

Nouvelles techniques de radiothérapie

Albert Lisbona et Ludovic Ferrer

ICO René Gauducheau

Nantes

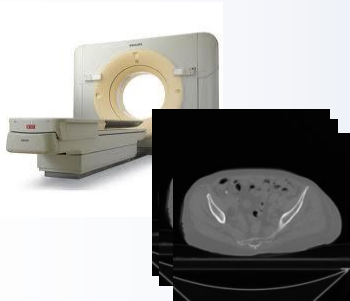
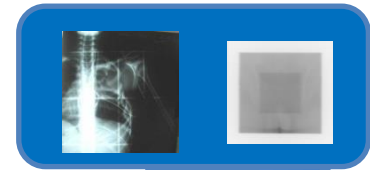
Conflit d'intérêts

- Aucun conflit d'intérêts à déclarer.

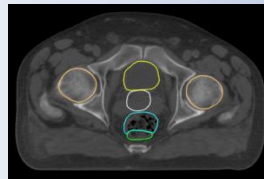
- **Objectifs de la session tutoriale :**
- Présenter des techniques avancées de radiothérapie externe et interne vectorisée,
- Présenter les équipements permettant de réaliser les techniques avancées de radiothérapie,
- Présenter les conditions de mise en œuvre.

Radiothérapie hier/aujourd'hui

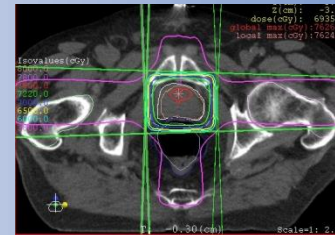
Acquisitions pour le positionnement (films, EPID)



**Imagerie de
préparation**



Délinéation



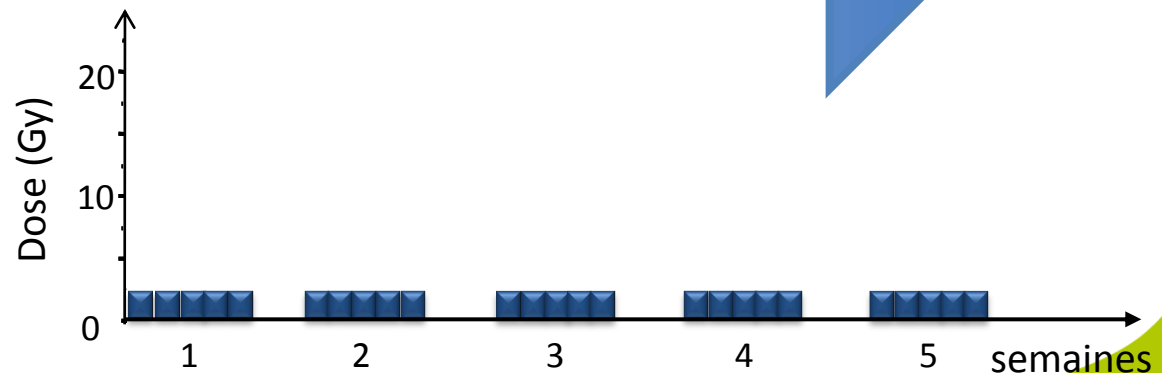
Planimétrie



Traitement

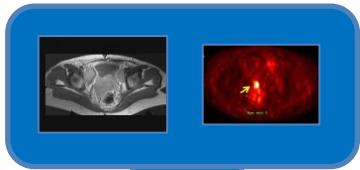
RC3D

D'après G. Delpon

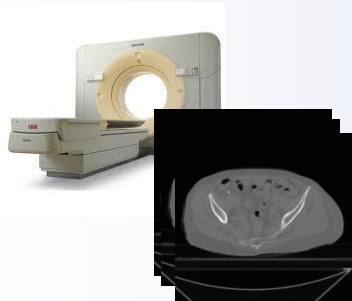
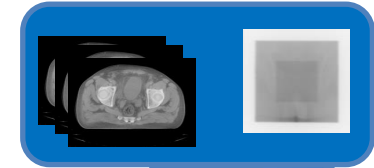


Radiothérapie aujourd'hui/demain

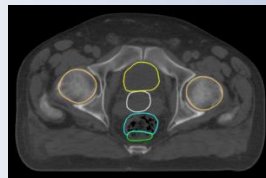
Autres modalités d'imagerie
(IRM, TEP, ...)



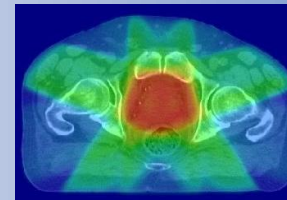
Acquisitions pour l'IGRT (MV, kV, CBCT, ...)



Imagerie de
préparation



Délinéation



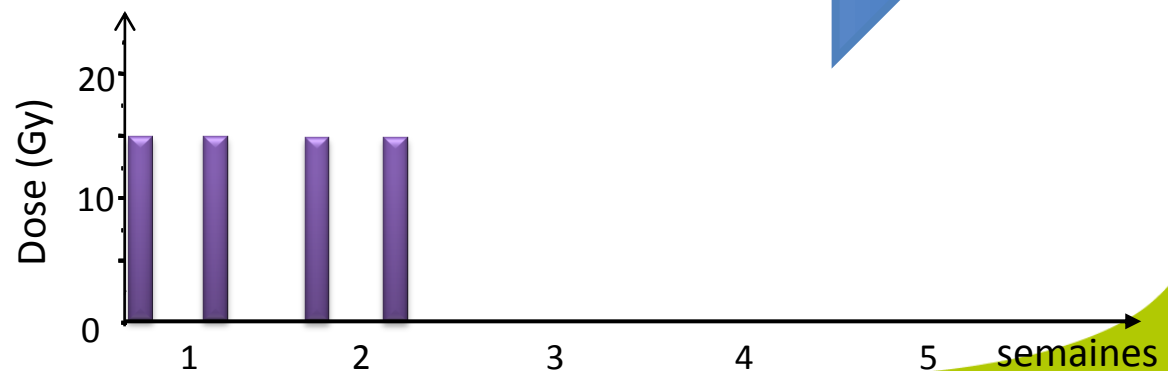
Planimétrie



Traitement

RCMI, SBRT, ...

