

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Les défis de la radiobiologie préclinique

Adaptation aux nouvelles
pratiques cliniques

FRANCOIS Agnès

IRSN

SERAMED

Laboratoire de Radiobiologie des
Expositions Médicales

Fabien Milliat

MEMBRE DE

ETSON

EUROPEAN
TECHNICAL SAFETY
ORGANISATIONS
NETWORK

Evolution des pratiques cliniques*... évolution des modèles précliniques...



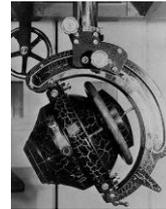
Pr Roentgen
1895



Tube à RX
Dr Despeignes
1896



Dr Chicotot
1907



Bombe au
radium



Bombe au cobalt



LINAC

Découverte des **RX** (Roentgen, Décembre 1895)

Première **RT** (Despeignes Juillet 1896)

Ere du **kilovoltage et du radium** (1900-1939)/
Nécroses et toxicités radio-induites
Dose érythème/fractionnement conventionnel

Ere du **mégavoltage** (1950-1995)

bêta-tron IGR 1961

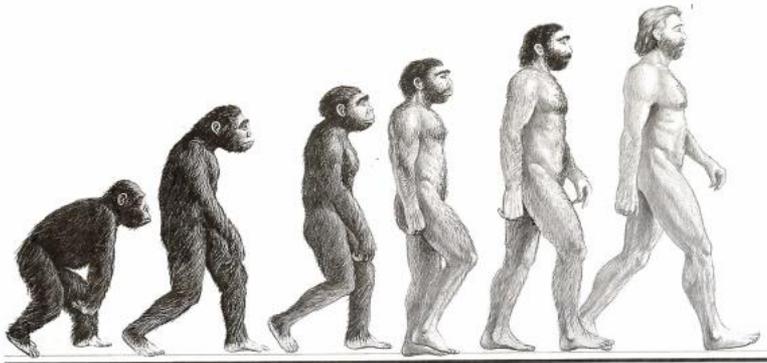
Traitement des tumeurs profondes
Radiophysique/TPS/imagerie portale
OAR/complications liées aux fortes doses en profondeur

Ere de la **RT assistée par ordinateur** (3D-CRT, IMRT,
irradiation en conditions stéréotaxiques...)
Performances balistiques

*Gérard et al. Bulletin du Cancer, 2010.

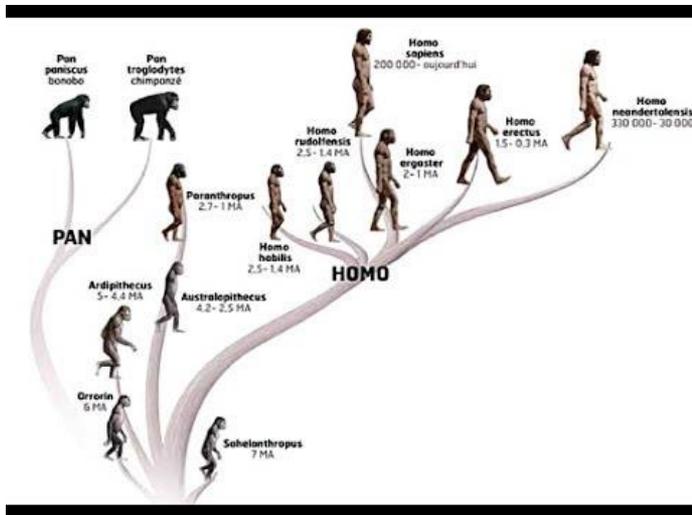
Evolution des pratiques cliniques ...

difficulté d'adaptation des modèles pré-cliniques

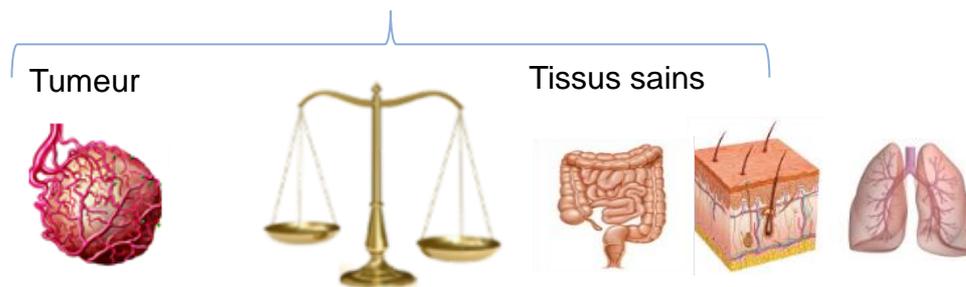
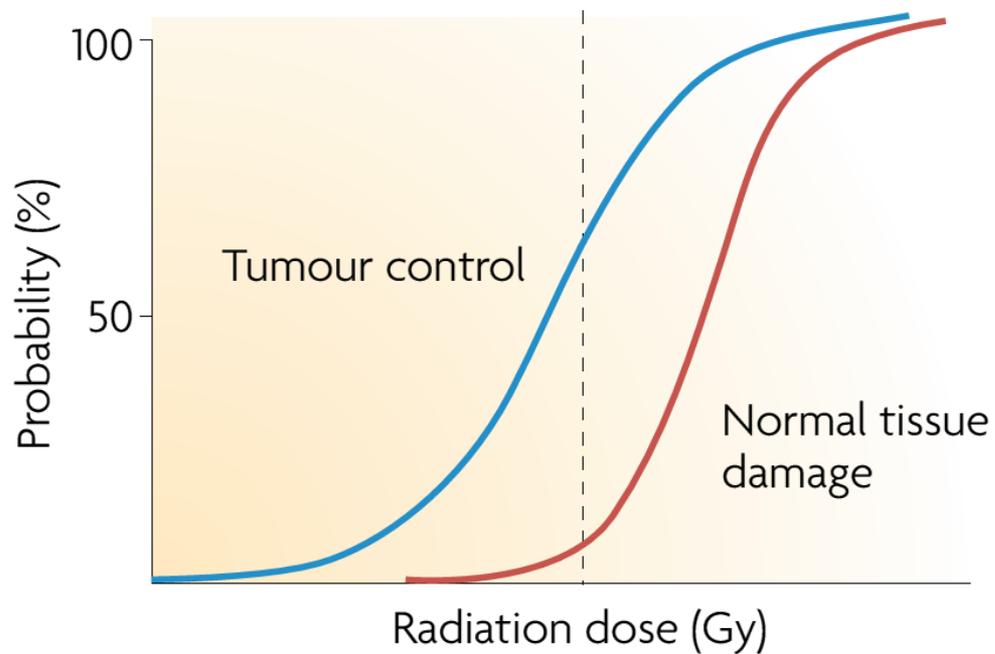


