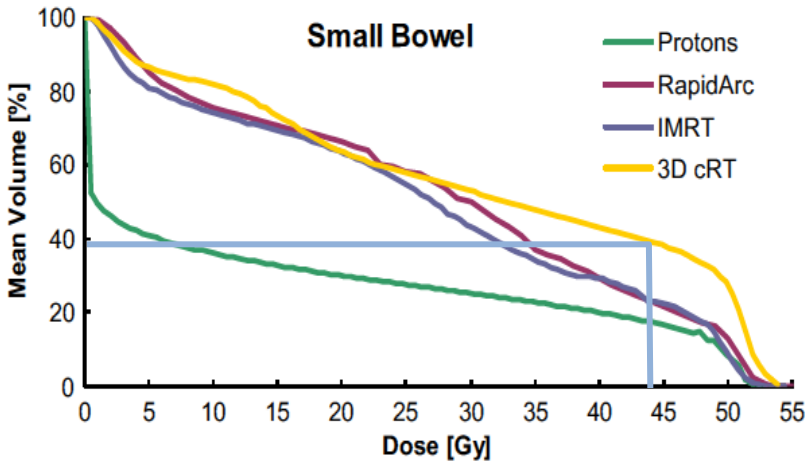


Fig. 1. Color wash dose distribution of 3D conformal (3D cRT), IMRT, RA (RapidArc), and protons for preoperative irradiation of a patient with locally advanced rectal cancer. Color wash range was set to 95–30% of prescribed dose.







En France en 2011, 80 % des patients étaient traités par 3D-CRT
Pas de proton thérapie en France pour la prostate ou rectum

Figure 29 – Évolution du pourcentage des centres ayant pratiqué la technique RCMI

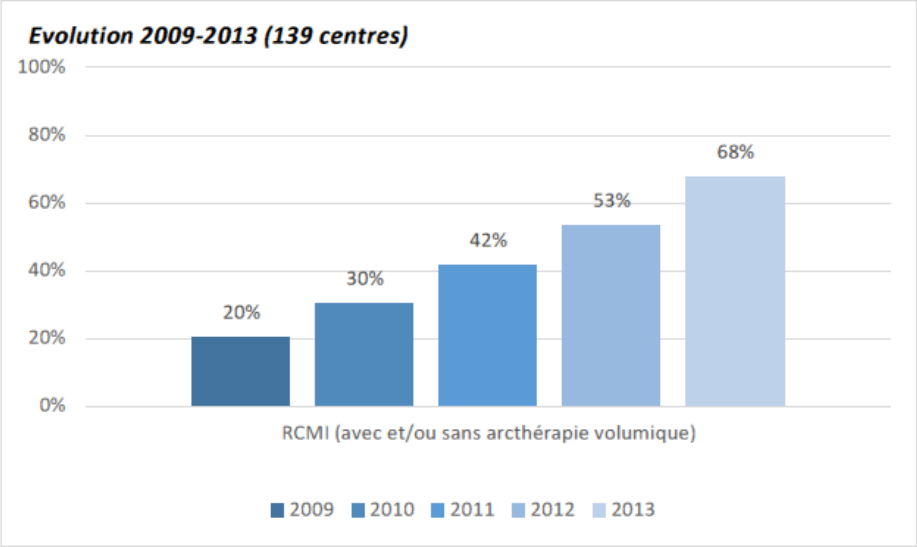


Tableau 30 – Parmi les centres utilisant la RCMI, fréquence d'utilisation de la technique par rapport à l'ensemble des patients dans chaque localisation concernée

	Prostate		VADS		Canal anal		Col utérin	
% de patients traités par RCMI	Nb de centres	%	Nb de centres	%	Nb de centres	%	Nb de centres	%
0-25 %	73	47 %	73	47 %	82	54 %	93	61 %
26-50 %	8	5 %	16	10 %	12	8 %	9	6 %
51-75 %	16	10 %	17	11 %	10	7 %	13	8 %
76-100 %	57	37 %	49	3 %	47	31 %	38	25 %
Nb de centres ayant renseigné l'item	154		155		151		152	

RT stéréotaxique

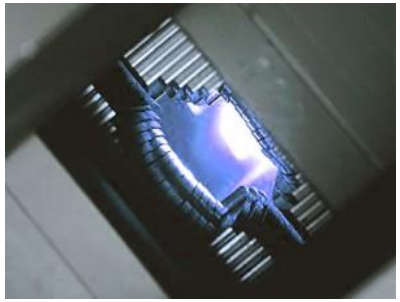
SABR: Stereotactic Ablative Radiation therapy
SBRT: Stereotactic Body Radiation therapy

Historiquement: radiochirurgie
- 1 seule fraction
- VT<3cm, limites nettes
- Intracrâniennes

(possibilités de contention millimétrique grâce au cadre invasif)

Radiothérapie stéréotaxique
- Indications extra-crâniennes
- Fractionnement obligatoire dû aux difficultés de contention

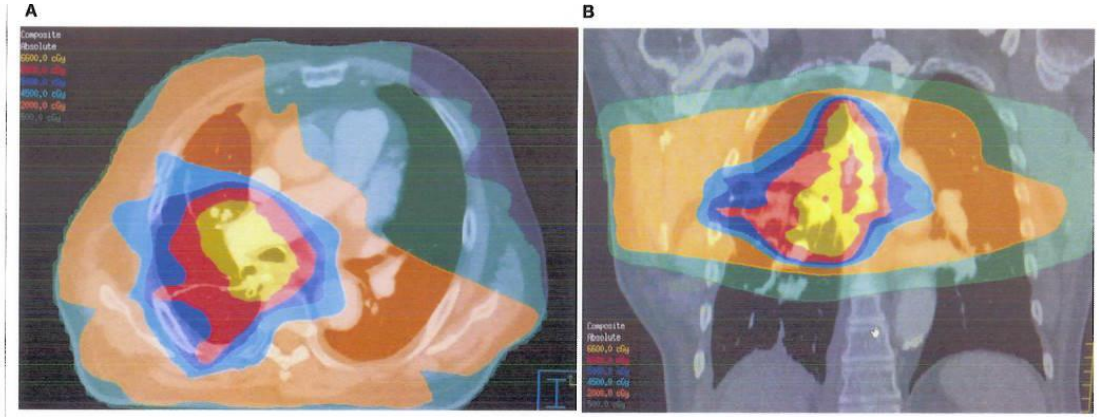
Accélérateurs linéaires implémentés
- Collimateur primaire (mâchoires)
- Collimateur secondaire multilames
- Collimateur tertiaire micromultilames



Appareils dédiés comme le CyberKnife

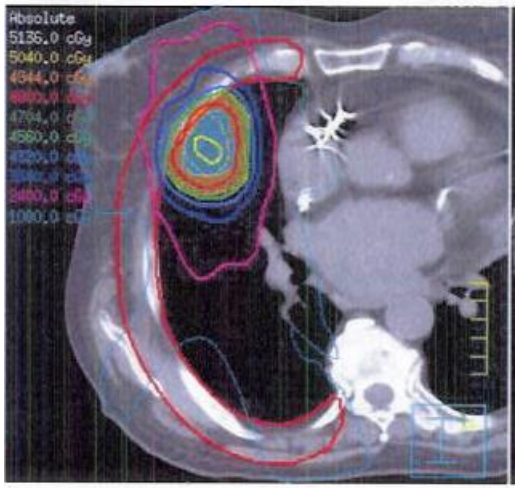
RT stéréotaxique – isodoses

6 fields **IMRT**
66 Gy



66 Gy
60
54
45
20
5

SBRT
48 Gy/4 fractions



51 Gy
50
49
48
47
45
43
38
24
10

Tableau 37 – Techniques pratiquées dans les centres en 2013

	Centres ayant pratiqué la technique dans l'année		Nombre total de patients
	Nombre	%	
Stéréotaxie intracrânienne	35	22 %	4 194
Stéréotaxie extracrânienne	38	23 %	2 888
Radiothérapie asservie à la respiration	38	23 %	980
Protonthérapie	2	1 %	745

Tableau 38 – Évolution du nombre de centres ayant pratiqué les techniques

	2009		2010		2011		2012		2013	
	Nb Centres	%	Nb Centres	%	Nb Centres	%	Nb Centres	%	Nb Centres	%
Stéréotaxie intracrânienne	20	15 %	22	16 %	23	17 %	25	18 %	31	23 %
Stéréotaxie extracrânienne	18	13 %	20	15 %	23	17 %	29	21 %	35	26 %

Tableau 40 – Localisations tumorales traitées par stéréotaxie extra-crânienne en 2013

Localisations tumorales	Centres ayant pratiqué la technique dans l'année		Nombre total de patients
	Nombre	%	
Rachis	21	13 %	570
Bronchopulmonaire	36	22 %	1 336
Hépatique	23	14 %	391
Autres	23	15 %	1 771

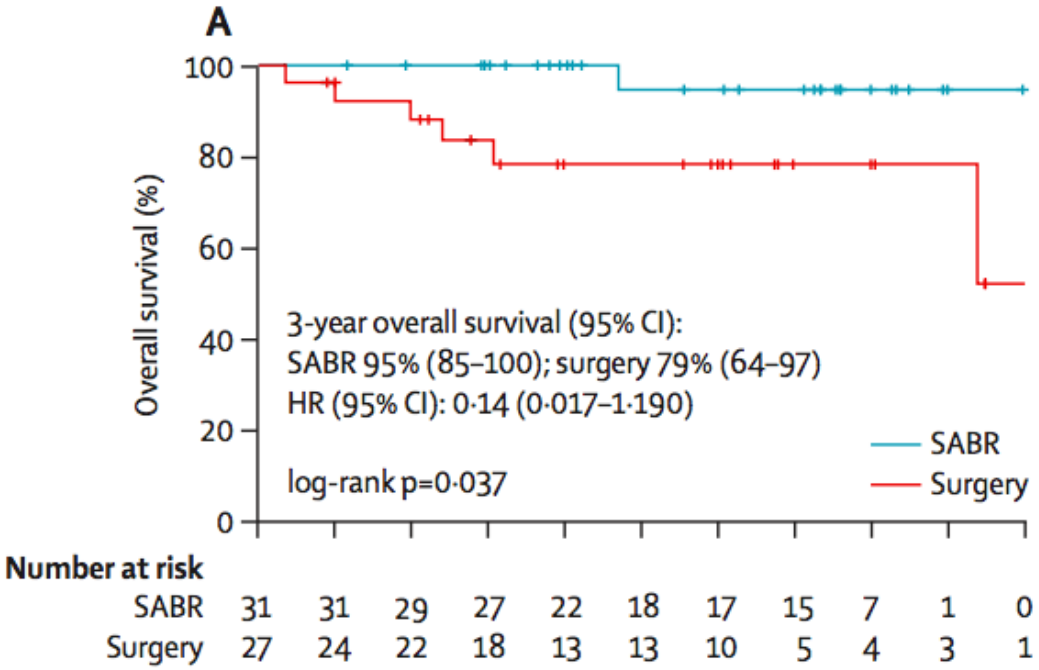
Pourquoi reconsidérer aujourd'hui les fortes doses par fraction ?

√ Parce que c'est possible grâce à la physique
√ Pour le confort de patients
√ Pour le coût global du traitement
√ Parce que il y a des preuves que c'est très efficace
√ Parce que des types de tumeurs y serait plus sensible
(sein/prostate α/β ratio faible)

M Joiner ASTRO 2013

Stéréotaxie: Indications de plus en plus larges

- Cancers du Poumon de Stades Précoces
  - Patients Inopérables
  - Patients Opérables
- Cancers Oligo-métastatiques



Chang, Lancet Oncol 2015; 16: 630-37

Les Techniques de radiothérapie sont en évolution constante

Radiothérapie Conformationnelle 3D (3D-CRT) , technique de référence (≈ 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