D'après G. Delpon



Les paradigmes liés aux avancées de la radiothérapie

Table 1 | Paradigms of clinical radiotherapy advancement

Paradigm	Description	Cancer type	Illustrative clinical or modelling examples
Quality	To assure radiation treatment methods are delivered as intended	All radical and palliative radiotherapy; all tumour types	Broad initiatives in radiation oncology to assure quality of radiation therapy ⁴
Toxicity reduction	Precision and accuracy allow the volume of normal tissues irradiated to be reduced, thereby, lowering toxicity	HNSCC; prostate	IGRT and IMRT preserving saliva production ^{96,97} IGRT lowers urinary toxicity ²⁰
Dose escalation	Precision and accuracy allow confident escalation of dose with minimal increases in toxicity	Prostate	IGRT enabled escalation to 79.8 Gy with acceptable toxicities ³²
Hypofractionation	A few (1–5) high dose per fraction treatments delivered with high precision and accuracy	Lung; extracranial metastasis	Increased local control in lung cancer ³³ Single fraction control of metastases ⁹⁸
Voxelization	Image-based estimates of sensitivity employed in the design of radiotherapy dose distributions	HNSCC; prostate; lung	FMISO-PET imaging of hypoxia ⁹⁹ MRS for intra-prostatic boost ¹⁰⁰ FDG-PET for metabolic activity ¹⁰¹
Adaptation	Imaging during treatment to assess anatomical or functional changes and 'adapt' the treatment	HNSCC; cervix; lung; prostate	Parotid gland dose reduction ⁶¹ Bladder and bowel tissue dose reduction ⁸⁶ Dose escalation to gross lung tumour ⁶⁶ Patient-specific dose escalation to prostate ¹⁰²

Abbreviations: CTV, clinical target volume; HNSCC, head and neck squamous-cell carcinoma; FDG, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; FMISO, ¹⁸F-fluoromisonidazole; IGRT, image-guided radiotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; MRS, magnetic resonance spectroscopy.

Techniques avancées en radiothérapie

- Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité :
 - Toutes y compris IMAT, tomothérapie hélicoïdale,
- Irradiations en conditions stéréotaxiques :
 - Radiochirurgie (SRS),
 - Hypofractionné, monofractionné intracrânien (SRT),
 - Hypofractionné extracrânien (SBRT ou SART).
- Radiothérapie Guidée par l'Image (IGRT)

Techniques avancées en radiothérapie

- Per opératoire
- Protons et autres particules
- Curiethérapie
- Méthodes de calcul - Simulation

RCMI / IGRT ORL

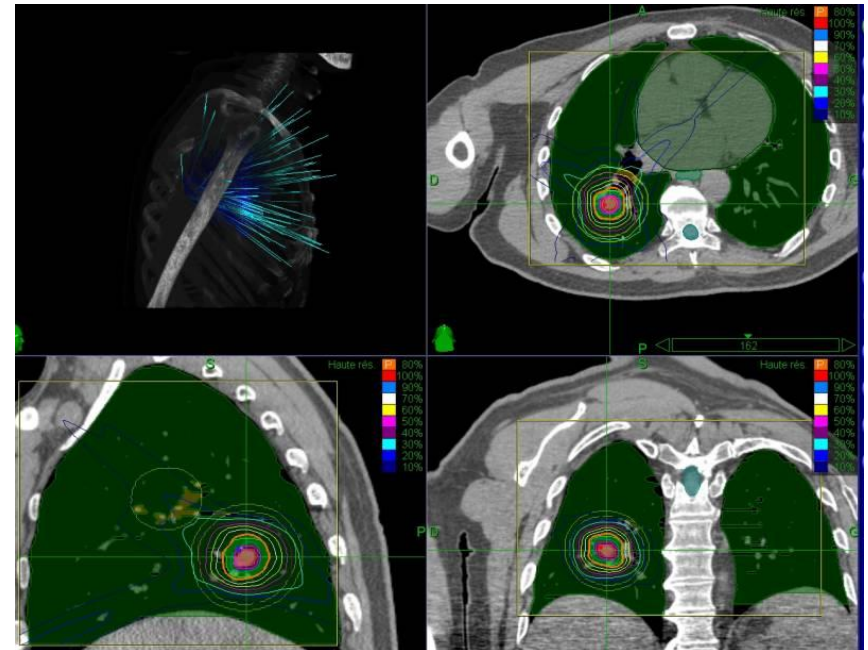
Réduction de la toxicité salivaire
par préservation des glandes parotides



Irradiation en conditions stéréotaxiques

SRS, SBRT / IGRT

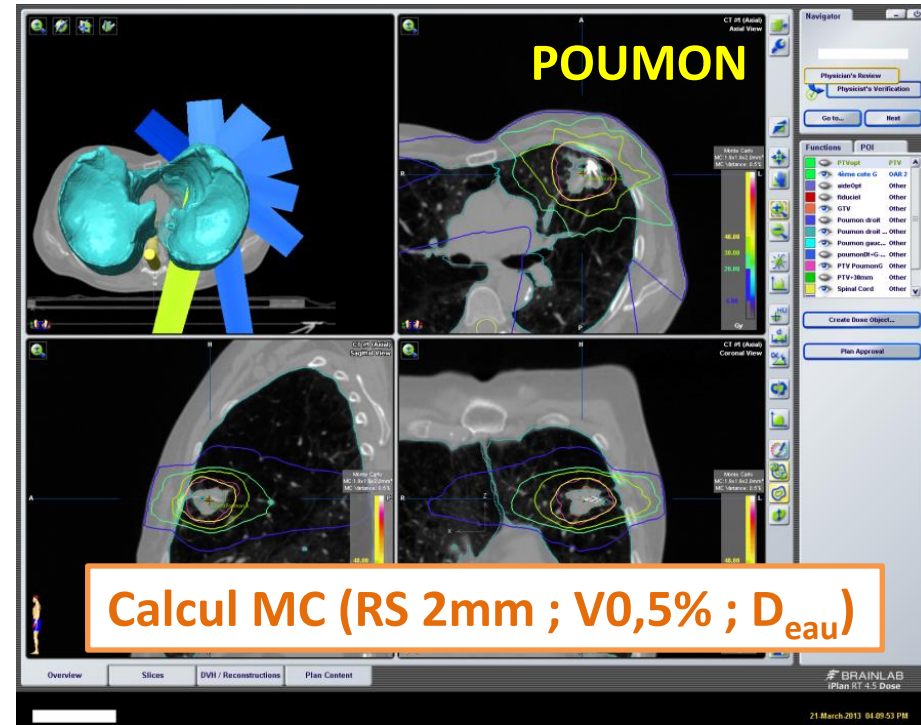
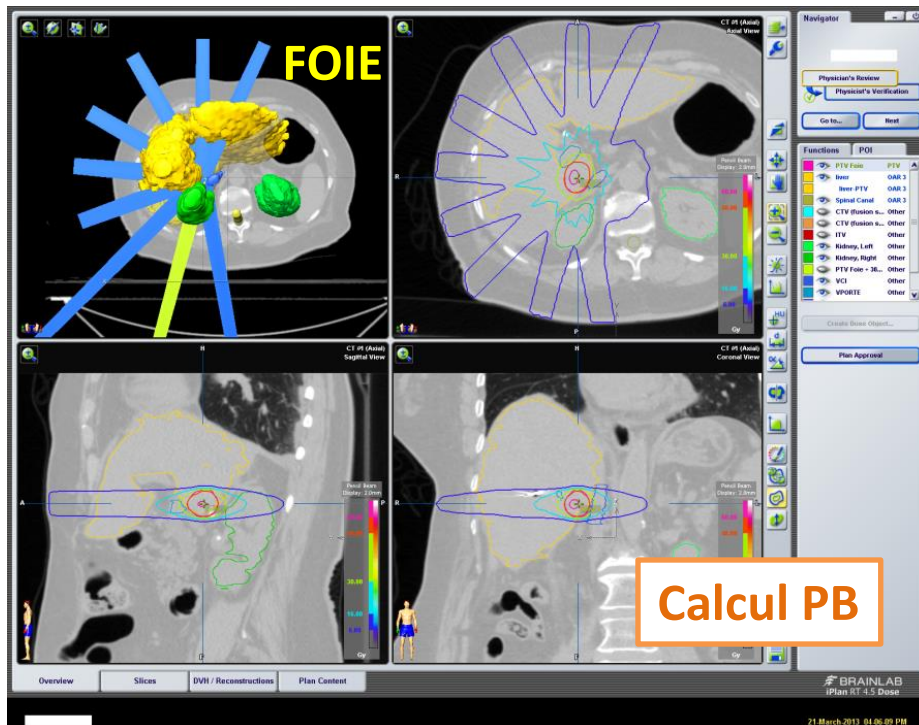
- Quelques fractions (1-5) délivrées à forte dose à la cible avec une précision et une exactitude élevées .
- Marges réduites.
- Forts gradients de dose hors de la cible : toxicité réduite.
- Accroissement du contrôle local.