Soucis constant :

- Contrôle tumoral
- Protection des tissus sains (*organes à risque ou OAR*)
- Réduction des volumes IR

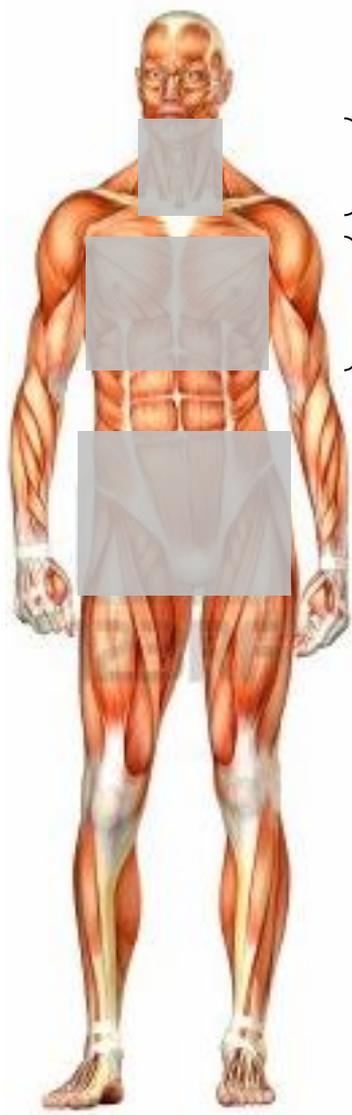


Notion d'organe à risque (OAR)



Equilibre bénéfique/risque

OAR et doses de tolérance: contraintes de doses



Sphère ORL (ex larynx)
OAR : parotides, thyroïde,
moelle épinière cervicale ...

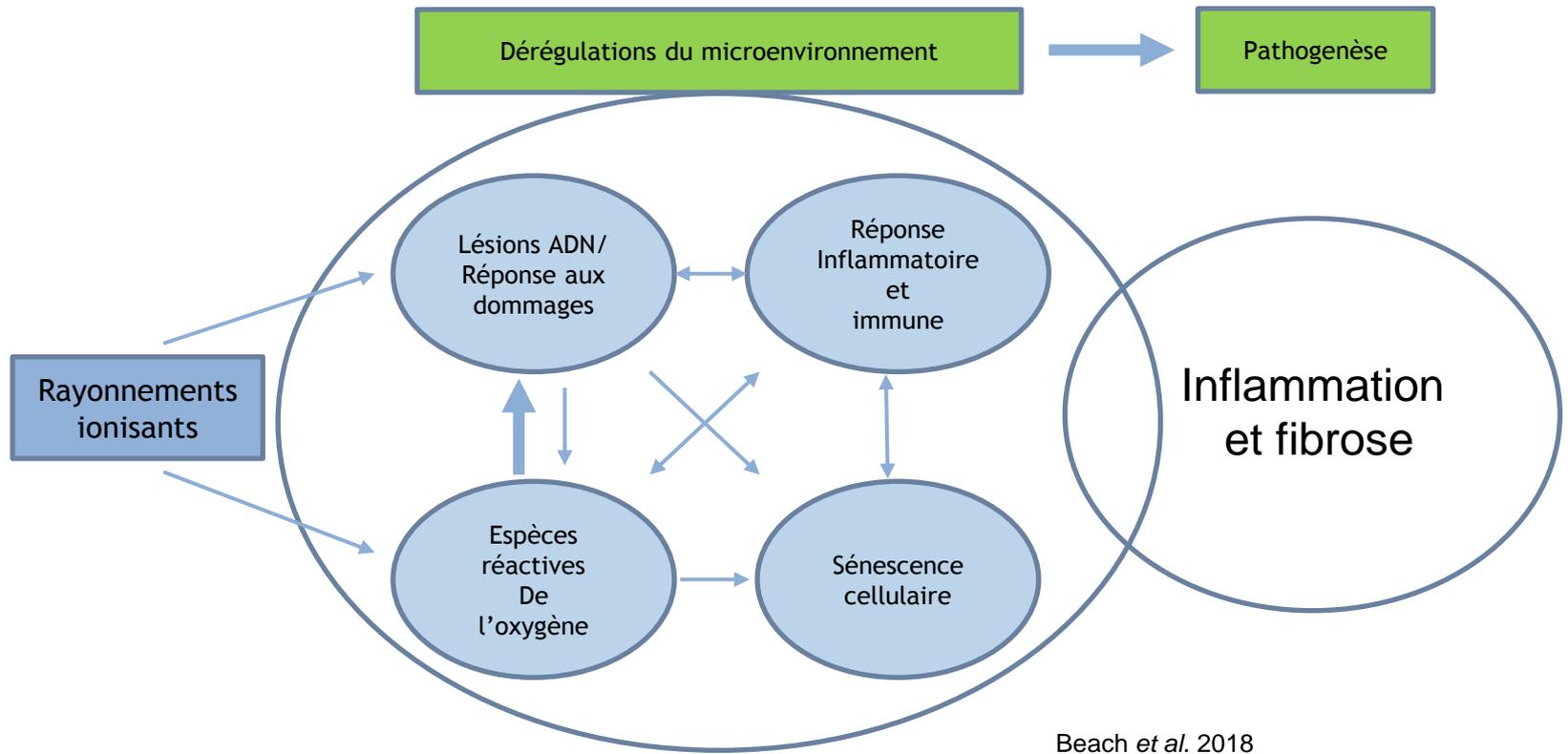
Thorax (poumon, sein)
OAR : poumon,
cœur, foie,
oesophage ..