Objectif :
Guérison

Contrainte :
Effets Secondaires

Eradiquer ou stériliser la tumeur

Protection des tissus sains

Equilibre Bénéfice/Risque

Amélioration et gestion du risque

Limiter les doses aux tissus sains :
Amélioration de la balistique

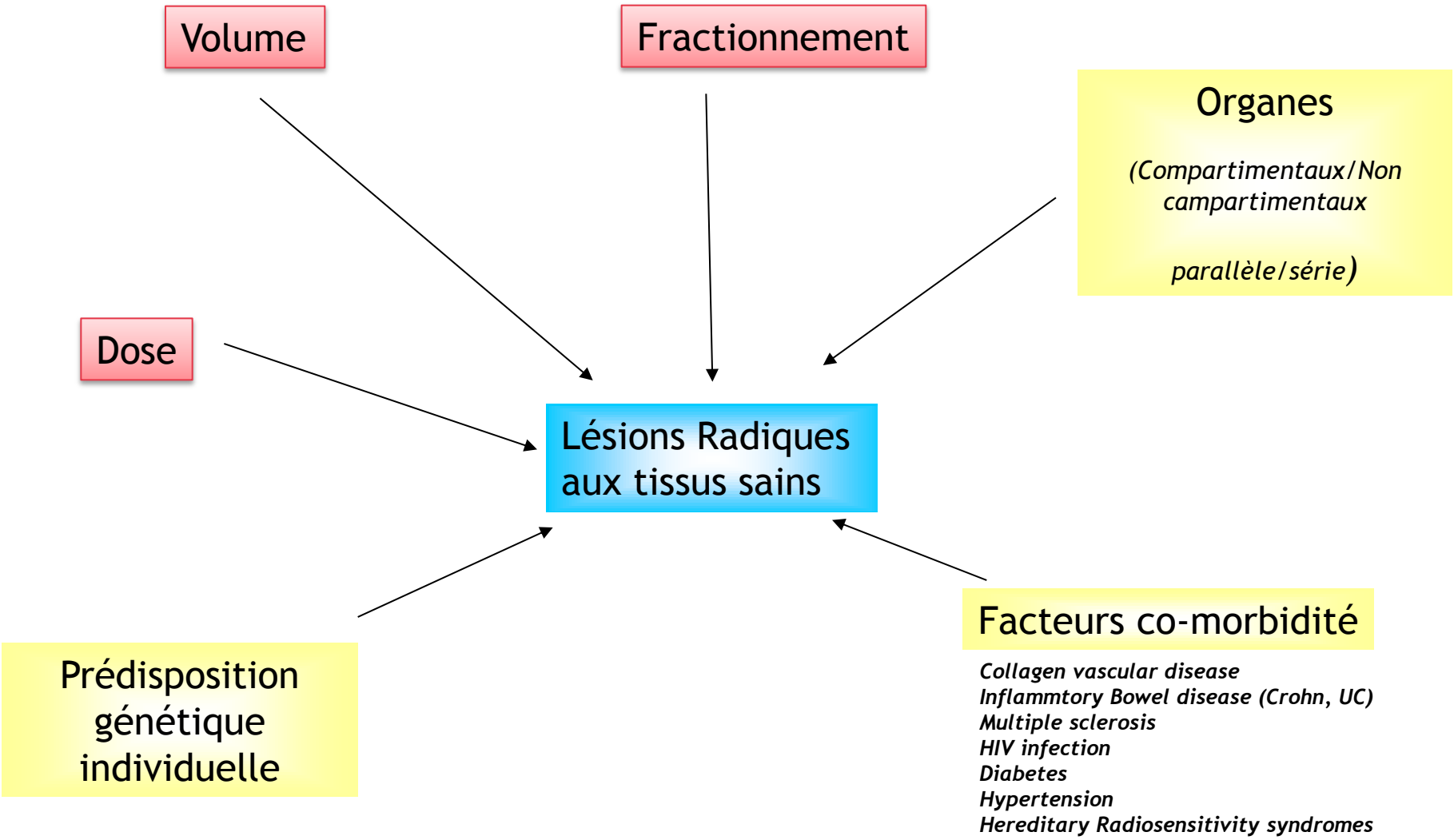
Identifier les patients à risque :
Tests prédictifs , SNPs

Amélioration des connaissances par la Recherche clinique

- ✓ **Amélioration de l'index thérapeutique des protocoles (débit de dose, fractionnement, escalade de dose…)**
- ✓ **Dosimétrie et Modèles prédictifs mathématiques**
- ✓ **Amélioration des méthodes de suivi des complications**

Amélioration des connaissances par l'expérimention Recherche préclinique et Fondamentale :

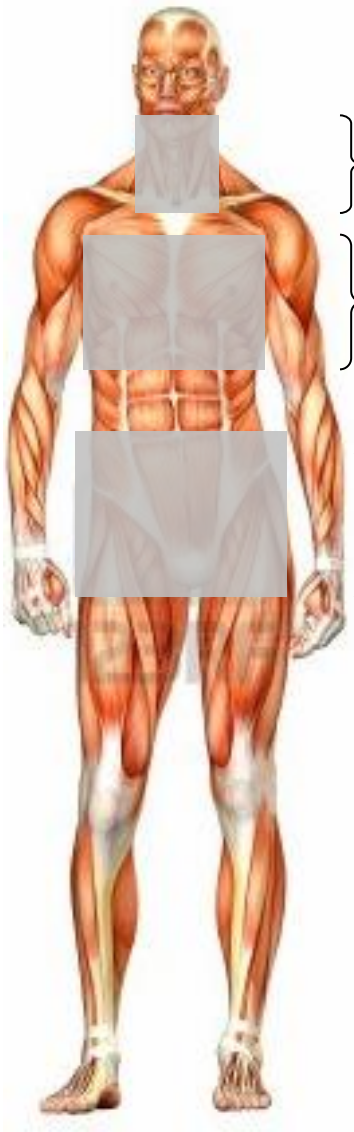
- ✓ **Stratégies de radio-sensibilisation des tumeurs et de protection des tissus sains**
- ✓ **Identification des mécanismes physiopathologiques, des acteurs cellulaires et moléculaires et de leurs rôles**


Volume
Fractionnement
Organes
(Compartimentaux/Non campartimentaux
parallèle/série)
Dose
Lésions Radiques aux tissus sains
Facteurs co-morbidité
Collagen vascular disease
Inflammtory Bowel disease (Crohn, UC)
Multiple sclerosis
HIV infection
Diabetes
Hypertension
Hereditary Radiosensitivity syndromes
Prédisposition génétique individuelle

Organes à Risque et Dose de Tolérance

↓

Contraintes de dose



Sphère ORL (ex Larynx)

OAR : parotides, thyroide,
Moelle épinière cervicale …

Poumon

OAR : coeur, foie,
Oesophage ..

Sein

OAR : poumon, coeur, foie
Oesophage …

Prostate

OAR : rectum, véssie
Canal anal…

Rectum

OAR : Instestin Grêle, véssie
Canal anal…

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

EN FRACTIONNEMENT CONVENTIONNEL

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

IRSN

Poumon Sain

V20<25%
V30<30%

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

Recorad : chapitre 6

Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques

Delineation of organs at risk and dose constraints

G. Noël[a,*], D. Antoni[a], I. Barillot[b], B. Chauvet[c]

[a] *Département universitaire de radiothérapie, centre de lutte contre le cancer Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, 67065 Strasbourg, France*
[b] *Centre universitaire de cancérologie Henry-S.-Kaplan, CHU, 37044 Tours cedex 9, France*
[c] *Département de radiothérapie, institut Sainte-Catherine, 84918 Avignon cedex 9, France*

INFO ARTICLE

Mots clés :
Organes à risque
Délinéation
Dose
Radiothérapie
Stéréotaxie

RÉSUMÉ

À partir d'une revue de la littérature, cet article définit les limites de délinéation pour les organes critiques, puis les contraintes de dose sur ces derniers lorsque la radiothérapie est délivrée selon un étalement et fractionnement classiques ou en hypofractionnement, tel qu'utilisé dans la radiothérapie en conditions stéréotaxiques.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société française de radiothérapie oncologique

Organe à risque	Risque potentiel de complication	Contraintes classiques de planification (à adapter en fonction du contexte)			Autres contraintes publiées complémentaires pouvant être utilisées
		1 séance	3 fractions	5 fractions	
Poumon	Pneumopathie	$D_{1000\ mL}$ < 7,4 Gy $D_{1500\ mL}$ < 7 Gy	$D_{1000\ mL}$ < 12,4 Gy $D_{1500\ mL}$ < 11,6 Gy	$D_{1000\ mL}$ < 13,5 Gy $D_{1500\ mL}$ < 12,5 Gy	$V_{20\ Gy} \leq 10$ % [14]
Rectum	Rectite/fistule	D_{max} < 18,4 Gy $D_{20\ mL}$ < 14,3 Gy	D_{max} < 28,2 Gy $D_{20\ mL}$ < 24 Gy	D_{max} < 38 Gy $D_{20\ mL}$ < 25 Gy	1 séance : D_{max} < 20 Gy [153] 3 fractions : D_{max} < 30 Gy [153] 5 fractions : D_{max} < 38 Gy [153]

IRSN

Volume

Fractionnement

Organes

(Compartimentaux/Non campartimentaux

parallèle/série)

Dose

Lésions Radiques aux tissus sains

Facteurs co-morbidité

Collagen vascular disease
Inflammtory Bowel disease (Crohn, UC)
Multiple sclerosis
HIV infection
Diabetes
Hypertension
Hereditary Radiosensitivity syndromes

Prédisposition génétique individuelle

Tissus dits « Compartimentaux »
Hierarchical tissues

✓ Compartiment souche
Mitoses +++,
Cellules indifférenciées très « radiosensibles »

✓Compartiment de maturation
Moins de mitoses, différenciation en cours.
« Radio-sensibilité intermédiaire »

✓Compartiment fonctionnel
Pas de mitose. Cellules différenciées.
« Radio-résistantes »

Si les cellules souches sont détruites : le délai d'apparition du déficit fonctionnel de l'organe dépend de la durée de vie des cellules différenciées

MOELLE OSSEUSE
EPITHELIUMS, MUQUEUSES (Intestin Peau)
GONADES

Tissus dits « non Compartimentaux »
flexible tissues

✓ Pas de cellules souches individualisées

✓ Chaque cellule peut jouer un rôle fonctionnel

✓ Diminution progressive des cellules fonctionnelles

✓ Tolérance jusqu'à un seuil

FOIE
REIN
TISSUS NERVEUX
ENDOTHELIUM VASCULAIRE

J.-M. Cosset / Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 228–231

Rôle du volume irradié

Structure

En Parallèle ← → En série

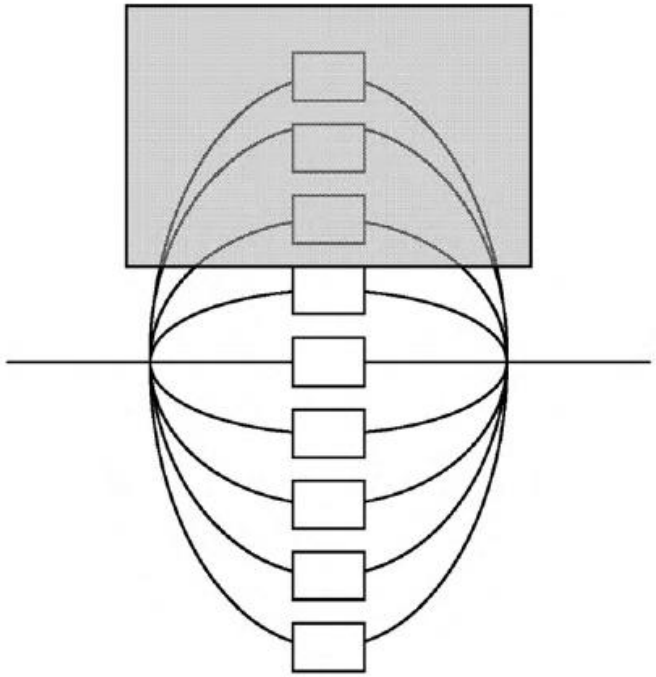


Fig. 1. Organes structurés «en parallèle»: irradiation d'un tiers du volume (en grisé); déficit fonctionnel d'un tiers.

≠

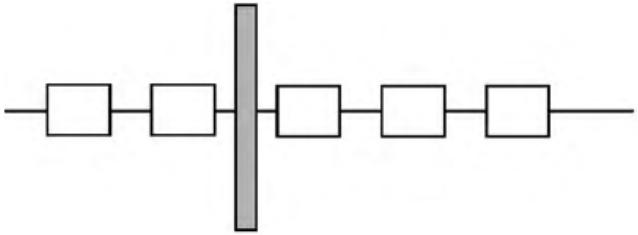


Fig. 2. Organe en série: une irradiation transverse, même d'un petit volume (en grisé), sera responsable d'un arrêt fonctionnel total.