SBRT - Poumon 3 x 20Gy @ isodose 80%

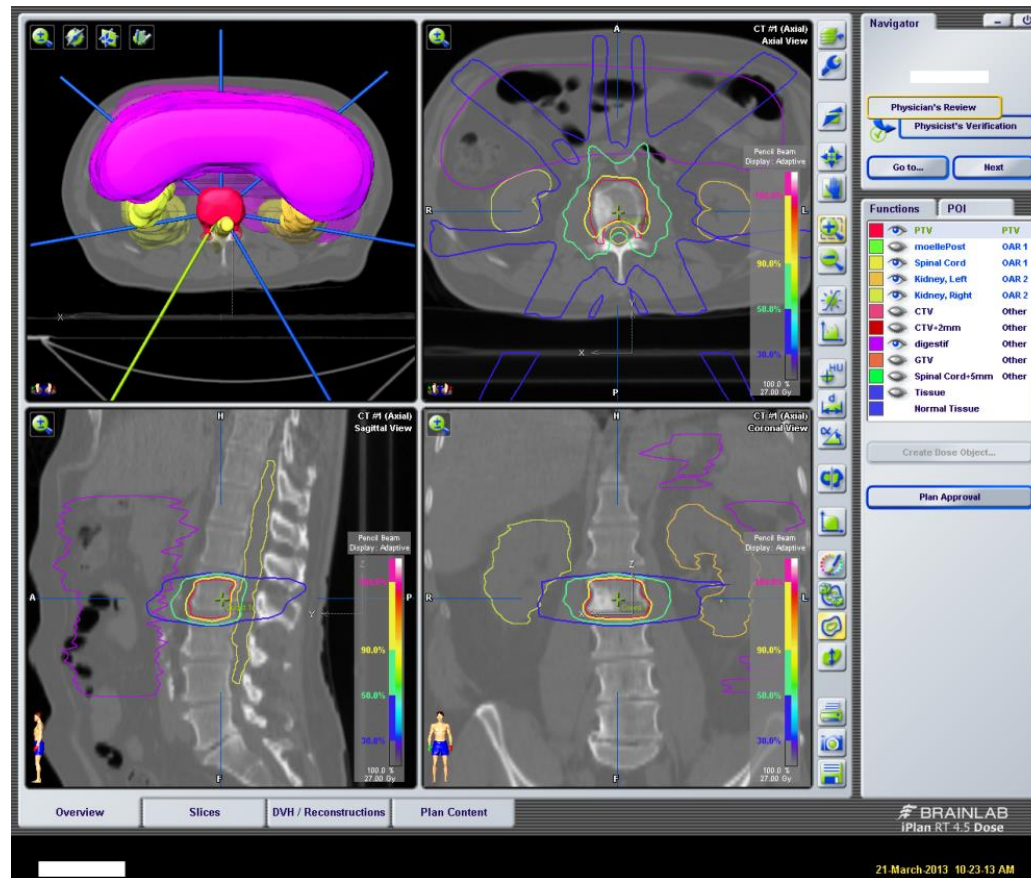
Planification SBRT tumeurs mobiles

- 8 à 10 faisceaux 6MV coplanaires non opposés
- Isodose de prescription : 65 à 80% (poumon), 80% (foie)
- Positionnement des lames : average, marge 0mm / PTV



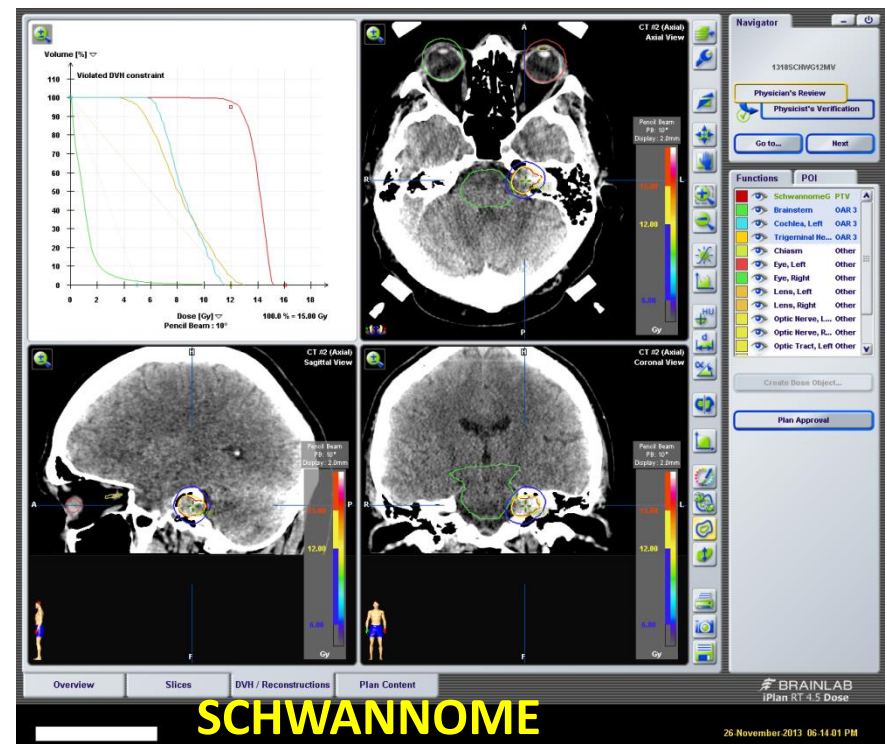
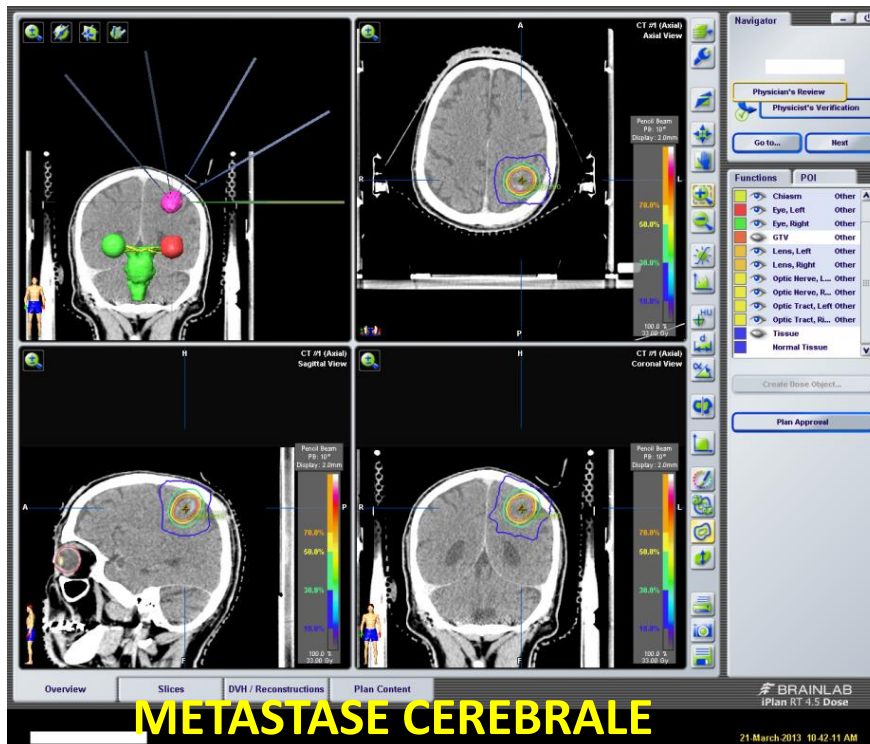
Planification SBRT tumeurs vertébrales