Pelvis (prostate, col utérin)
OAR : intestin grêle, rectum,
vessie, canal anal...

| 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 | V50 ≤ 10% |
| Rectum (paroi rectale) | V60 ≤ 50% V70 ≤ 25% V74 ≤ 5% |

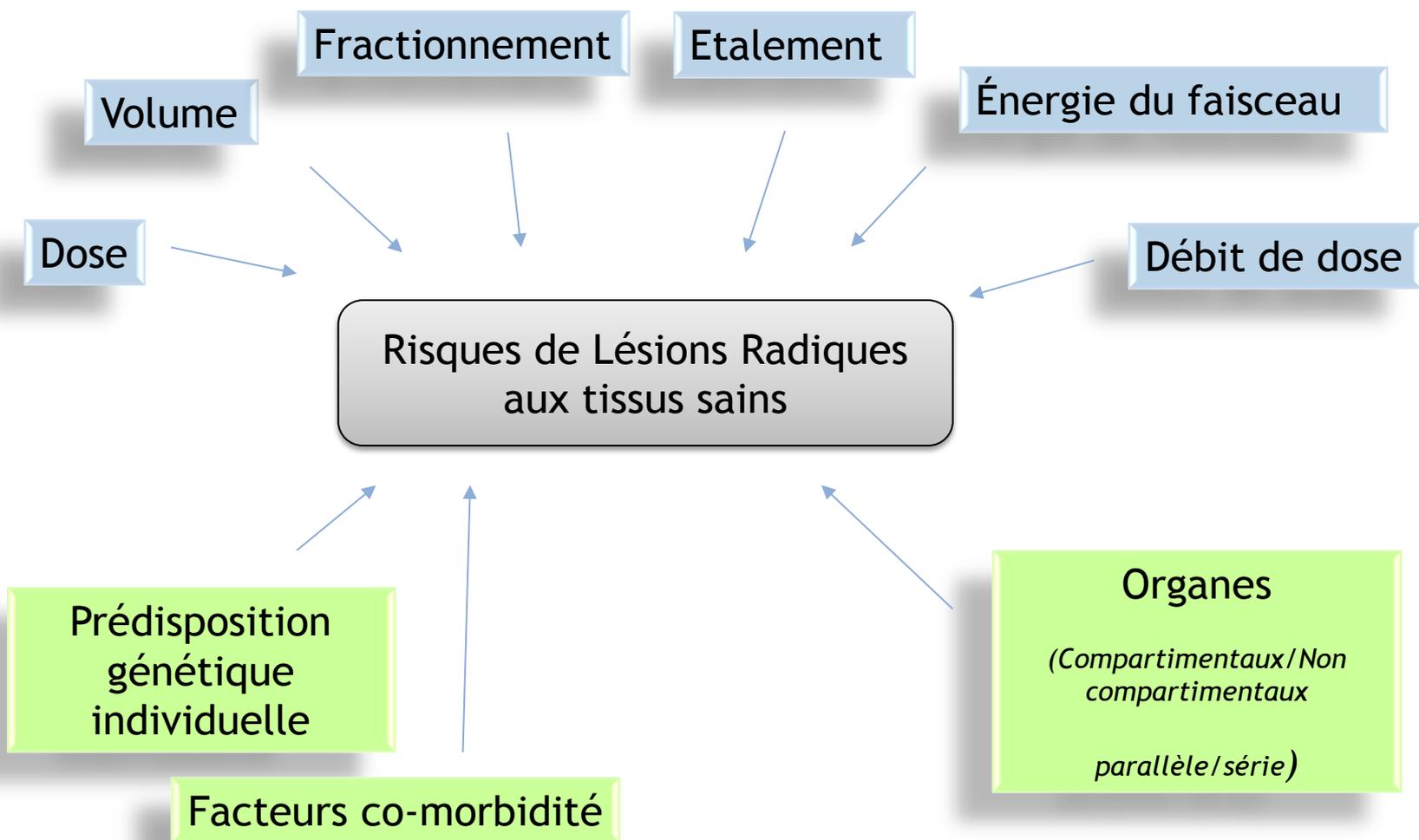
Vx ≤ Y %, Dose x Gy ne doit pas être délivrée dans plus d'Y % du Volume de l'OAR