POUMON, FOIE, REIN

Notion de sous-unité fonctionnelle

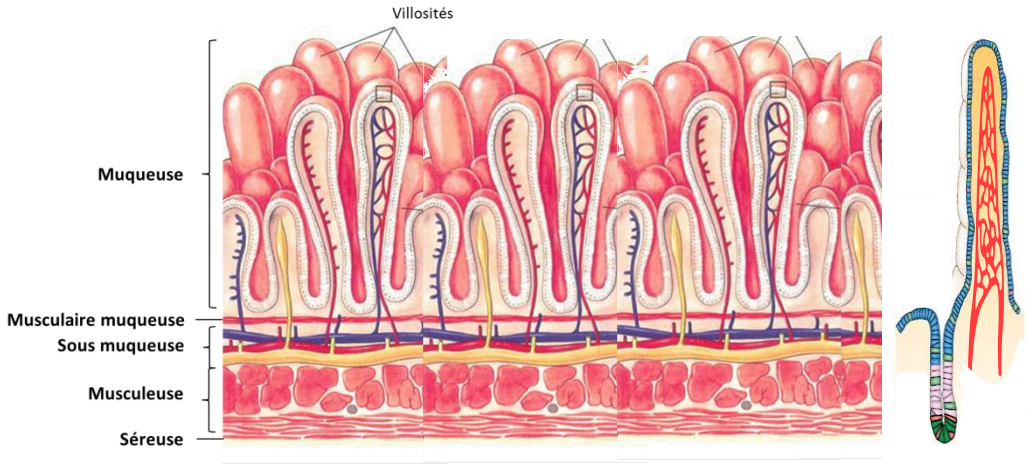
MOELLE EPINIERE
INTESTIN

J.-M. Cosset / Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 228–231

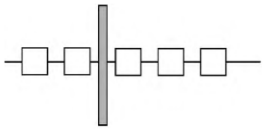
Liens effets précoces –effets tardifs

Organes complexes

Exemple de l'instestin



Tube digestif



Structure en série

L'irradiation d'un volume très limité pourra être responsable de complications majeures

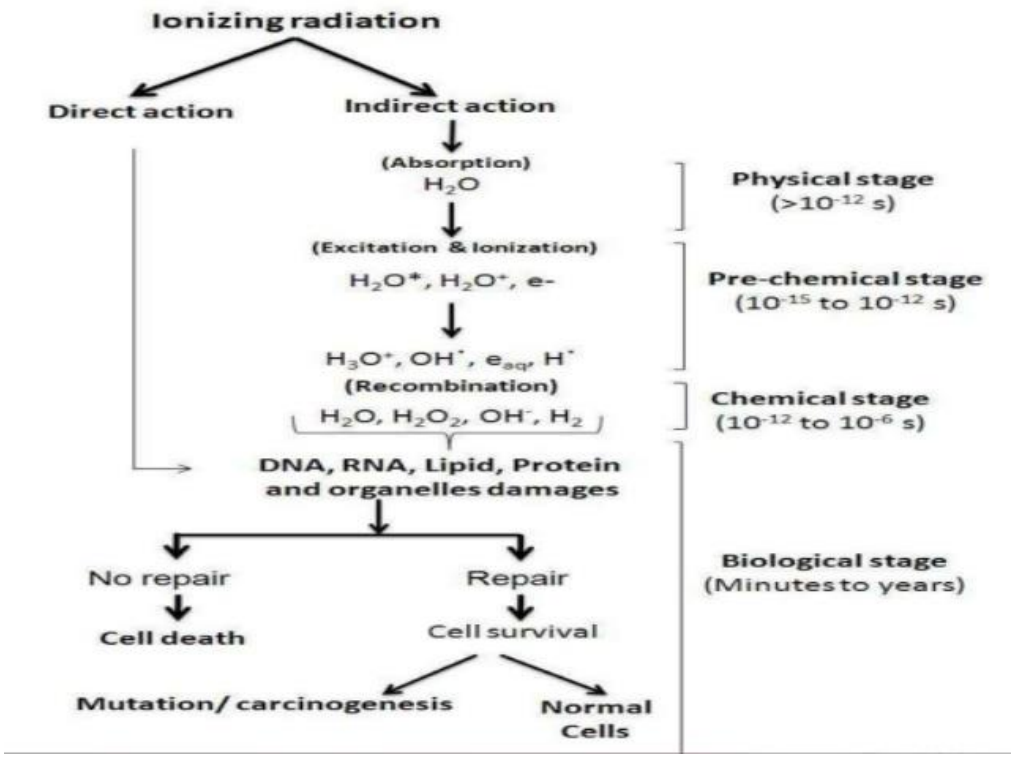
Muscle, endothélium

Epithélium

Plusieurs tissus « non compartimentaux » à prolifération lente: Potentiellement responsable des effets tardifs

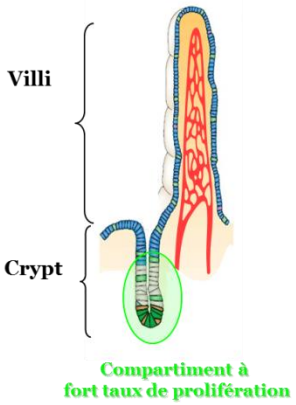
Tissus « compartimentaux » : Responsable des effets précoces

Concepts historiques de la radiobiologie



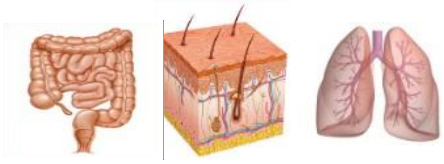
Concept historique (1970's à 2000)
de la cellule cible

La déplétion d'un compartiment cible par mort radio-induite cause des lésions sévères (déterministes)

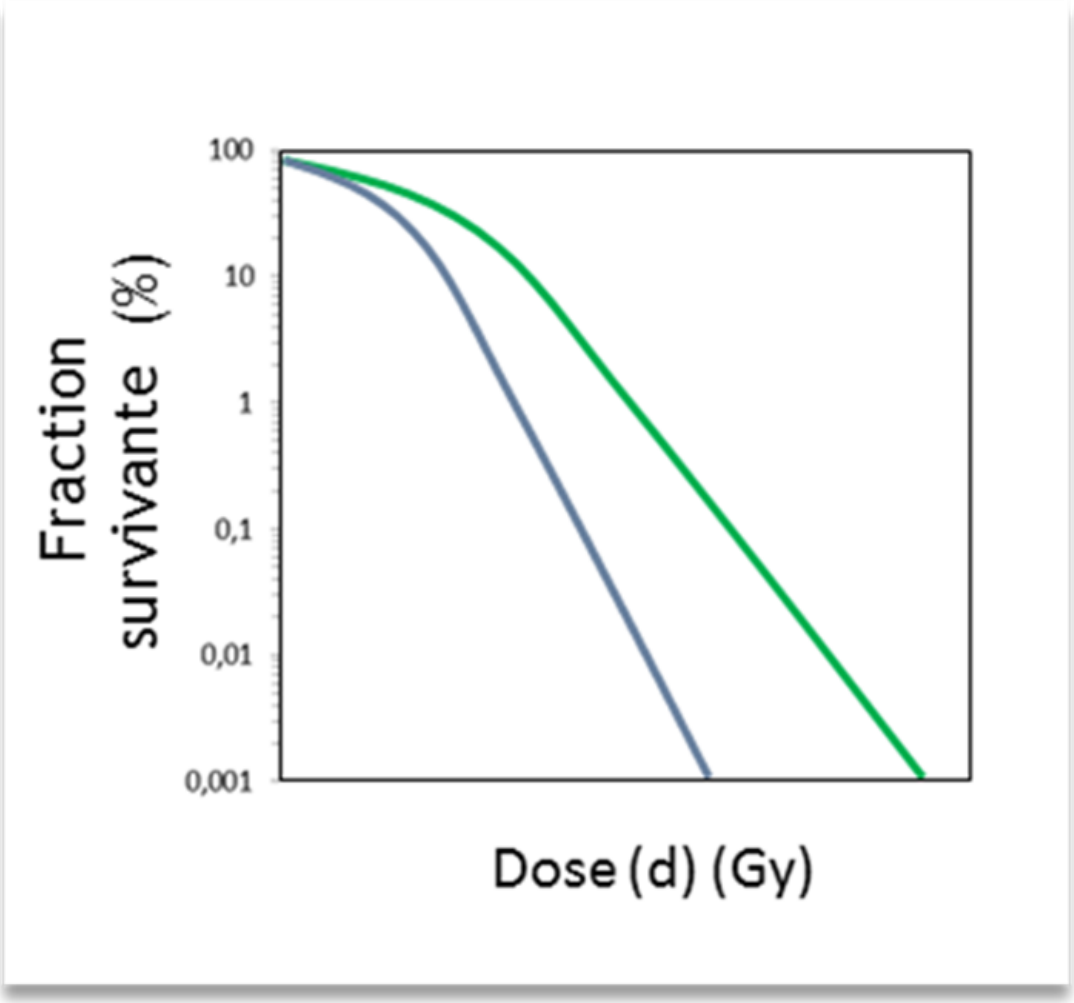


Tumeur

Tissus sains

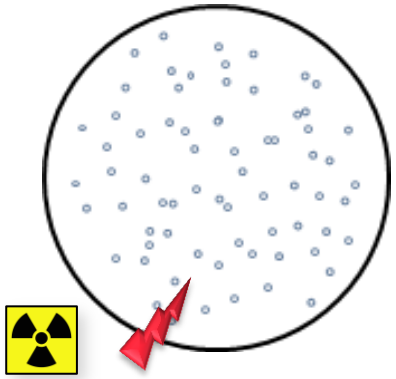


La mort « radiobiologique» : incapacité définitive à former des clones



Test de référence = Le test de survie clonogénique

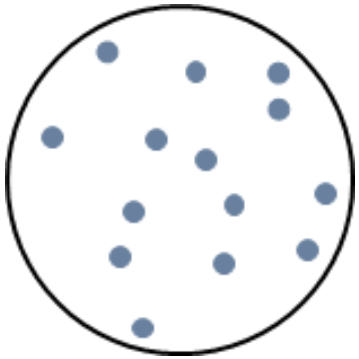
Cellules isolées
(densité clonale)



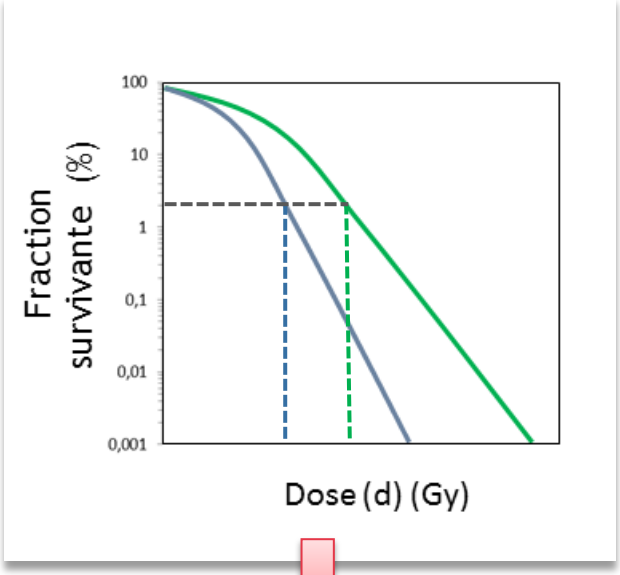
Différentes doses

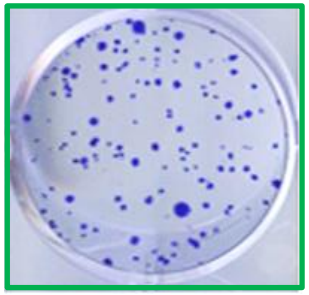
7-10 j

Clones

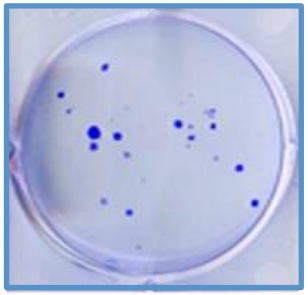


Fractions
« survivantes »





Rayonnement A (ref)



Rayonnement B (test)

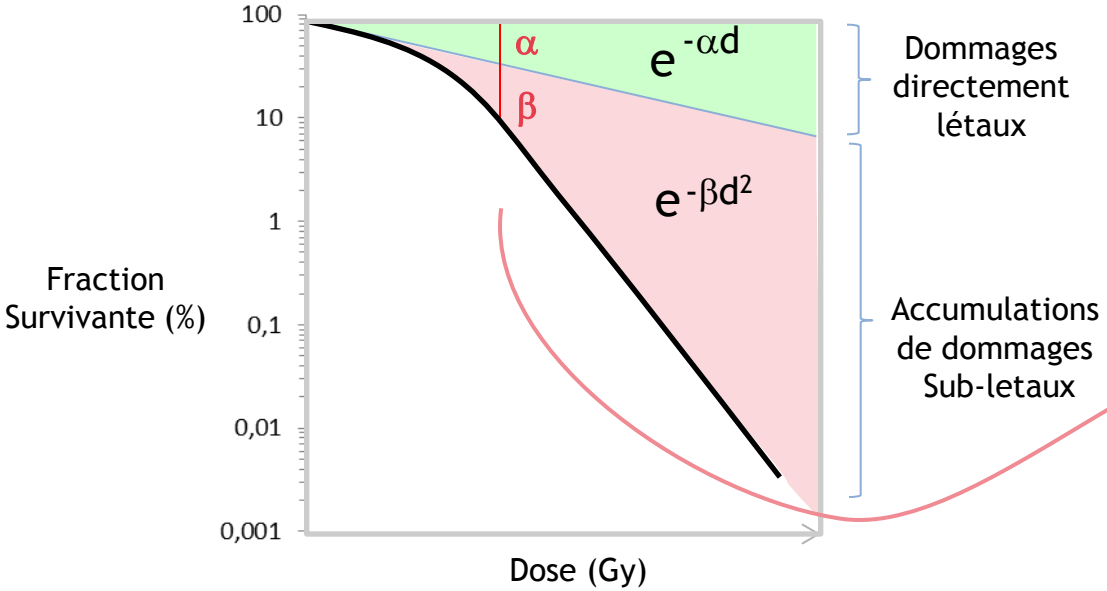
A survies égales => Doses différentes

$$EBR = \frac{Dref}{Dtest}$$

Efficacité Biologique Relative

L'EBR **« Rapport de la dose d'un rayonnement de référence à la dose physique du rayonnement étudié produisant un même effet biologique »**

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 a 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

Exemple de la prostate

Hypo-fractionnement modéré

Cancer/Radiothérapie 17 (2013) 355–362

Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour

Hypofractionation and radiotherapy: "L'éternel retour"

J.-M. Cosset[a,*,b], F. Mornex[c,d], F. Eschwège[e]

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"

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | EDITORIAL

Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: Further Evidence to Tip the Scales

James B. Yu, *Yale School of Medicine, New Haven, CT*

Table 1. Accumulating Evidence From Randomized Trials on Hypofractionated Therapy for Prostate Cancer