- 7 faisceaux modulés 6MV (non) coplanaires non opposés
- Prescription sur la dose médiane



Planification SRS ou SRT

- Tumeurs bénignes ou malignes, MAV
- 5 arcs dynamiques 6MV non coplanaires, rarement RCM1
- Isodose de prescription : 70% (SRT) à 80% (SRS)
- Positionnement des lames : average, marge 0-1mm / PTV



Radiothérapie adaptative

- Imagerie pendant le traitement permettant d'évaluer les changements anatomiques ou fonctionnels et d'«adapter» le traitement.
- Exemples cliniques publiés :
 - Réduction de la dose aux parotides
 - Réduction de la dose vésicale et des intestins
 - Escalade de la dose dans le poumon
 - Escalade de la dose dans la prostate

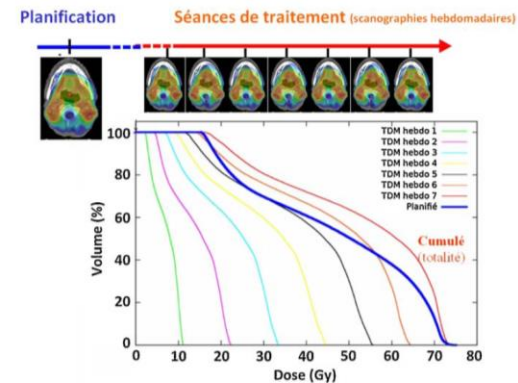


Fig. 6. Histogrammes dose-volume de la parotide gauche en cas d'irradiation d'une tumeur ORL : planifié, cumulés au fur et à mesure des semaines de traitement, et cumulé sur la totalité des séances.

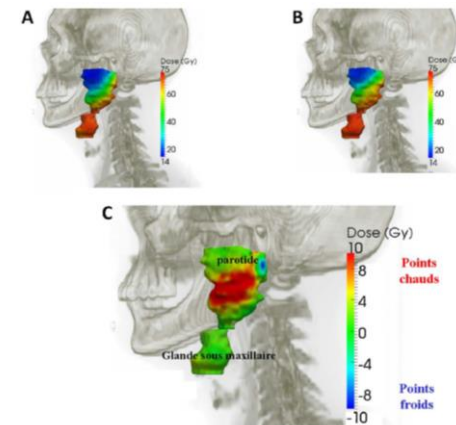
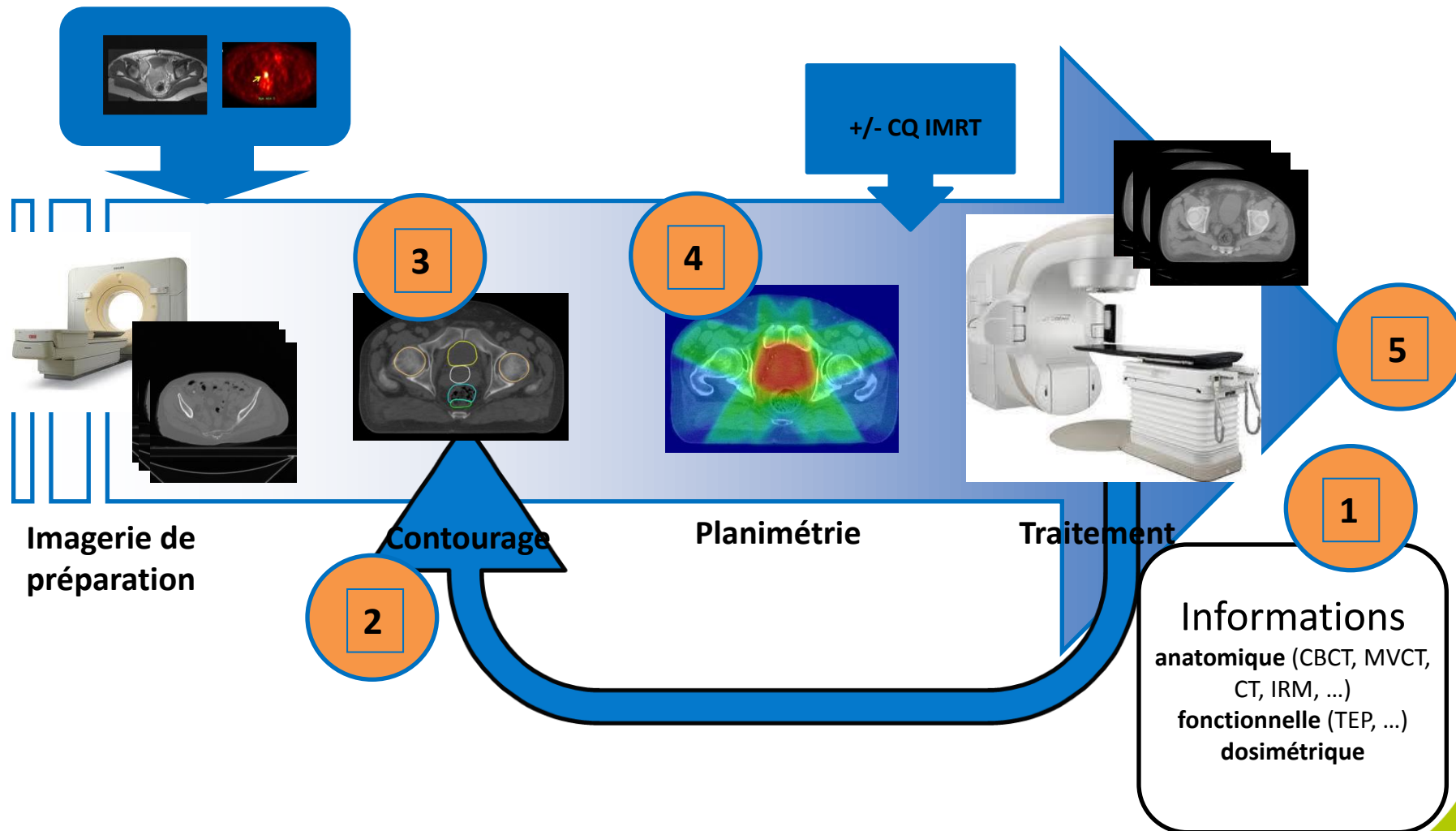
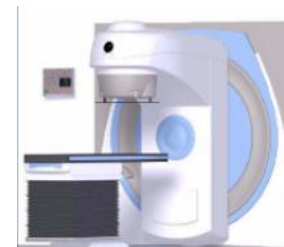