EN FRACTIONNEMENT CONVENTIONNEL



Beach *et al.* 2018

Réponse multicellulaire, multi-compartiments orchestrée dans l'espace et dans le temps



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

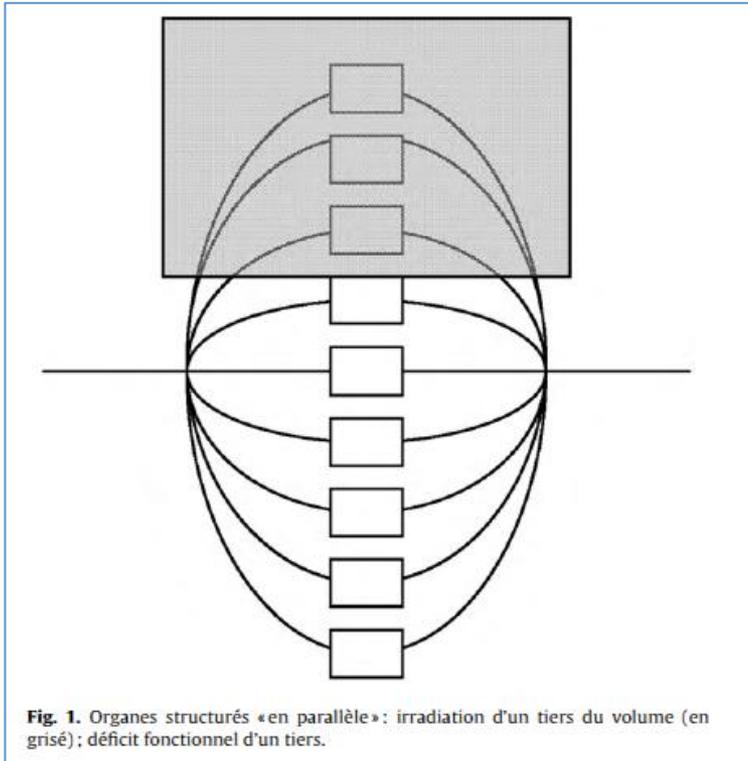
✓ Tolérance jusqu'à un seuil

FOIE
REIN
TISSUS NERVEUX
ENDOTHELIUM VASCULAIRE

Structure

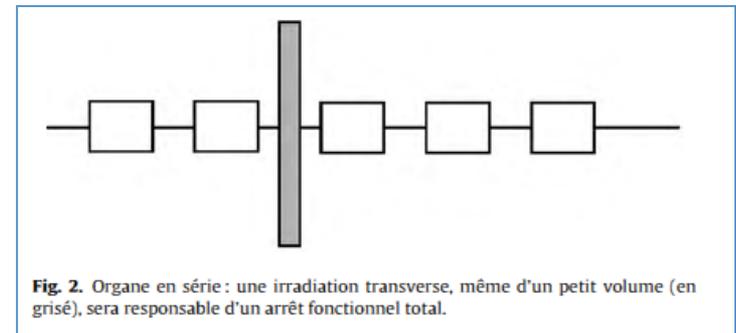
En Parallèle

En série



POUMON, FOIE, REIN

≠

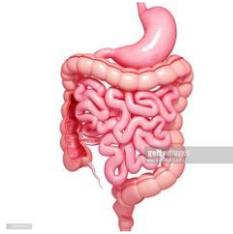


MOELLE EPINIÈRE, INTESTIN

**Notion
de sous-unités
fonctionnelles**

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

Exemples de 2 systèmes bien différents...

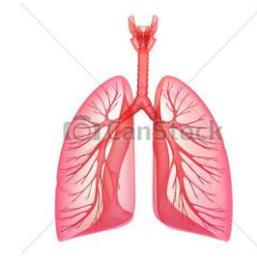


Système digestif

- Organisation en série
- Tissu compartimenté (souche)
- Tissu à renouvellement rapide
- RT pelvienne (col utérin, prostate)

Radiobiologie:

- Tissu à réponse rapide
- Alpha/beta ratio élevé
- Sensible à la dose totale
- Dmax



© Can Stock Photo - csp10182848

Système pulmonaire

- Organisation en parallèle
- Tissu non compartimenté
- Tissu à renouvellement lent
- RT thoracique (poumon, sein, lymphomes supradiaphragmatiques)

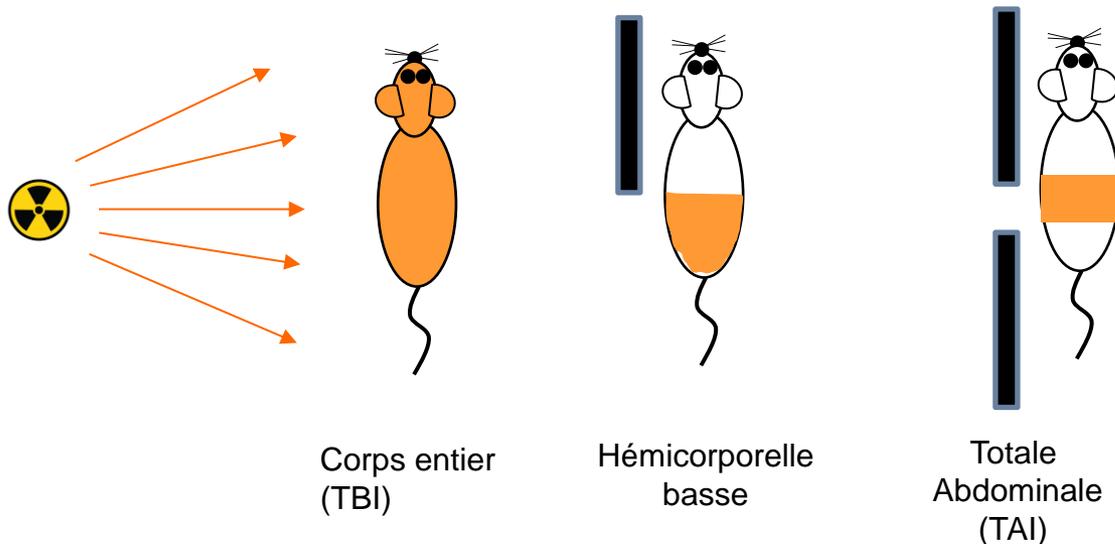
Radiobiologie:

- Tissu à réponse lente
- Alpha/beta ratio bas
- Sensible au volume irradié
- $V_x < y\%$



De la difficulté de modéliser...

1995: Contexte d'irradiation accidentelle
Modèles champ large
(rats/souris)



2019

| Auteurs | Modèle | Dose | Contexte |
|----------------|--------|-------------------|-------------|
| Zheng et al. | TBI | 2; 4; 8 Gy | Accident |
| Bhat et al. | TBI | 12 Gy | Accident |
| Kim et al. | TBI | 13,5 Gy | Accident/RT |
| Cheng et al. | TBI | 7,5; 9; 11 Gy | RT |
| Lu et al. | TAI | 15 Gy | RT/accident |
| Lee et al. | TAI | 15 Gy | RT |
| Shimizu et al. | TAI | 13 Gy | RT |
| Choi et al. | TAI | 10; 12; 14; 16 Gy | RT |



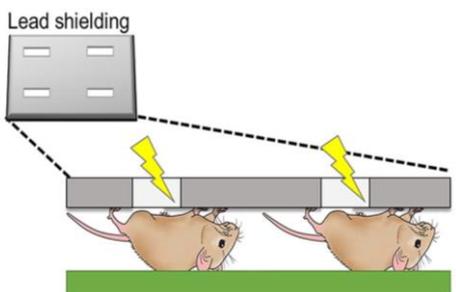
Gros volumes
Doses limitées
Fractionnement possible
Effets aigus



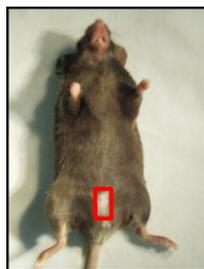
Entérite et rectite radiques: réduire le volume irradié



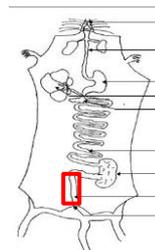
Rectite radique



Jensen et al. 2017, 35 Gy

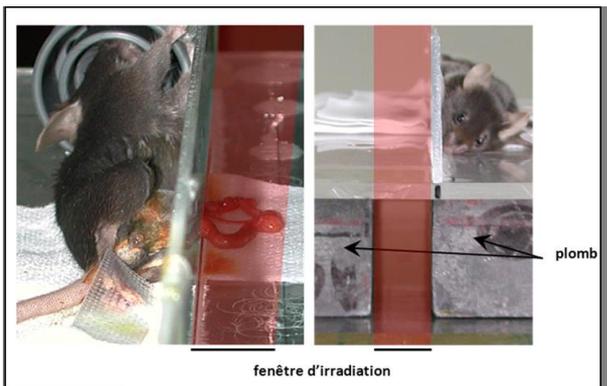


27 Gy 10 semaines
(Karl Blirando, Elodie Mintet, IRSN)



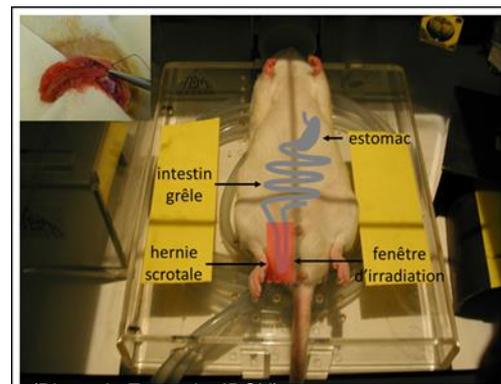
Petits volumes
Doses fortes
Fractionnement possible
Effets aigus + tardifs
20 à 35 Gy

Entérite radique



(Photo A. François, thèse E. Rannou, IRSN)

Petits volumes (1 anse)
Doses fortes
Dose unique
Effets aigus + tardifs
19 Gy (fibrose)



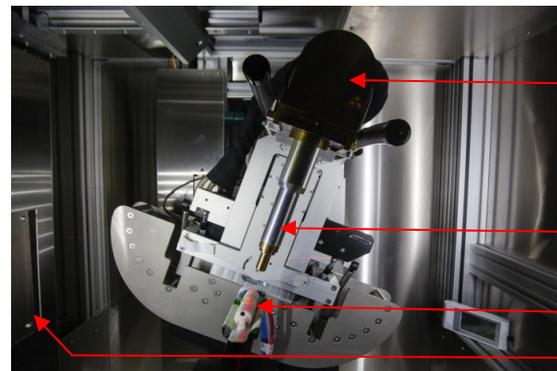
Petits volumes (1 anse)
Doses fortes
Fractionnement possible
Effets aigus + tardifs
18 à 30 Gy
56 Gy (2,8 Gy x 20)
50 Gy (2,8 ou 5,6 Gy/fraction)

modèles: M. Hauer-Jensen

Evolution des techniques de délivrance de dose *Small Animal Radiation Research Platform (SARRP)*