Trial, Predominant Risk Group	Conventional Dose, Gy	Hypofractionated Dose	Median Follow-up	Cancer Control Conclusions	Toxicity Comparison
PROFIT[3] (N = 1,206), intermediate risk	78	60 Gy given in 3-Gy fractions	6 years	Moderate hypofractionation noninferior to standard	Overall, no significant differences except that GI toxicity more acute for moderate hypofractionation but more later for standard fractionation
Regina Elena National Cancer Institute[4] (N = 168), mostly high risk	80	62 Gy given in 3.1-Gy fractions	9 years	Moderate hypofractionation not superior to standard	Overall, toxicity similar, but greater macroscopic hematuria for moderate hypofractionation (P = .009)
RTOG 0415[5] (N = 1,115), low to intermediate risk	73.8	70 Gy given in 2.5-Gy fractions	5.8 years	Moderate hypofractionation noninferior to standard	More grade 2 GU and GI late toxicity for moderate hypofractionation but not grade 3
CHHiP[1] (N = 3,216), intermediate risk	74	60 Gy given in 3-Gy fractions and 57 Gy given in 3-Gy fractions	62 months	Moderate hypofractionation given in 3 Gy × 20 fractions is noninferior to standard	Overall, no significant differences in toxicity, although patterns of toxicity different, with more acute toxicity for the hypofractionated group and more later toxicity for the standard fractionated group
HYPRO[6,7] (N = 820), high risk	78	64.6 Gy given in 3.4-Gy fractions in 3 fractions/week	60 months	Moderate hypofractionation not superior to standard	Noninferiority of moderate hypofractionation could not be excluded, and late grade 3 or worse toxicity significantly higher for moderate hypofractionation (P = .021)
FCCC,[8] (N = 303), mostly high risk	76	70.2 Gy given in 2.7-Gy fractions	68.4 months	Moderate hypofractionation not superior to standard	No differences in late toxicity, although for patients with preexisting urinary symptoms, greater incidence of late grade 2 or higher GU toxicity
MD Anderson[9] Cancer Center (N = 203), intermediate risk	75.6	72 Gy given in 2.4-Gy fractions	6 years	Moderate hypofractionation not superior to standard	Nonsignificant increase in late GI toxicity for moderate hypofractionation; toxicity associated with rectal irradiation dose distribution

Abbreviations: CHHiP, Conventional Versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer; FCCC, Fox Chase Cancer Center; GU, genitourinary; HYPRO, Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer; PROFIT, Prostate Fractionated Irradiation Trial; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

2017

ELSEVIER

Seminars in RADIATION ONCOLOGY

The Linear-Quadratic Model Is an Appropriate Methodology for Determining Isoeffective Doses at Large Doses Per Fraction

David J. Brenner, PhD, DSc

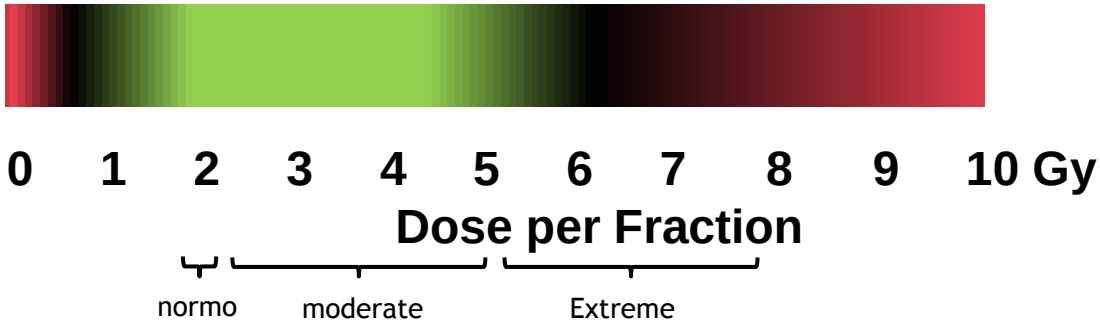
ELSEVIER

Seminars in RADIATION ONCOLOGY

The Linear-Quadratic Model Is Inappropriate to Model High Dose per Fraction Effects in Radiosurgery

John P. Kirkpatrick, MD, PhD, Jeffrey J. Meyer, MD, and Lawrence B. Marks, MD

LQ : Range of applicability



Benzten SM (Estro 2017)

Exemple de la prostate

Hypo-fractionnement sévère

Clinical Investigation: Genitourinary Cancer

International Journal of Radiation Oncology biology • physics

Predictors of Rectal Tolerance Observed in Dose-Escalated Phase 1-2 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer

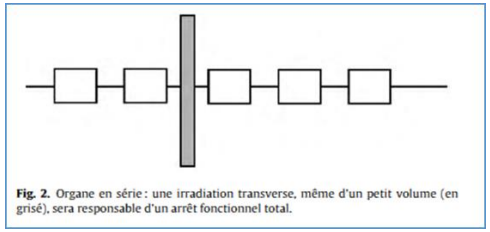
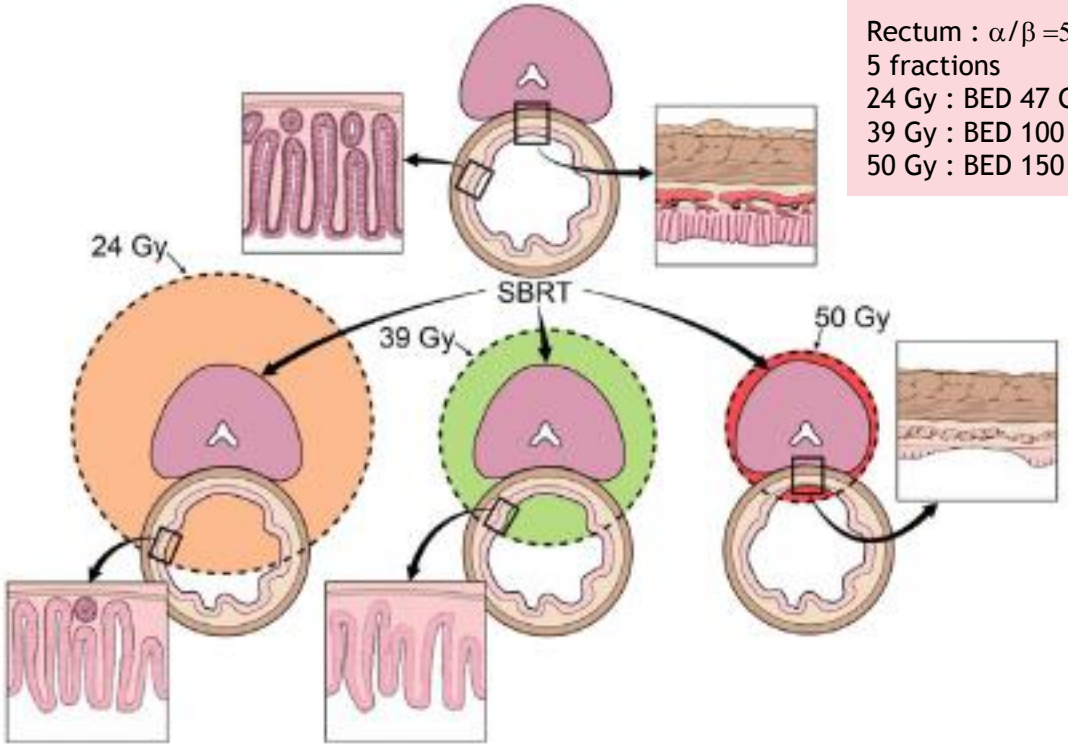


Fig. 2. Organe en série : une irradiation transverse, même d'un petit volume (en grisé), sera responsable d'un arrêt fonctionnel total.

V60<50%
V70<25%
V74<5%

Kim et al , IJROBP Juin 2014



BED = nd(1+d/(α/β))

Rectum : α/β =5	Prostate : α/β =3,5	Prostate : α/β =1,5
5 fractions	5 fractions	5 fractions
24 Gy : BED 47 Gy	BED 56 Gy	BED 100 Gy
39 Gy : BED 100 Gy	BED 92 Gy	BED 241 Gy
50 Gy : BED 150 Gy	BED 120 Gy	BED 383 Gy

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

Plan Cancer 2014-2019 : « qualité de vie »

IRSN

Nécessité de faire évoluer les concepts !

L'irradiation entraine d'autres effets que la « mort » (=> DYSFONCTIONS) à l'origine d'effets biologiques déterministes

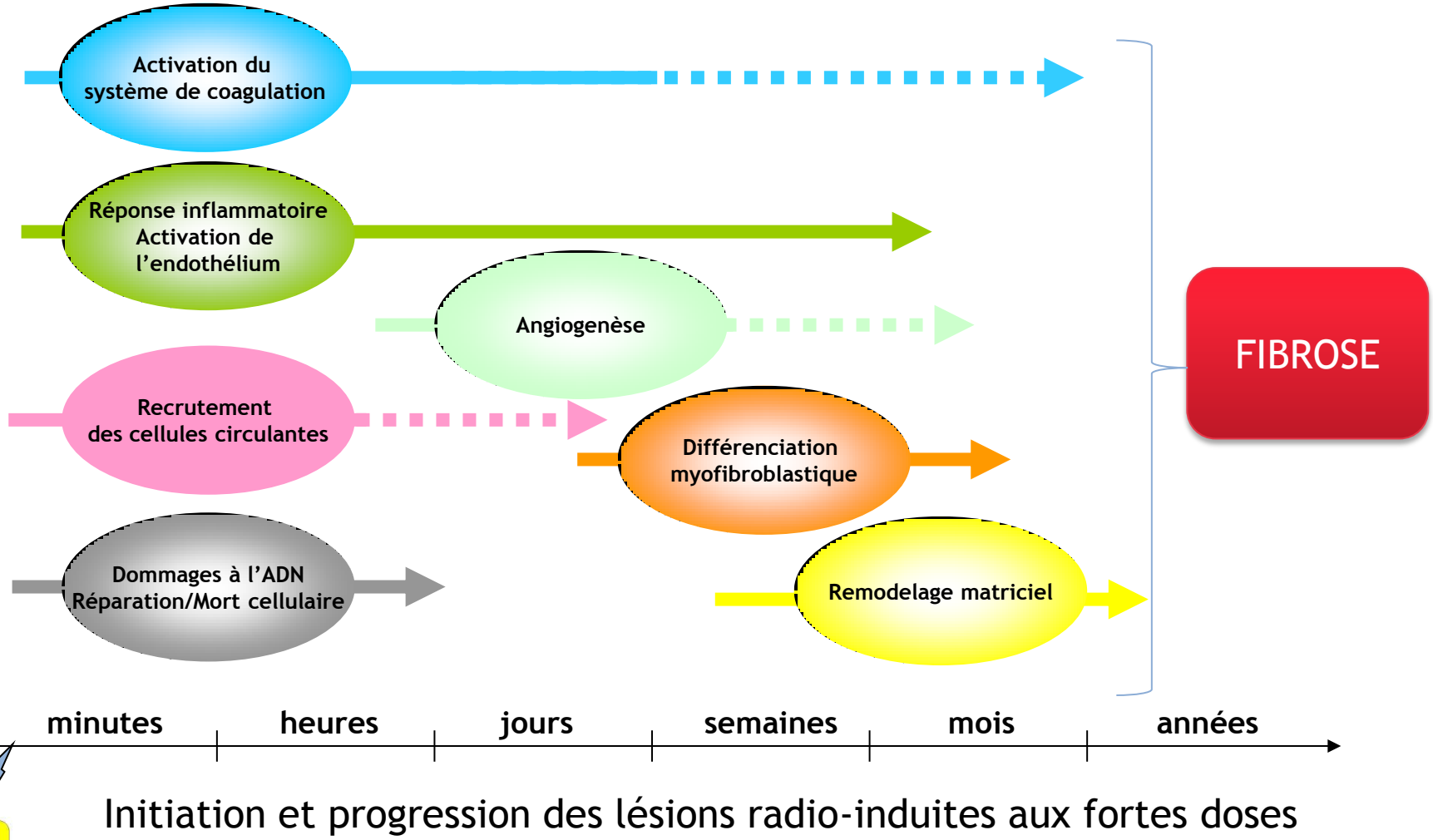
Le test de survie clonogénique ne peut « à lui seul» prédire un effet biologique et par extrapolation un risque

↓

Imaginer un outil de prédiction de risque/effet basé sur la détermination du nombre de cellules qui ne survit pas et de l'état (phénotype) de celles qui survivent (effets cibles et non-cibles)

Les lésions tissulaires radiques : un continuum d'effets

Réponse complexe
multiple – séquencée – orchestrée - intégrée



Initiation et progression des lésions radio-induites aux fortes doses

Une recherche pour la radioprotection en phase avec les « nouveaux » concepts, les « nouveaux » outils, les pratiques émergentes

Modélisation

In vitro

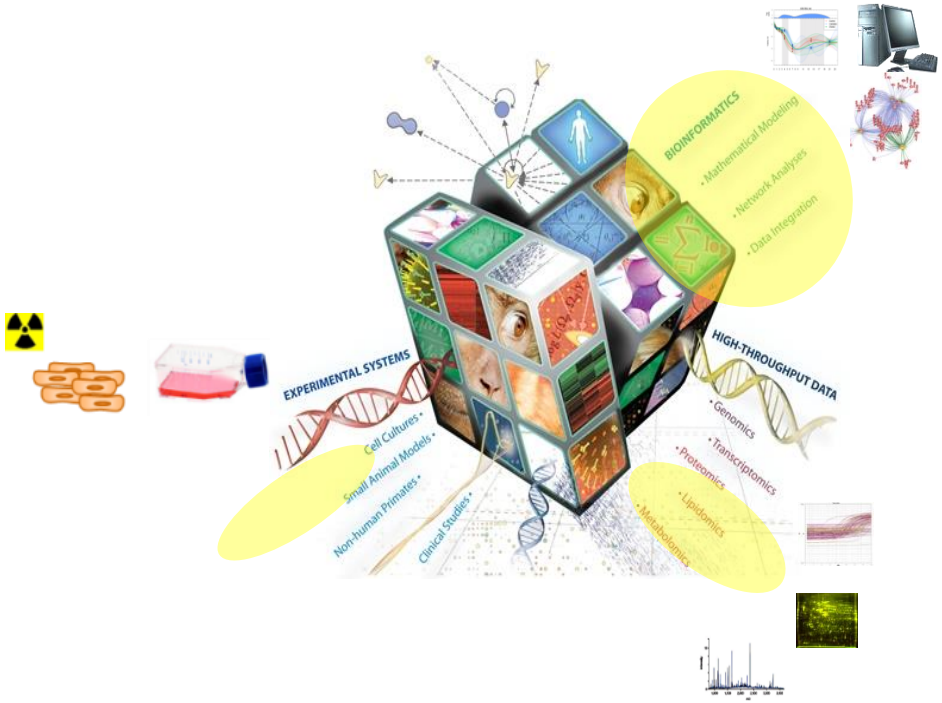
In vivo

Comment implémenter des mesures biologiques pertinentes qui pourront prédire le phénotype des cellules « vivantes » ?