Fig. 7. Distribution de dose à la surface des glandes parotide et sous-maxillaires gauches en cas d'irradiation ORL. A. Dose planifiée. B. Dose totale «cumulée» sur la totalité des séances (ramenée à la scanographie de planification). C. Dose planifiée soustraite de la dose cumulée (sur la scanographie de planification).

Radiothérapie adaptative





Radiotherapy accelerator

1.5 T or 3 T MRI system



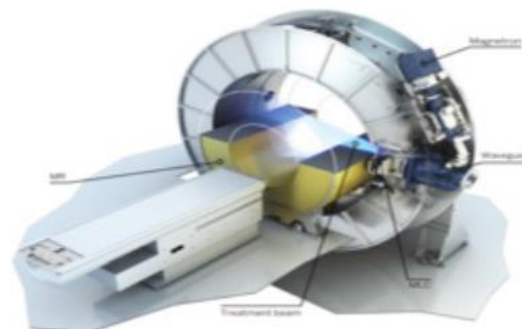
ViewRay : MRIdian

3 sources de Co 60 / Linac , 0,35 T





To discover and enhance
new technologies that focus
on improving and prolonging
people's lives.



The ROYAL MARSDEN



MDAnderson
Cancer Center



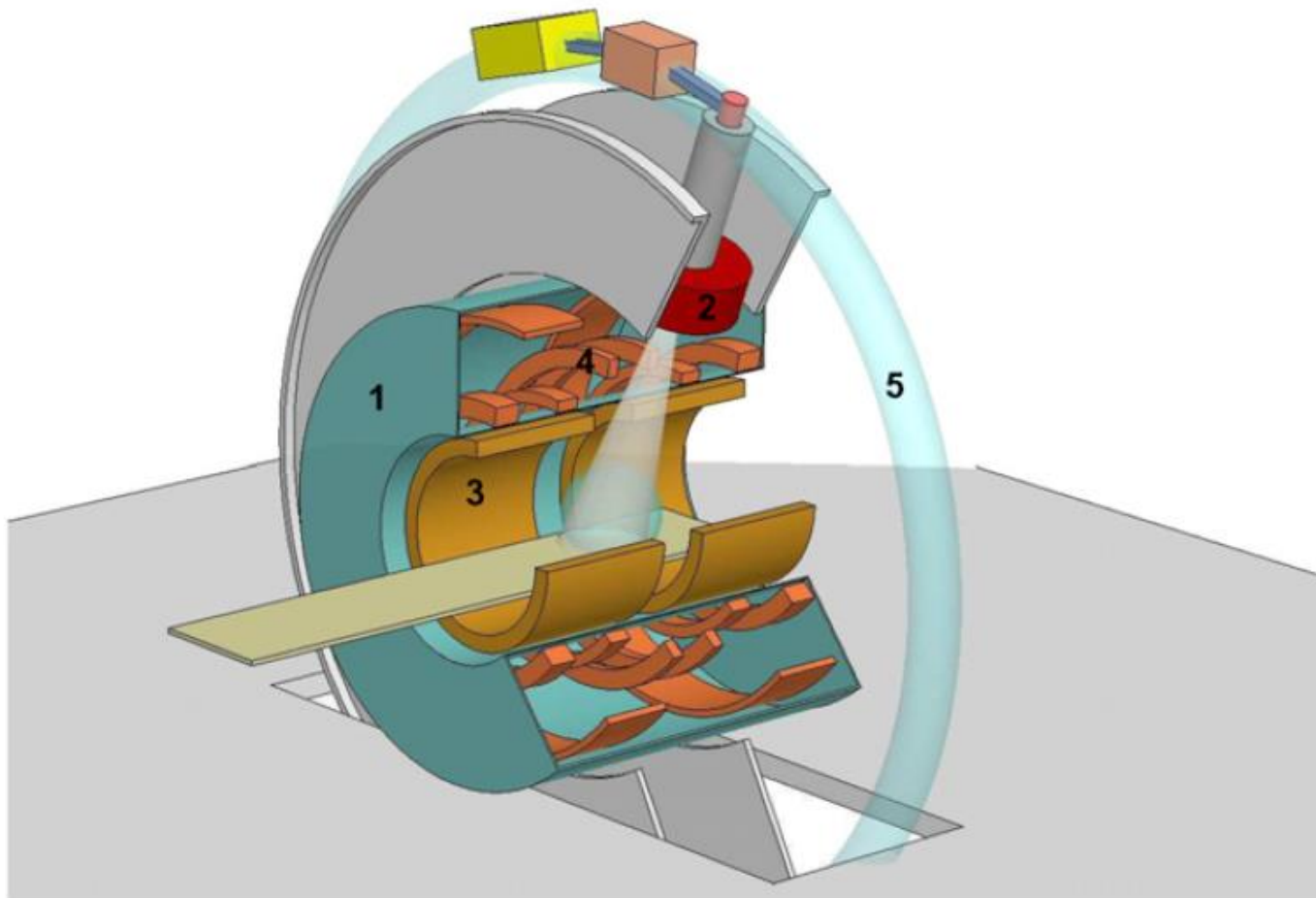
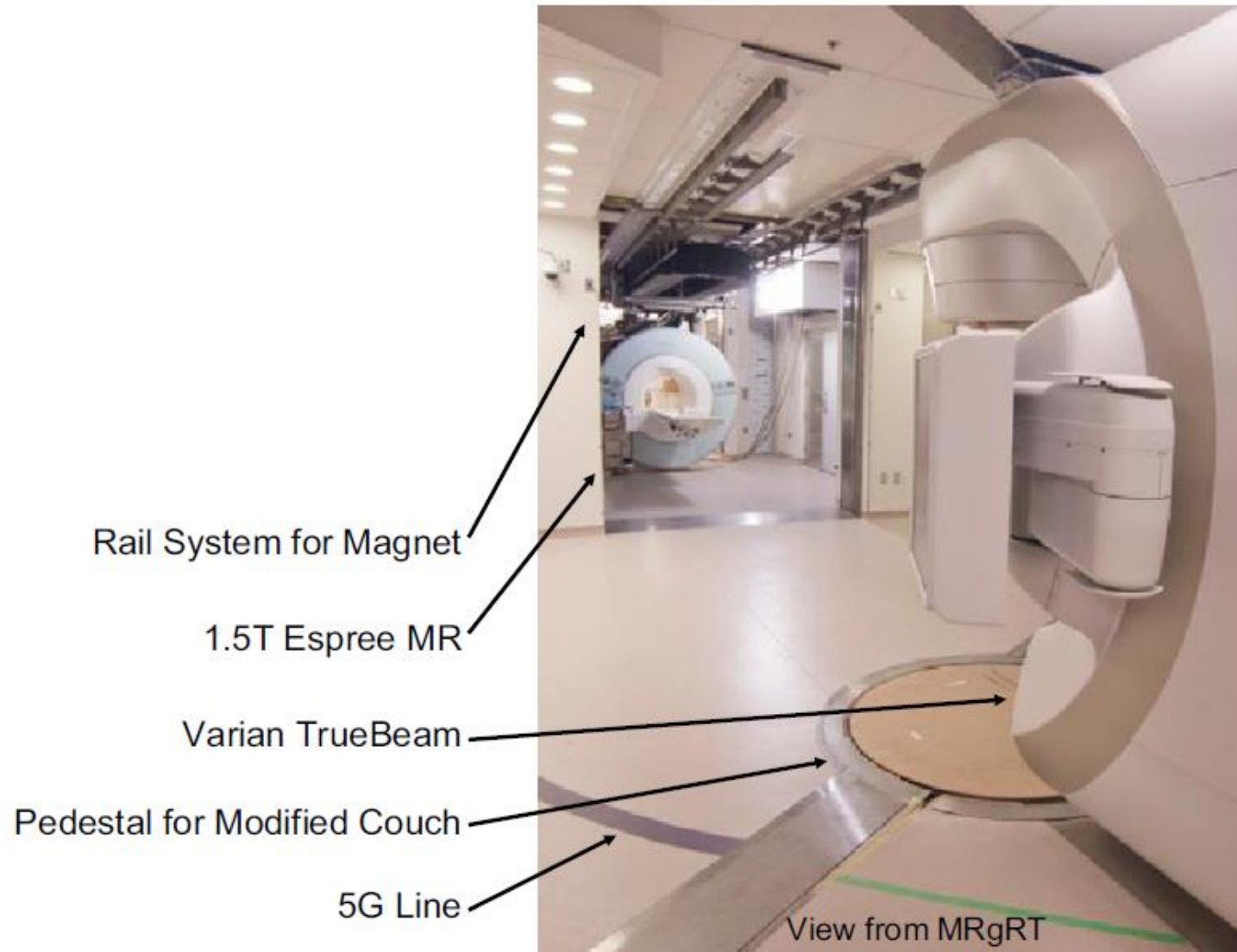