Cabine d'irradiation



Tube à RX

Collimateur

Lit

Imagerie portable



Anesthésie (inhalation)



Différents collimateurs
(diamètre 0,5 mm)



CBCT et
logiciel de plan de traitement

Morgane Dos Santos, IRSN



Entérite radique

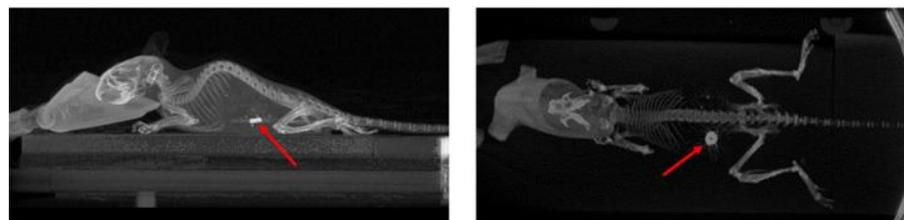
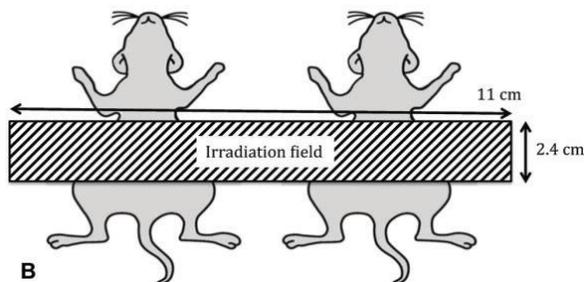
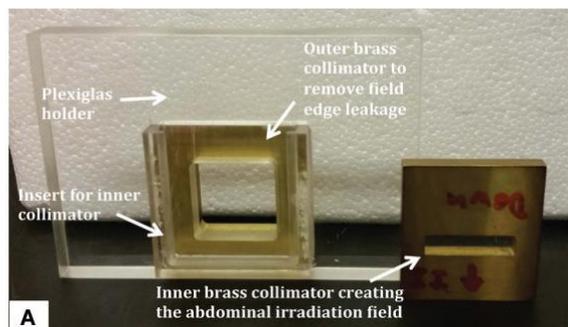
Irradiation abdominale

Brodin et al. 2017

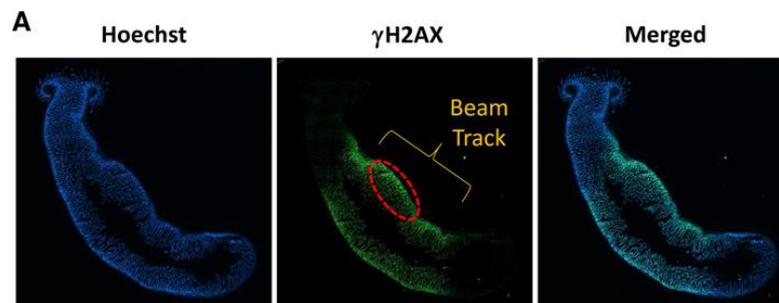
Irradiation localisée du grêle 18 Gy, Collimation 5 x 5 mm²

Verginadis et al. 2017

SARRP (Xstrahl)