Comment modéliser chez l'animal les nouvelles techniques de RT pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques afin de trouver des stratégies de prévention et de traitement des lésions.

Programme IRSN ROSIRIS RadiobiOlogie des Systèmes Intégrés pour l'optimisation des traitements utilisant des rayonnements ionisants et évaluation du RISque associé

Une approche de biologie des systèmes pour comprendre les événements moléculaires impliqués dans la dysfonction radio-induite des cellules irradiées

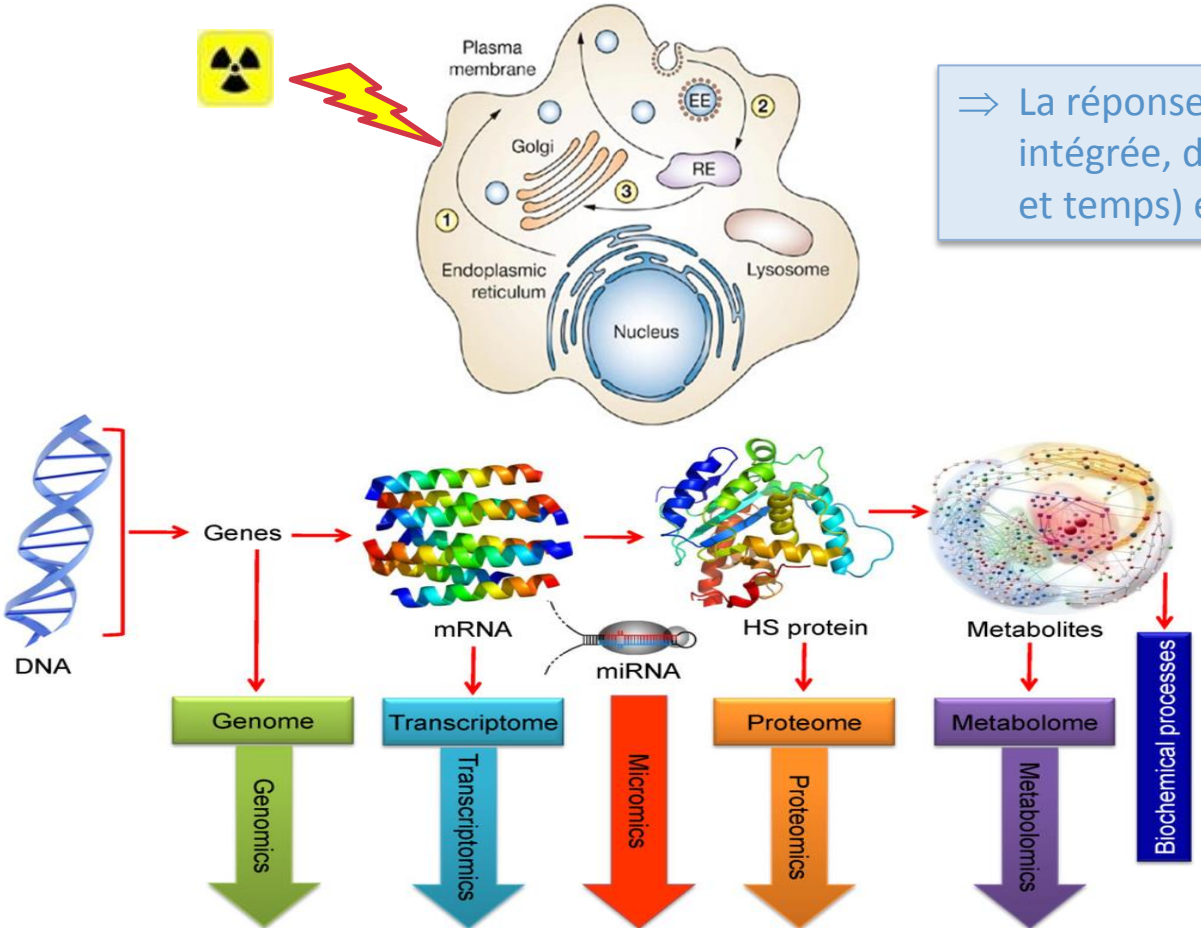


Approche Holistique visant à comprendre dans sa globalité les comportements des réseaux moléculaires, et en particulier leurs aspects dynamiques, ce qui requiert de construire des modèles mathématiques à partir des données expérimentales

Expertise multidisciplinaire

Radiobiologie, biologie moléculaire, biochimie, « omiques », bioinformatique, mathématiques

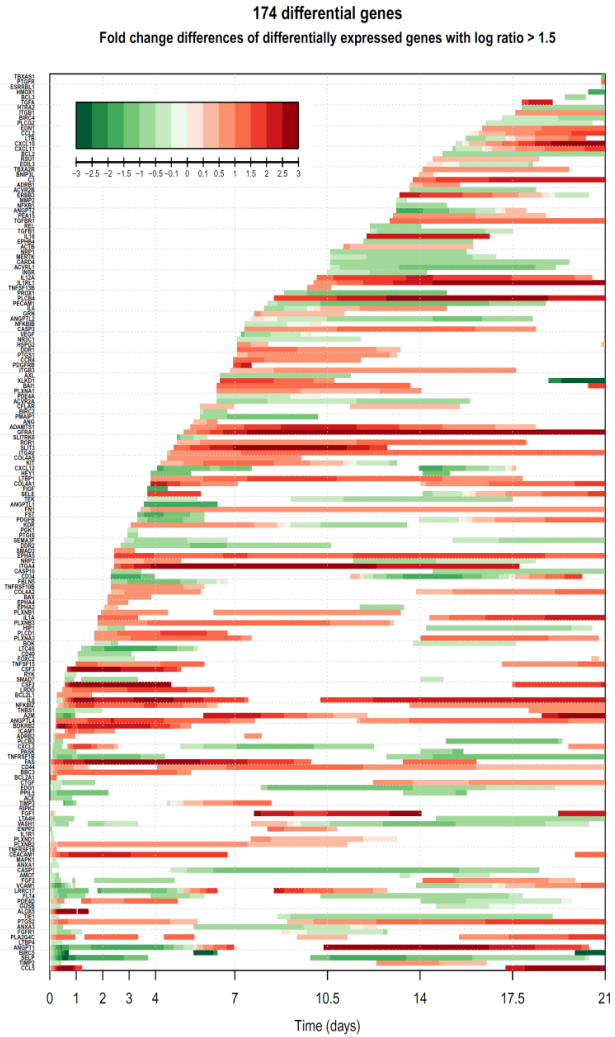
Cinétique des évènements moléculaires après irradiation:



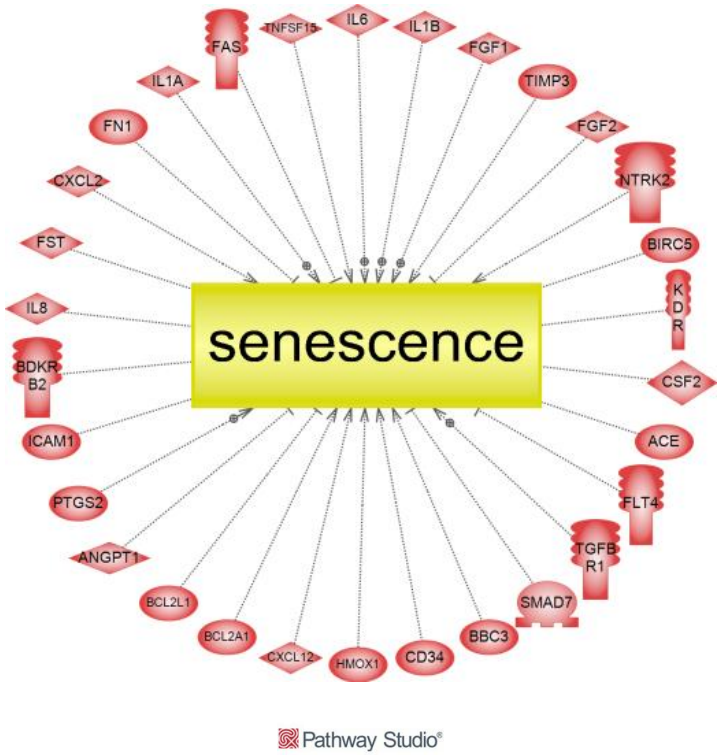
⇒ La réponse cellulaire est intégrée, dynamique (espace et temps) et multi-échelle.

Phénotype / Fonction altérée

0 vs 20 Gy

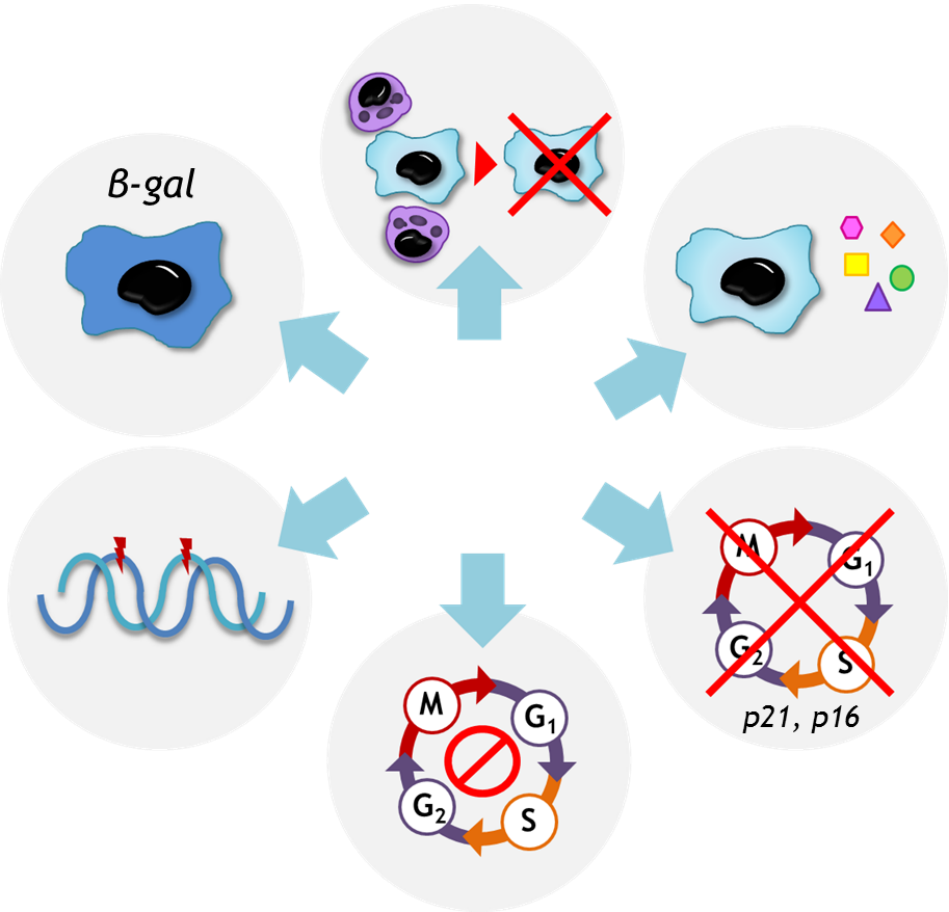


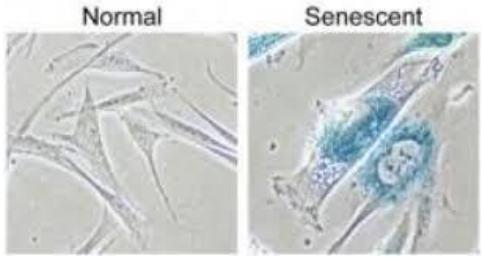
Cascade de gènes différentiellement exprimés à 20 Gy vs 0 Gy en utilisant la méthode publiée en collaboration avec Université d'Evry (Heinonen et al. 2015, Bioinformatics)