Figure 1. Sketch of the MRI accelerator concept. The 1.5 T MRI is shown in blue (1), the 6 MV accelerator (2) is located in a ring around the MRI. The split gradient coil (3) is shown in yellow and in orange the superconducting coils (4) are shown. The light blue ring around the MRI indicates the low magnetic field toroid (5) in the fringe field.

Développement IMRIS/Varian



Recommandations du groupe de travail sur les conditions de mise en œuvre des « nouvelles techniques et pratiques » en radiothérapie

RAPPORT
du Groupe de travail issu du
Groupe permanent d'experts en
radioprotection médicale



Recommandations du groupe de
travail sur les conditions de mise
en œuvre des « nouvelles
techniques et pratiques » en
radiothérapie

GT GPMED

Contexte

- Accidents de radiothérapie.
- Conférence « Modern Radiotherapy » Versailles Décembre 2009.
- Une nécessité de définir : « Les conditions de mise en œuvre des nouveaux équipements et nouvelles pratiques associées ainsi que les besoins des utilisateurs en termes de compétences spécifiques, de formation et de guide de bonnes pratiques. »

Contexte

- Les recommandations émises dans ce rapport concernent en priorité :
 - les évolutions telles que la mise en service de techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou d'irradiation en conditions stéréotaxiques.

Constat

- Le GT constate que les nouvelles techniques en radiothérapie se développent actuellement avec un encadrement et des recommandations insuffisants.
- Ainsi, ce GT est amené à émettre les 12 recommandations suivantes.

L'ordre ne préjuge pas de leur importance.

R1 : Création d'un comité permanent d'experts

- Ce comité créé pour accompagner les professionnels lors de la mise en œuvre de nouvelles pratiques/techniques serait chargé :
 - de définir quel appareil ou technique nécessite de nouvelles dispositions,
 - de définir les prérequis préalables à la mise en œuvre d'une nouvelle technique,
 - de préciser quelles nouvelles dispositions doivent être élaborées (formation, contrôle qualité, information des patients etc.),
 - d'organiser l'élaboration de ces dispositions,
 - d'assurer le suivi de l'application de ces dispositions,
 - d'émettre des recommandations pour la mise en œuvre des audits externes.

R2 : Mettre en place les audits cliniques par les pairs

- Le GT recommande :
 - de mettre en place l'audit clinique (par les pairs) conduit par une équipe pluridisciplinaire, à l'instar de plusieurs pays européens,
 - de réaliser un audit avant le traitement du 1^{er} patient puis lors de l'utilisation courante (visites périodiques).

R3 : Vérifier les pré-requis

- Le GT recommande la vérification des prérequis d'un centre, préalable à la mise en œuvre des nouvelles techniques, dans le cadre d'un audit interne ou externe.

R4 : Gestion de projet

- Le GT recommande :
 - la constitution d'une équipe restreinte multidisciplinaire, expérimentée et de favoriser l'émergence de personnel référent/expert dans l'utilisation de ces techniques,
 - la réalisation d'une analyse de risques a priori,
 - une phase d'apprentissage comprenant une montée en charge progressive en nombre de patients, et en complexité des traitements,
 - la diffusion de la nouvelle technique ou pratique à l'ensemble de l'équipe à l'aide d'une formation continue.

R5 : Ressources humaines : effectifs adaptés aux enjeux

- La mise en œuvre, puis l'exploitation d'une nouvelle technique ne peut pas se faire à moyens humains constants afin de garantir la qualité et la sécurité des traitements. Un recours ponctuel à des ressources externes lors de la phase de mise en œuvre peut être justifié.
- **La place des institutions et de leur DRH est essentielle sur ce point.**
- Le GT recommande une adaptation des moyens humains particulièrement en physique médicale lors de la mise en place et de l'utilisation de techniques innovantes ou spéciales.
- Les recommandations en termes de moyens humains émises par les sociétés savantes concernées en fonction de la technique pratiquée et du nombre de patients pris en charge doivent être appliquées.

R6 : Formation

- **Formation initiale et continue**
 - Le GT recommande que les formations initiales et continues des professionnels intègrent les évolutions des techniques et pratiques dès leur émergence.
 - Les sociétés savantes et les organismes de formation veilleront à maintenir une offre de formation en adéquation avec ces évolutions.