Pose d'un marqueur radio-opaque pour le ciblage

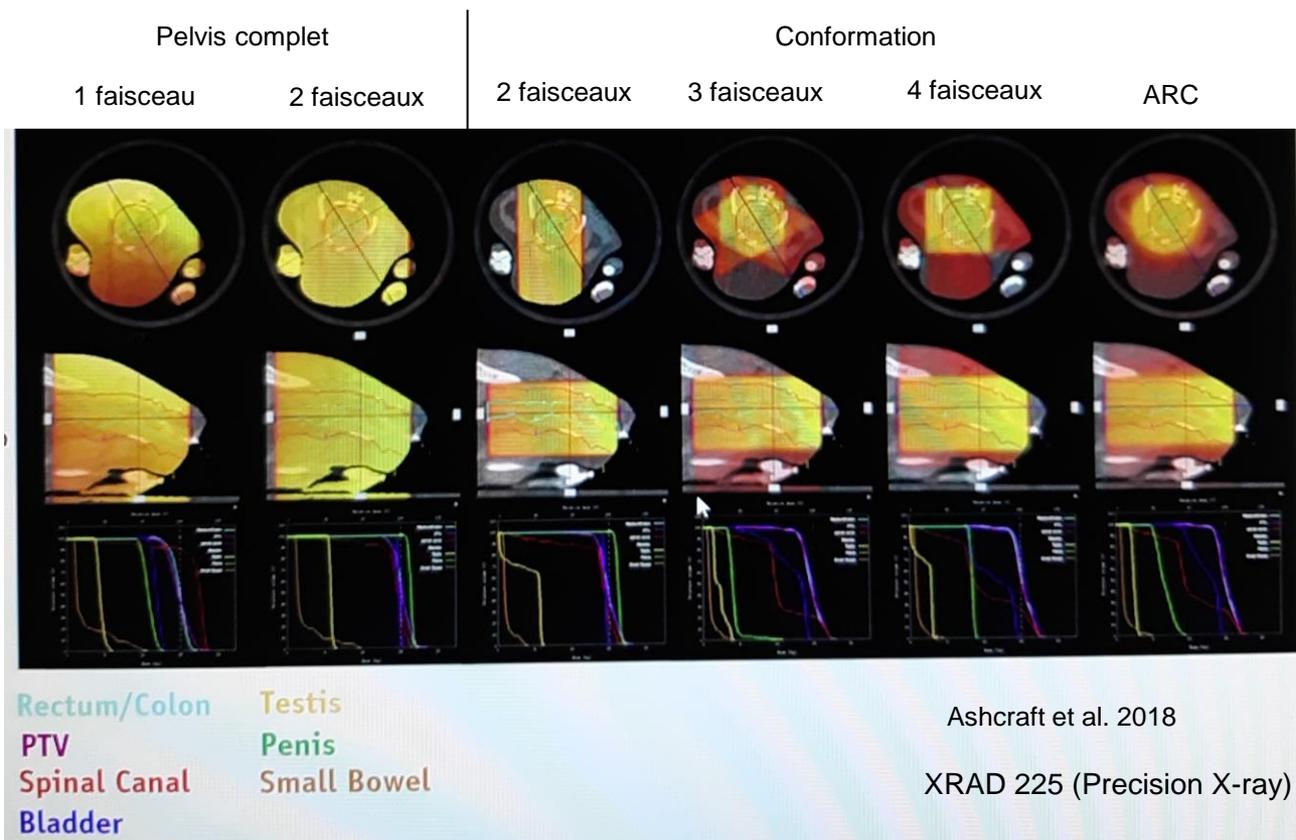


(1h)



Rectite radique

Irradiation localisée du rectum
15 Gy, Collimation 10 x 20 mm²





Séquelles des RT pelviennes: Lésions radiques aiguës (**inflammation**) et tardives (**fibrose**)
La fibrose digestive nécessite de **fortes doses**, incompatibles avec les champs larges (TBI ou TAI)
« Amélioration » des modèles:
Créer des modèles d'**irradiation localisée** permettant le développement fibreux



Séquelles des RT thoraciques: Lésions radiques aiguës (**inflammation**) et tardives (**fibrose**)
La fibrose pulmonaire nécessite de **fortes doses**, compatibles avec les champs larges (thorax entier)
« Amélioration » des modèles:
Créer des modèles **s'adaptant aux nouvelles modalités de traitement** en RT des tumeurs broncho-pulmonaires

© Can Stock Photo - csp10182848

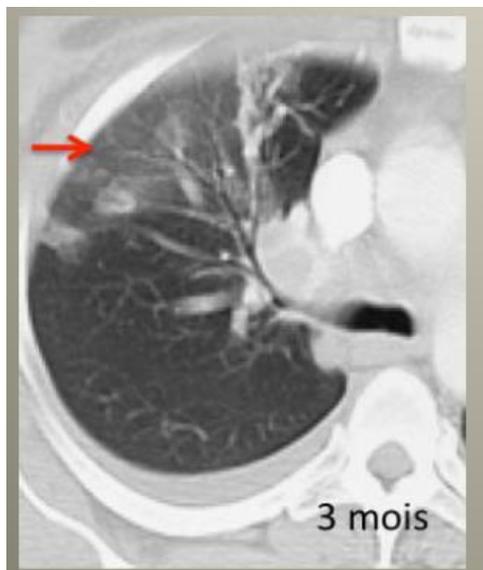
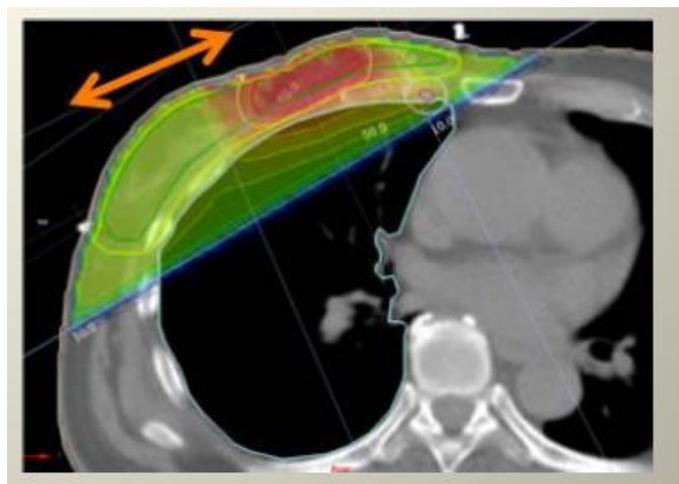