Gènes différentiellement exprimés au cours du temps et qui ont un lien (bibliographique) avec la sénescence

La sénescence



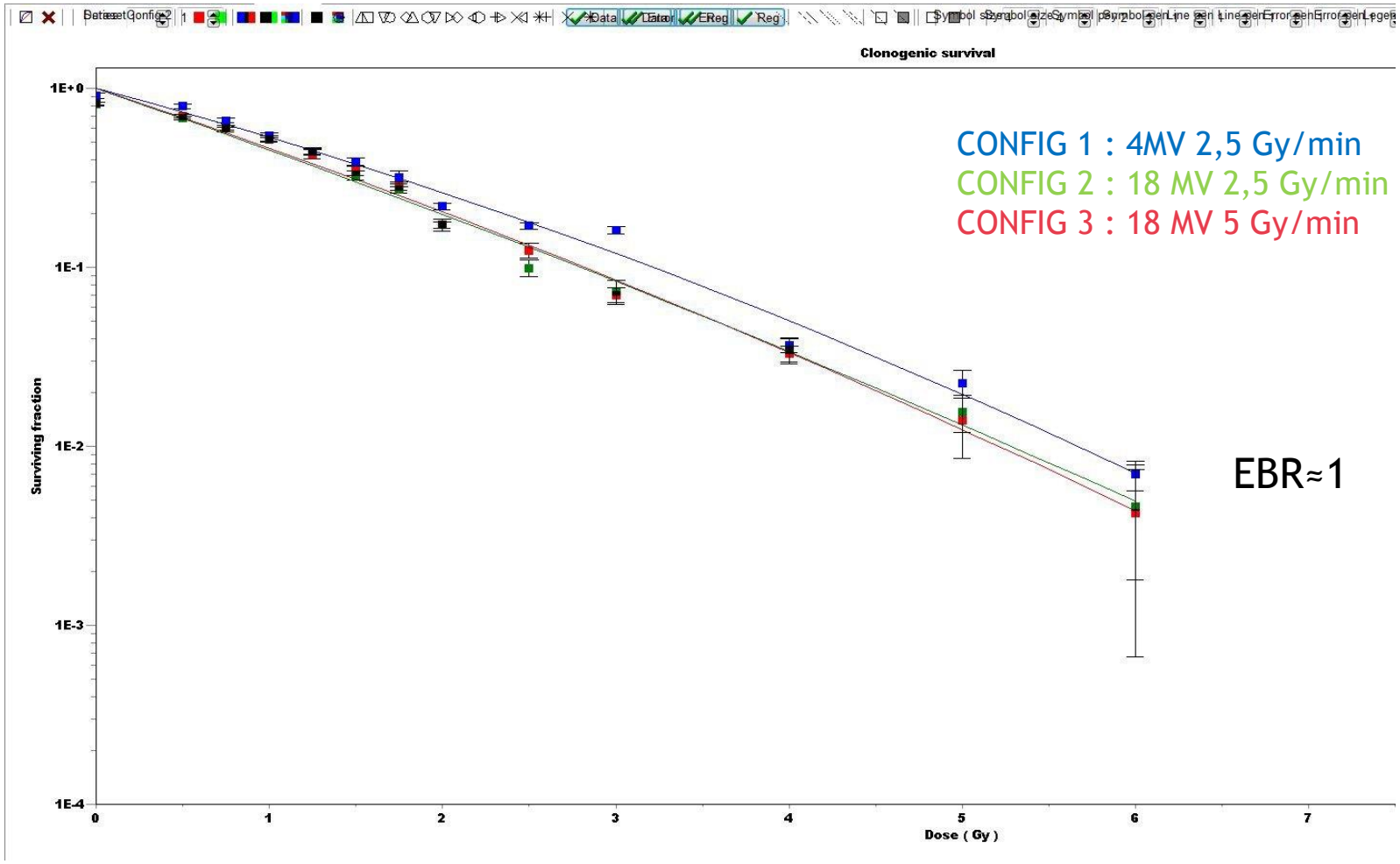


Hypertrophie cellulaire

D'après Burton et Krizhanovsky, CMLS 2014

La cellule sénescente est considérée « morte » au sens radiobiologique (*ie* survie clonogénique)
C'est une cellule vivante métaboliquement très active qui participe aux lésions radiques

Test de clonogénicité



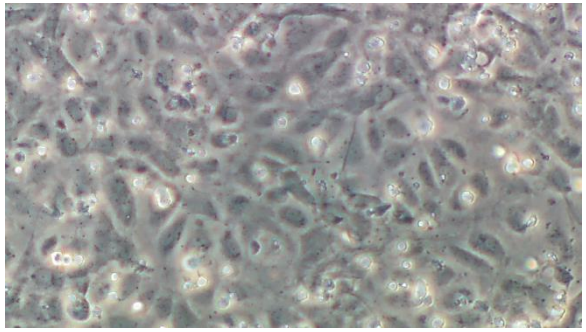
Mis au point sur modèle HUVECs

Gamme de 12 doses d'irradiation

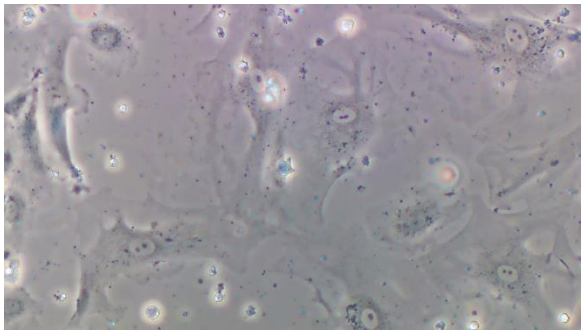
(0 / 0,5 / 0,75 / 1 / 1,25 / 1,5 / 1,75 / 2 / 2,5 / 3 / 4 / 5 et 6 Gy)

Sénescence des HUVEC

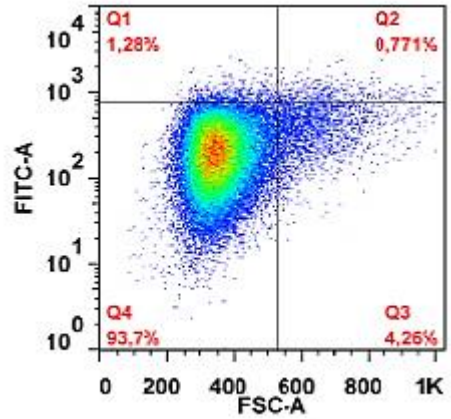
Non-irradié – J7

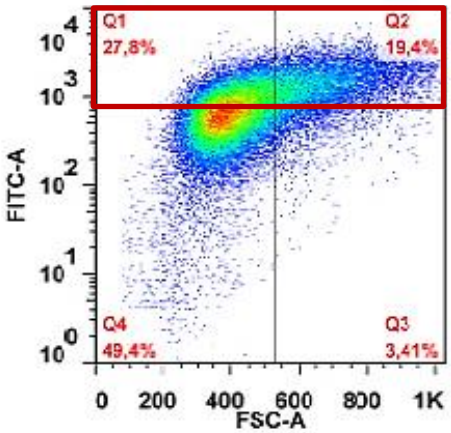


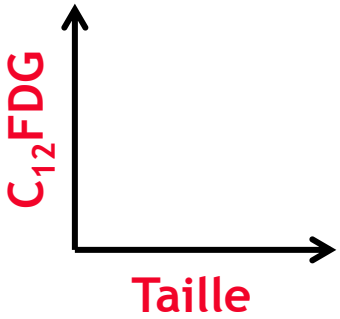
20 Gy – J7

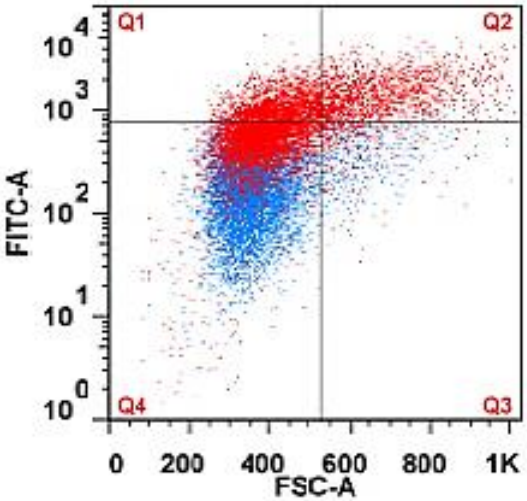


Débit : 2,5 Gy/min
Tension : 4 MV

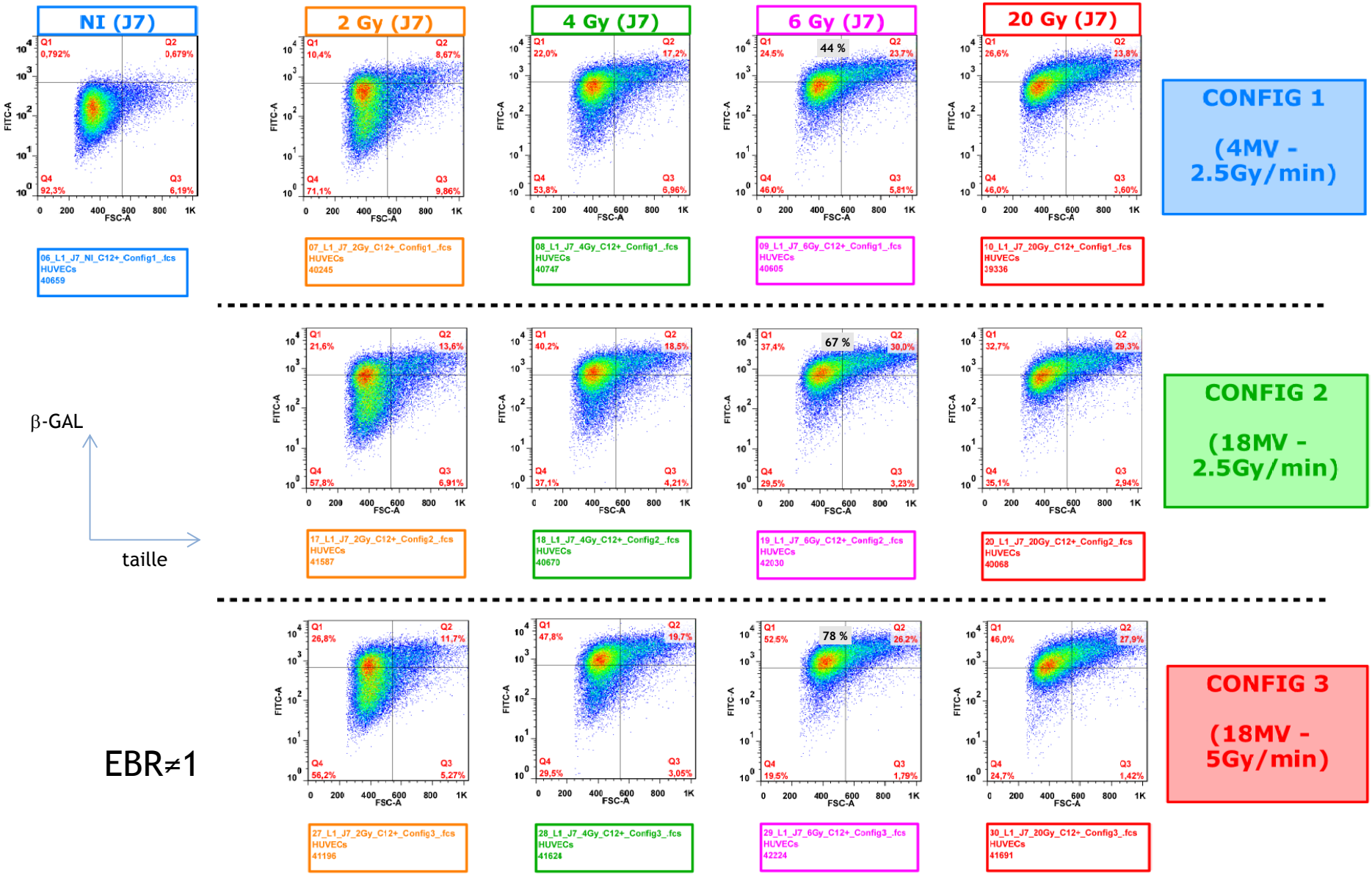








↗ Cytométrie en flux : sénescence et taille des cellules => LINAC



Une recherche pour la radioprotection en phase avec les « nouveaux » concepts, les « nouveaux » outils, les pratiques émergentes

Modélisation

In vitro

In vivo

Comment implémenter des mesures biologiques pertinentes qui pourront prédire le phénotype des cellules « vivantes » ?

Comment modéliser chez l'animal les nouvelles techniques de RT pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques afin de trouver des stratégies de prévention et de traitement des lésions.