R6 : Formation

- **Rôle du constructeur**
- Le GT recommande :
 - que la fourniture de matériel ne soit possible que si une formation minimale préalable est délivrée par le constructeur aux différentes catégories de professionnels concernés. La formation à l'utilisation du matériel doit être appliquée aux différentes modalités de traitement que peut délivrer la machine.
 - que la formation délivrée chez le client le soit en français.
 - un accompagnement des équipes par le constructeur jusqu'à la fin de la phase d'apprentissage dans un cadre contractuel (exploitant/fournisseur)

R7 : Contrôle des performances techniques et dosimétriques

- **Recette :**
- Le GT recommande :
 - la mise à disposition des utilisateurs, par les constructeurs, de données génériques (« golden data / données de référence ») issues de mesures réalisées sur des équipements équivalents pour que le nouveau centre utilisateur puisse les comparer à ses propres mesures,
 - le contrôle de l'ensemble de la chaîne de traitement par la réalisation de tests dosimétriques de bout-en-bout (« end to end »).

R7 : Contrôle des performances techniques et dosimétriques

- **Contrôles qualité :**
- Le GT recommande :
 - dès les premières utilisations sur le territoire français d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle technique, qu'un travail portant sur la mise en service et le contrôle qualité des nouveaux dispositifs et techniques soit initié par les professionnels afin d'établir des recommandations,
 - d'étendre le cadre et les conditions de réalisation du contrôle externe dosimétrique aux techniques complexes et innovantes au-delà des seuls contrôles mentionnés par la décision ANSM du 2 mars 2004 (modifiée par la décision du 27 juillet 2007), en impliquant les structures de métrologies nationales,
 - que les contrôles dosimétriques déjà disponibles auprès de laboratoires reconnus (EQUAL ESTRO, RPC ...) soient réalisés avant la première mise en service, puis périodiquement, sans attendre l'évolution du cadre réglementaire,
 - la réalisation d'inter comparaisons dosimétriques entre les centres utilisateurs.

R8 : Prestations externes en physique médicale

- Le GT recommande l'encadrement des prestations externes en physique médicale afin de définir notamment les compétences nécessaires et les responsabilités.

R9 : Développer le recueil prospectif et l'analyse des données concernant les patients en radiothérapie

- Le GT recommande de constituer une base de données prospective des premiers patients traités avec une nouvelle technique à des fins d'analyse, de suivi et d'évaluation des résultats cliniques.

R10 : Renforcer l'information et l'implication des patients

- Le GT recommande de mettre le patient au cœur du dispositif avec un retour d'information par le patient lui-même :
 - Une information claire et adaptée doit être délivrée au patient, avec traçabilité dans le dossier médical et dans le système qualité de l'établissement.

R11 : Réviser les critères d'agrément INCa pour la pratique de la radiothérapie

- Le GT recommande que les critères INCa soient régulièrement révisés afin d'intégrer les spécificités des nouvelles techniques et pratiques.

R12 : Améliorer la diffusion des informations relatives à la matériovigilance et au retour d'expérience

- Le GT recommande :
 - une meilleure diffusion par l'ANSM des informations relatives au signalement de matériovigilance auprès des professionnels de la radiothérapie,
 - une meilleure coordination au niveau européen et international concernant le retour d'expérience d'événements concernant les nouvelles techniques.

Conclusion

- Les innovations en radiothérapie ne doivent pas progresser sans prendre en compte d'autres avancées dans le domaine de l'oncologie.
- Des efforts doivent être faits pour créer des plates-formes permettant la multi-modalité des schémas thérapeutiques à explorer, pour le patient individuel, en toute sécurité.

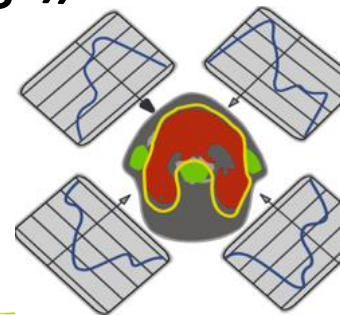
Radiothérapie externe/interne

- Un paradigme commun
 - Utilisation de rayonnements ionisants
 - Eliminer les cellules cancéreuses
 - Epargner les cellules saines
- Des approches méthodologiques différentes



Approches méthodologiques (RTHE)

- Présence d'une cible identifiée ([G,P,C,I]TV)
- **Optimisation** de la balistique d'irradiation
- Modulation d'intensité des faisceaux photons
(= **sculpture de dose**)
- **Posologie** : Dose absorbée ($\text{Gy} = \text{Joules/kg}$)
 - Relation Dose-Effet (cure/toxicité)
- La **Physique** et **Radiobiologie** « maîtrisées »
 - Balistique & métrologie des faisceaux
- Fractionnement (réparation cellulaire)

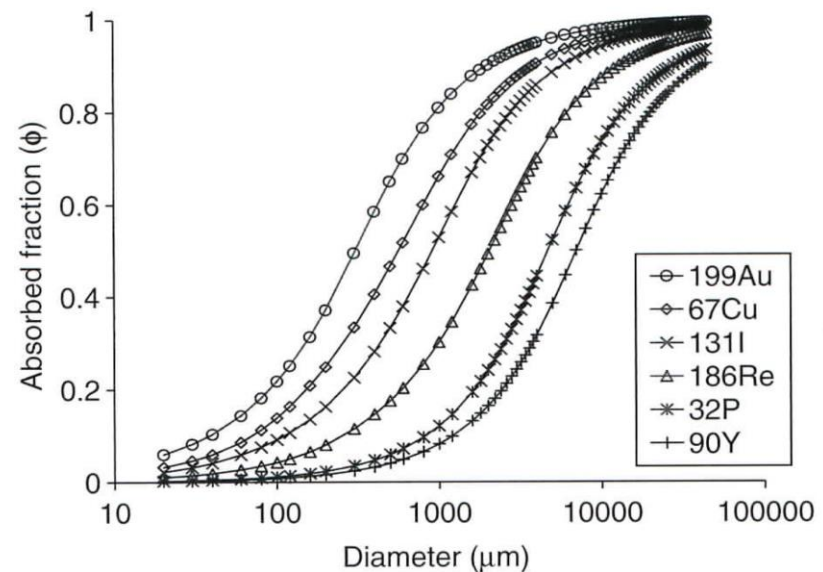
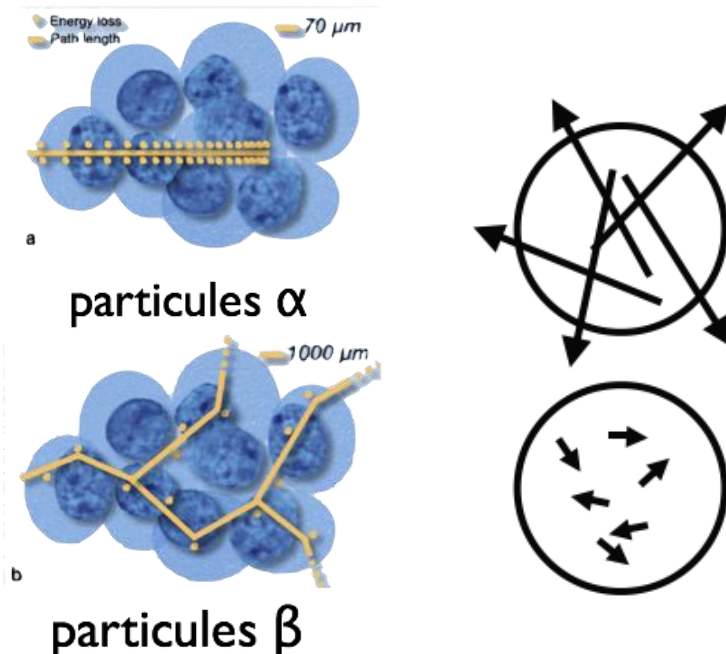


Optimisations du traitement en RTM

- Comment définir une «balistique» d'irradiation **optimale** ? (~ meilleur ciblage)
 - Molécules (vecteurs de la radioactivité) **spécifiques** des processus ciblés (anticorps, peptides, ...)
 - Fixer **solidement** le radiopharmaceutique dans l'environnement tissulaire
 - **Nombreux sites de fixation** disponibles dans l'environnement tumoral

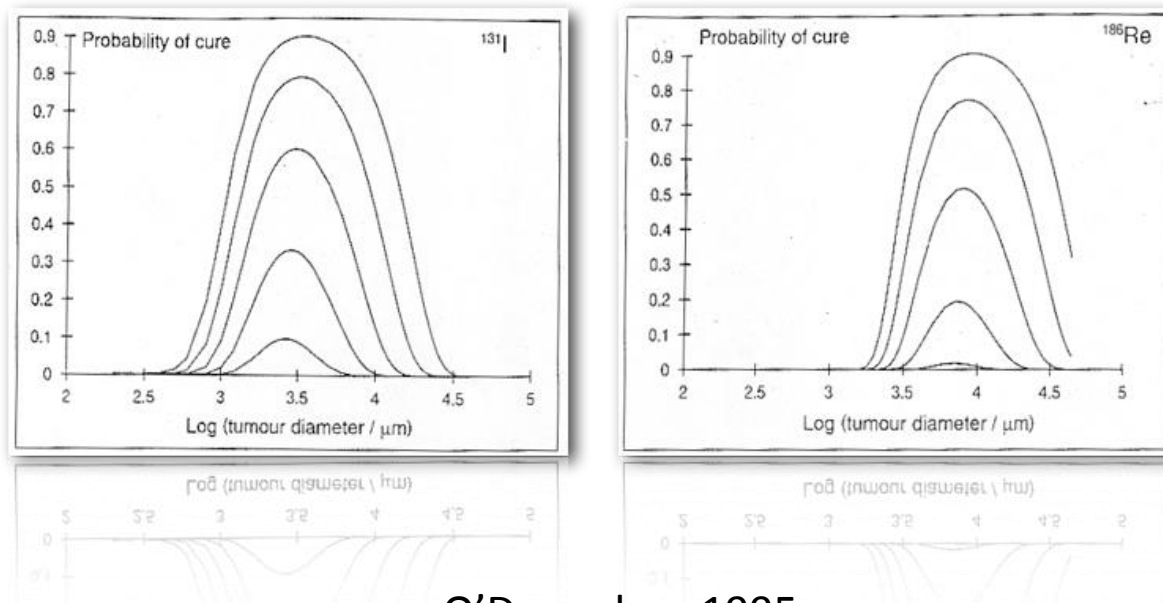
Optimisations du traitement en RTM

- Parcours des particules ionisantes en accord avec les dimensions des «cibles»
- Transfert d'énergie linéique (TEL), **fraction absorbée Φ**



Optimisations du traitement en RTM

- Taille tumorale et cure tumorale
 - La fraction absorbée $\Phi(E_{\text{moy}}, \text{Taille}_{\text{Tumeur}})$
 - Taille tumorale optimale pour un radionucléide donné



O'Donoghue, 1995

Quelques radionucléides d'intérêt

Radionuclide	E _{tot} (keV)	Diamètre optimal (mm)
⁹⁰ Y	939,1	34,0
¹³¹ I	192,3	3,4
¹⁷⁷ Lu	146,7	2,0
²²³ Ra	939,1	0,1

A titre illustratif

- Nouvelles thérapies:
 - ^{177}Lu Lutathera:
 - Tumeurs neuroendocrines
 - Vecteur : récepteur de la somatostatine
 - $^{223}\text{Ra-Cl}_2$:
 - Cancer métastatique de la prostate
 - Vecteur : pas.

Caractéristiques physiques des radiopharmaceutiques à tropisme osseux

Radiopharmaceutique		T1/2 (j)	E β (MeV) Moy	Parcours moy (mm)	E γ (keV)	Dose (cGy/MBq)	
Isotope	Vecteur					Lésion	Os
^{32}P	Phosphate	14.3	0.695	1.85	-	5	0.6
^{89}Sr	Chloride	50.5	0.583	1.75	-	23	1
^{153}Sm	EDTMP	1.95	0.224	0.53	103	67	15
^{186}Re	HEDP	3.77	0.349	0.92	137	2	0.1
^{223}Ra	Chloride	11.4	E α : 28	<100 μm	0.9 MeV	30	1

β^- pur (^{89}Sr et ^{32}P), α (^{223}Ra) $\rightarrow$ pas d'imagerie

β^- et γ (^{186}Re , ^{153}Sm) $\rightarrow$ imagerie

Efficacité:

- **Traitement précoce:** littérature montre un bénéfice significatif
- **Traitement tardif:** efficacité plus problématique

Fixation du Radium 223

- Cible l'os nouveau dans et autour des métastases
- Incorporé dans la matrice osseuse



Comparaison des différents radiopharmaceutiques utilisés en RIV osseuse

New Generation (Alpha pharmaceuticals)

First Generation (Beta Radiopharmaceuticals)

	Radium 223	Metastron	Quadramet
Improves overall survival	Yes	No	No
Minimal toxicity/Adverse Events	Yes	No	No
Quality of Life	Yes	Yes	Yes
Side effects similar to placebo	Yes	No	No
Easy to use	Yes	Yes	Yes
Simple formulation	Yes	Yes	Yes

- Règles d'hygiène à observer pendant la semaine qui suit l'injection de Xofigo®
 - Ne pas partager ses couverts, verres et autres ustensiles
 - D'uriner assis et de vous laver les mains systématiquement après être allé aux toilettes, de changer de sous-vêtements tous les jours et de les laver à part
 - En cas de plaie, rincez soigneusement
- Contact avec les femmes enceintes et les jeunes enfants
 - Pendant la semaine suivant chaque injection, éviter les contacts avec des femmes enceintes et de jeunes enfants
- Contraception
 - Des préservatifs doivent être utilisés pendant la semaine suivant chaque injection de Xofigo®
 - Recommandé de ne pas concevoir un enfant jusqu'à 6 mois après la fin de votre traitement par le Xofigo®

Conclusion: RIV osseuse avec α

- La RIV alpha à visée osseuse est faisable, peu toxique, efficace et bien tolérée
- Découverte au cours du développement du radiopharmaceutique d'une efficacité tumorale (biomarqueurs, survie)
- Développements futurs dans cette voie