Programme IRSN ROSIRIS RadiobiOlogie des Systèmes Intégrés pour l'optimisation des traitements utilisant des rayonnements ionisants et évaluation du RISque associé

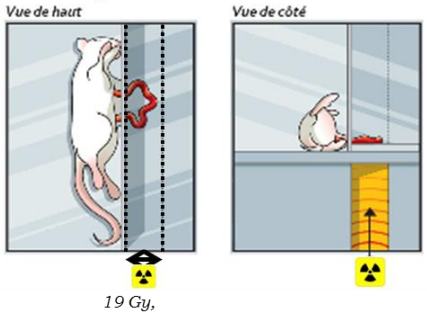
Modélisation pré-clinique des complications des RT : un challenge !

Quelle est la question ?

Organe — Contexte — Effets précoces — Effets Tardifs

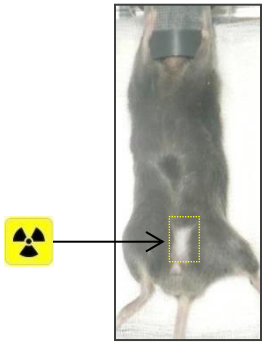
Contraintes dose/volume

Entéropathie radio-induite



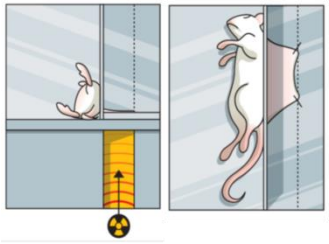
Zheng H, etal Gastroenterology. 2000
Milliat et al , Am J path, 2008
Abderrahmani et al, IJROBP, 2009
Abderrahmani et al, Plos One, 2012
Hneino et al, PLos One 2012
Hneino et al, JBC 2012
Rannou et al, Scientific Reports 2015

Lésions colorectales radio-induites



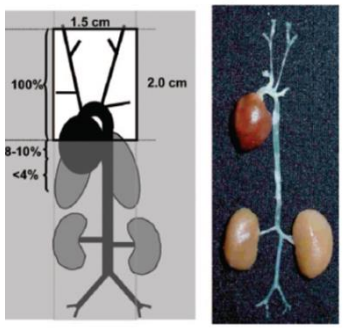
Blirando et al , Am J path, 2011
Mintet et al Am J path, 2015
Blirando et al , Dig Dis Sci, 2015
Mintet et al, Scientific Reports 2017
Loinard et Al , Rad Res 2017

Lésions cutanées radio-induites



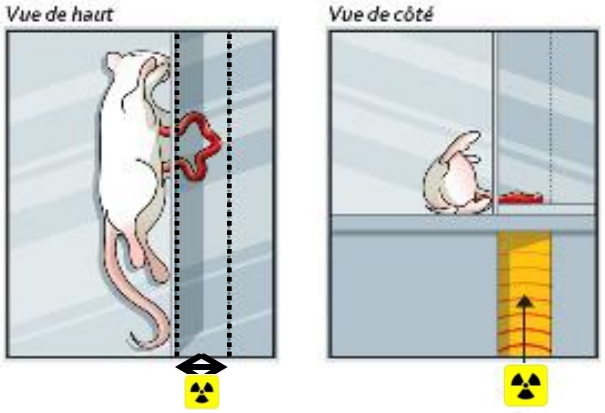
Holler et al, JID, 2009
Chaze et al, Mol Cell Proteomics 2013

Athérosclérose radio-induite

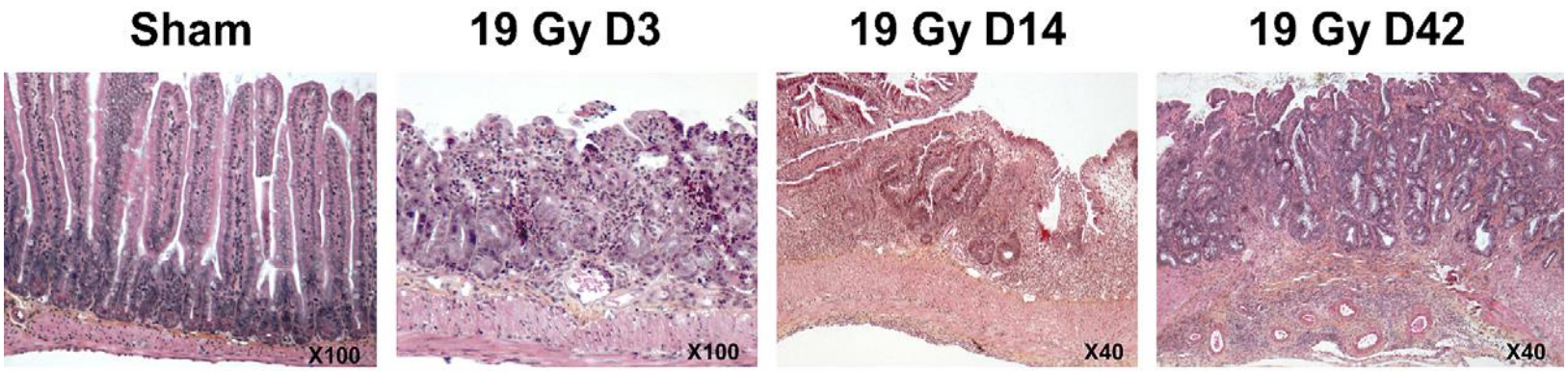


Stewart et Al

Entéropathie radio-induite

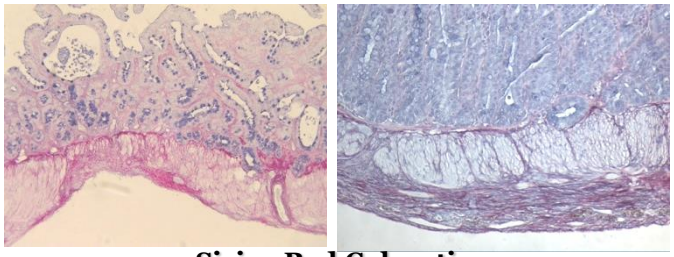


19 Gy,



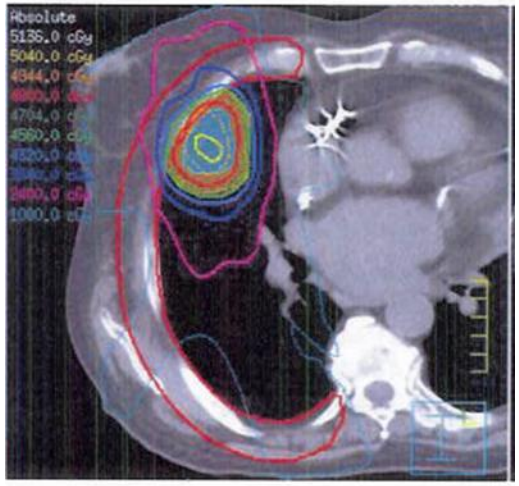
Zheng H, etal Gastroenterology. 2000

Milliat et al , Am J path, 2008
Abderrahmani et al, IJROBP, 2009
Abderrahmani et al, Plos One, 2012
Hneino et al, PLos One 2012
Hneino et al, JBC 2012

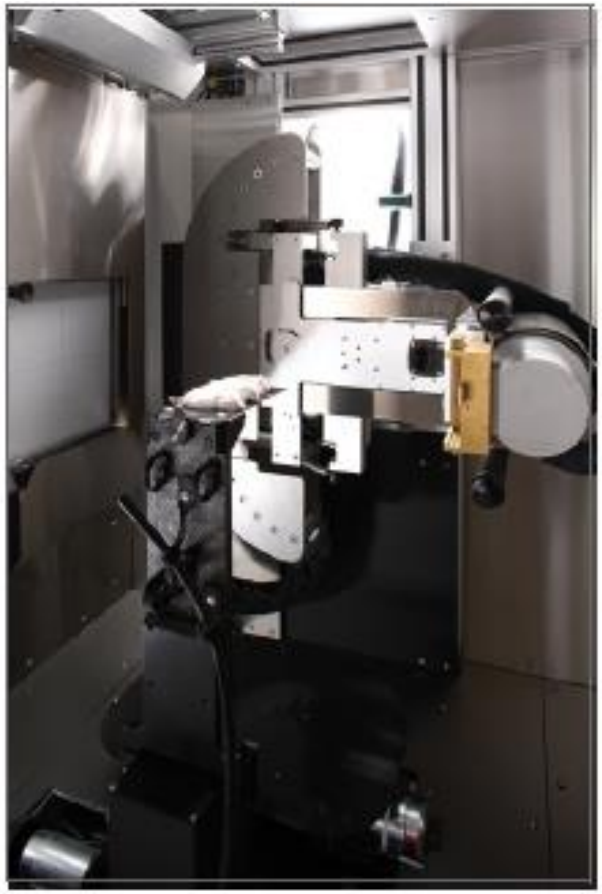


Sirius Red Coloration

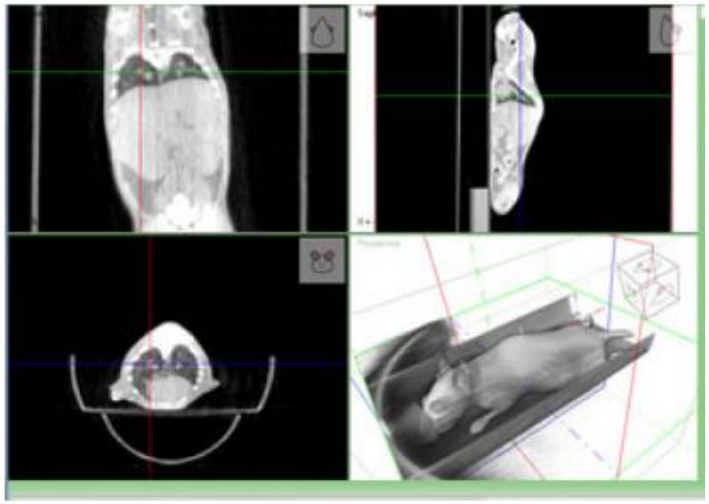
Le cas des fortes doses par fraction



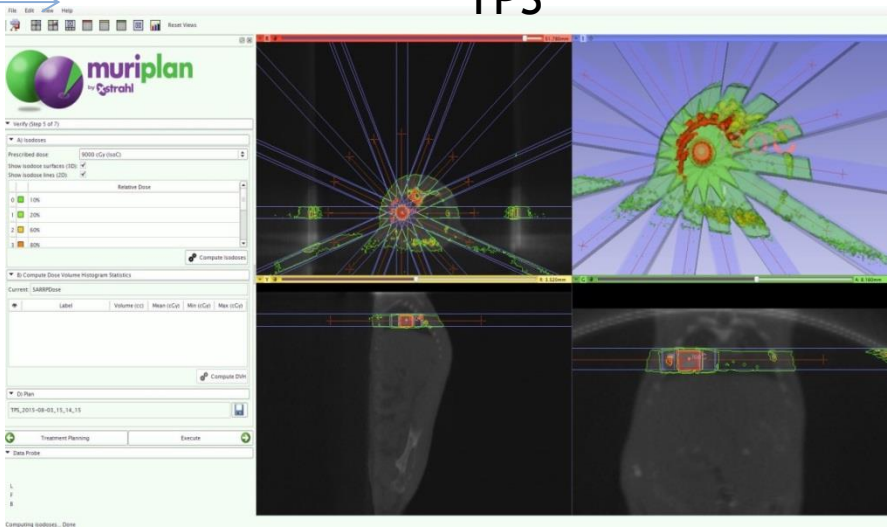
Small Animal Radiation Research Platform



Imagerie Scanner

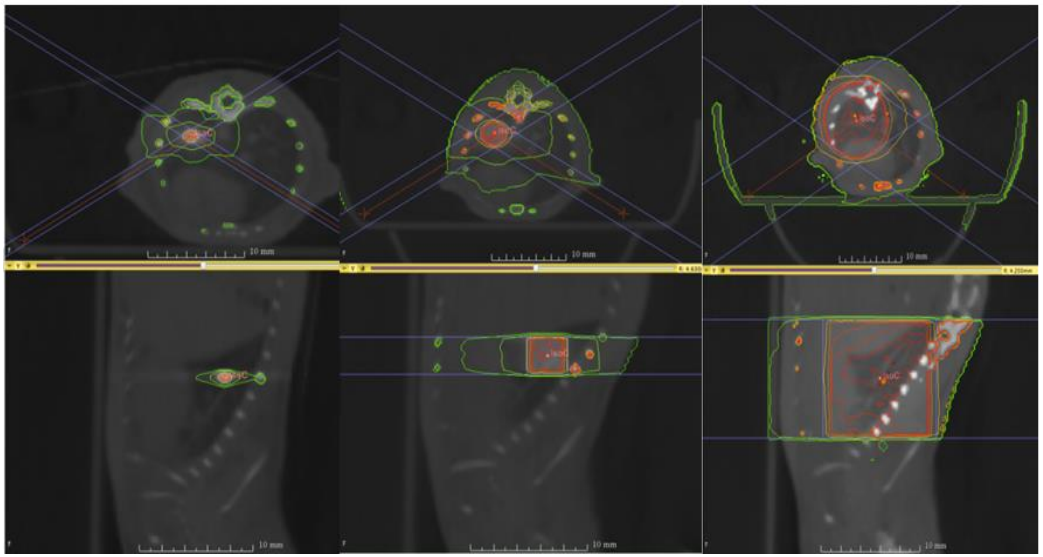


TPS



Isodoses 3D, ARC therapy 250

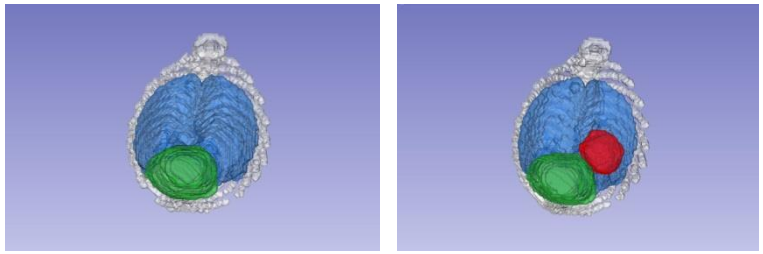
Balistique +++, repositionnement +++ fractionnement +++

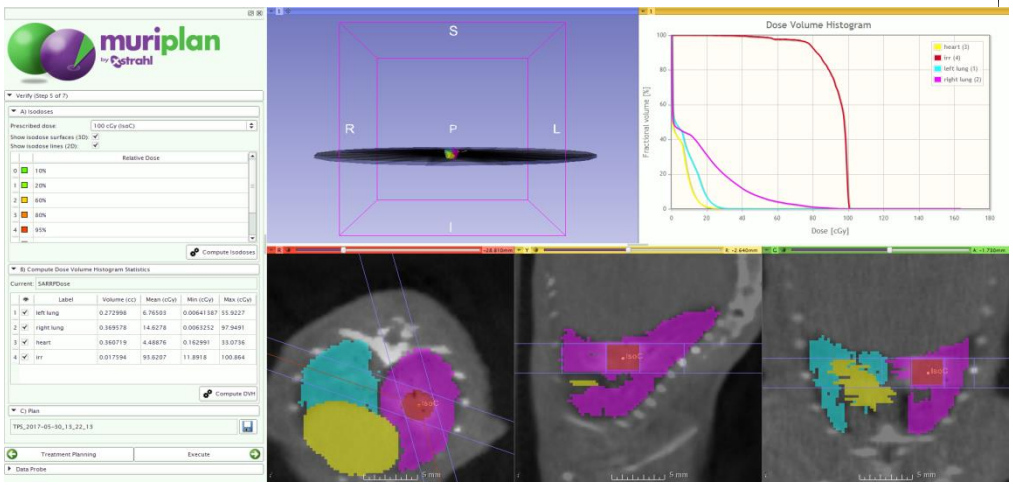


Permet de modéliser des irradiations en conditions stéréotaxiques et d'aborder *in vivo* la problématique de l'hypo-fractionnement sévère

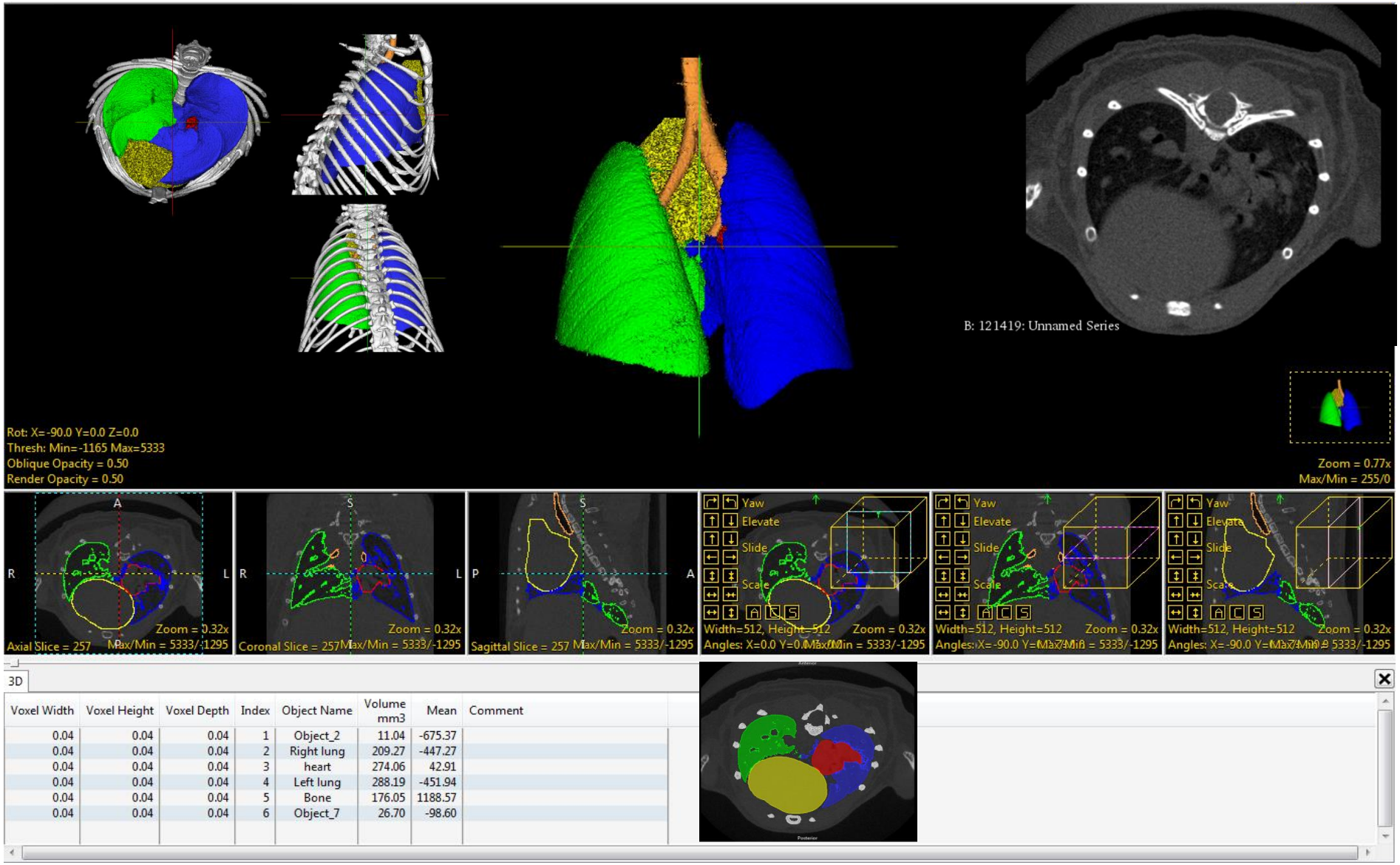
Arc (Vidéo).mp4

Control	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12





Imagerie µCT et analyse d'image



Voxel Width	Voxel Height	Voxel Depth	Index	Object Name	Volume mm3	Mean	Comment
0.04	0.04	0.04	1	Object_2	11.04	-675.37	
0.04	0.04	0.04	2	Right lung	209.27	-447.27	
0.04	0.04	0.04	3	heart	274.06	42.91	
0.04	0.04	0.04	4	Left lung	288.19	-451.94	
0.04	0.04	0.04	5	Bone	176.05	1188.57	
0.04	0.04	0.04	6	Object_7	26.70	-98.60	

Cell

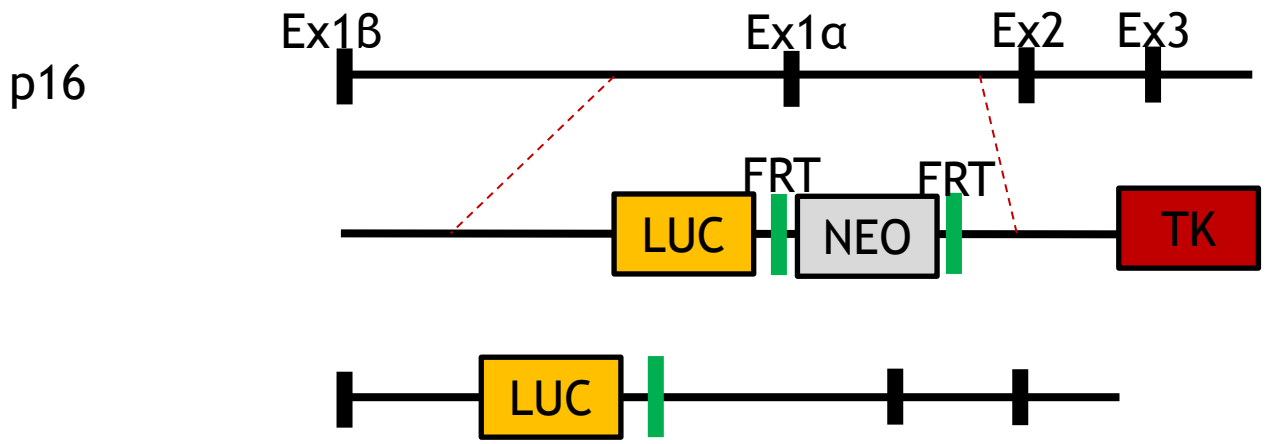
Resource

Monitoring Tumorigenesis and Senescence In Vivo with a *p16*^{INK4a}-Luciferase Model

Christin E. Burd,[1,2] Jessica A. Sorrentino,[2,3] Kelly S. Clark,[1,2] David B. Darr,[1,2] Janakiraman Krishnamurthy,[1,2] Allison M. Deal,[2] Nabeel Bardeesy,[4] Diego H. Castrillon,[5] David H. Beach,[6] and Norman E. Sharpless[1,2,*]

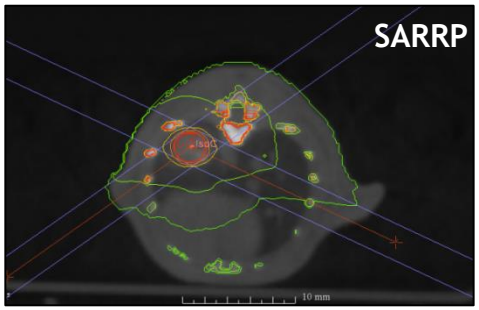
Souris p16/LUC

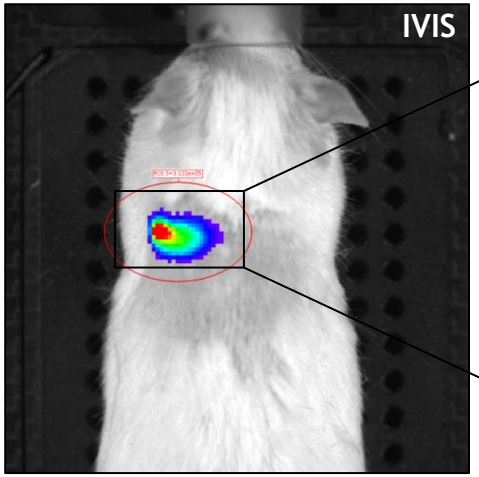
Séquence codante de la luciférase sous le contrôle du promoteur p16

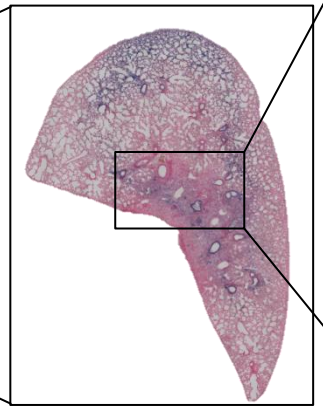


Sénescence in vivo

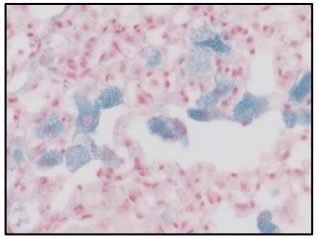
3x3 mm²



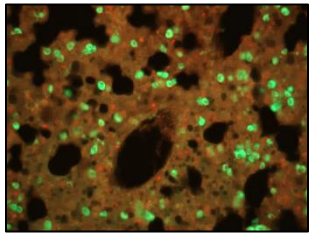




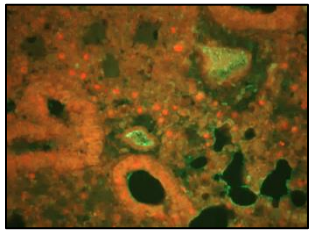
X-gal staining



X-gal



CD68, p21



vWF, p21

Questions en radiobiologie

Quels sont les effets tardifs potentiels de très fortes doses délivrées sur des petits volumes de tissus sains ? pour les organes organisés en série ? En parallèle ?

Quels sont les effets biologiques des fortes doses par fraction ? des forts débits de dose ?

Quelle est la pertinence du modèle LQ pour les fortes doses/fraction (> 6Gy ?)

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

Risques stochastiques (cancer) avec les nouvelles techniques ? Problématique de faibles doses sur de grand volumes

Quels sont les effets biologiques des protons ? Des ions ?

…

Recherche sur complications aux tissus sains… les messages… le futur

Activation cellulaire
Modifications durables des phénotypes
Microenvironnement tissulaire
Compromission de la cicatrisation

Réponse aiguë multicompartimentée
Inflammation

Mort cellulaire

Survie cellulaire

?

Réponse tardive
Inflammation chronique
Fibrose
Cicatrisation pathologique
Processus actif

EBR multiparamétrique

« protocole»
- Dose totale
- Volume
- Fractionnement
- Type de RI

Modélisation en lien avec les nouvelles pratiques

Programme IRSN ROSIRIS RadiobiOlogie des Systèmes Intégrés pour l'optimisation des traitements utilisant des rayonnements ionisants et évaluation du RISque associé

Merci de votre attention

Questions ?