Radiothérapie thoracique

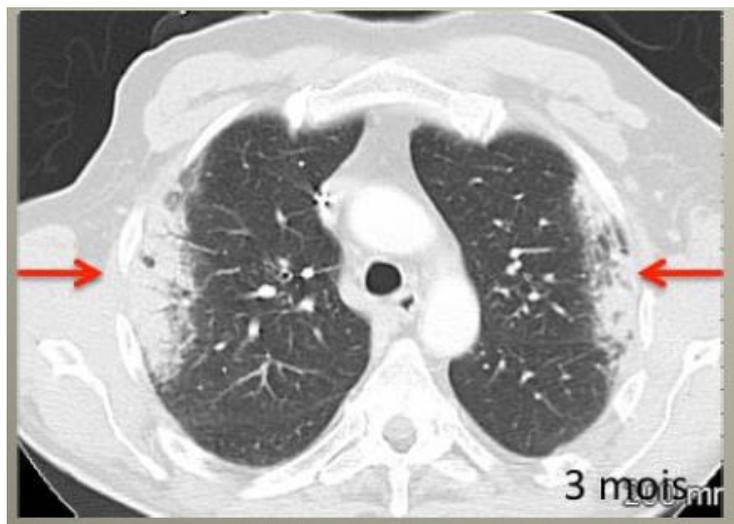
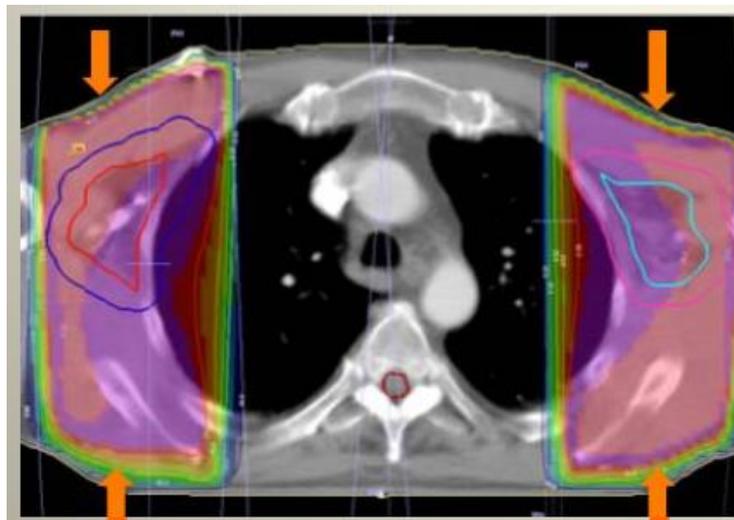
- NSCLC avancé localisé
- SCLC localisé
- Cancer de l'œsophage
- Lymphomes malins supradiaphragmatiques
- Cancer du sein



Exemple RT cancer du sein par faisceau tangentiel



Irradiation pseudo mantelet pour lymphome de Hodgking

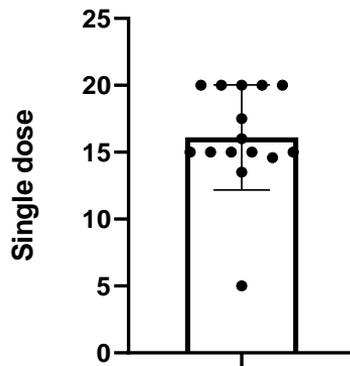




Modèle pulmonaire: thorax entier (souris) Hémithorax (rat)

Irradiation thorax entier chez la souris
(modèle fibrosant) 2002-2017

Beach et al. 2018



Etudes à court et long terme
IRSN: 11 à 20 Gy



20 Gy; 2,5 mois

Photo V. Paget IRSN (thèse M. Benkacem)

Principe: utilisation d'écrans statiques (plomb), champs d'irradiation très larges



Evolution des pratiques dans le traitement des tumeurs broncho-pulmonaires

- Cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC): 85% des tumeurs
- Stades précoces (20%, 1 localisation, T1-2N0M0)

traitement de choix = **chirurgie**: lobectomie + curage ganglionnaire médiastinal

Mais...

- **Patients inopérables** ou à haut risque chirurgical
- Patients opérables refusant la chirurgie

Radiothérapie « classique »
3D-CRT/IMRT
Fractionnement conventionnel
(2 Gy/fraction)

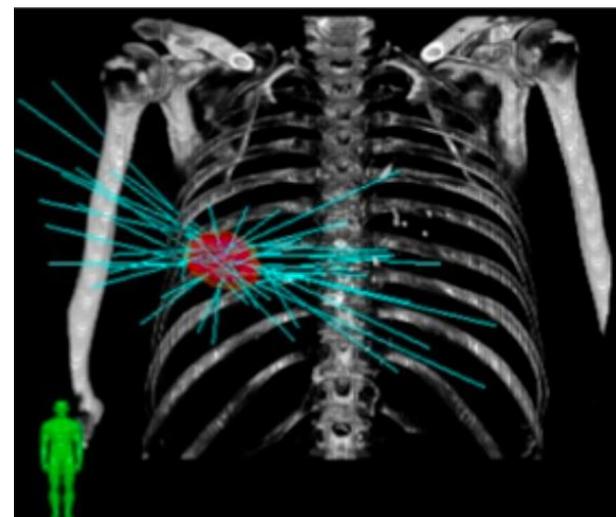
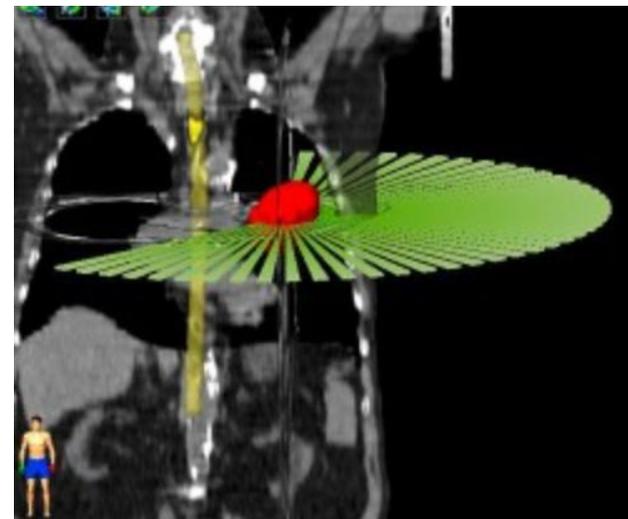
Contrôle tumoral médiocre

Radiothérapie stéréotaxique
Hypofractionnement sévère
6 à 20 Gy/fraction

Bon contrôle tumoral

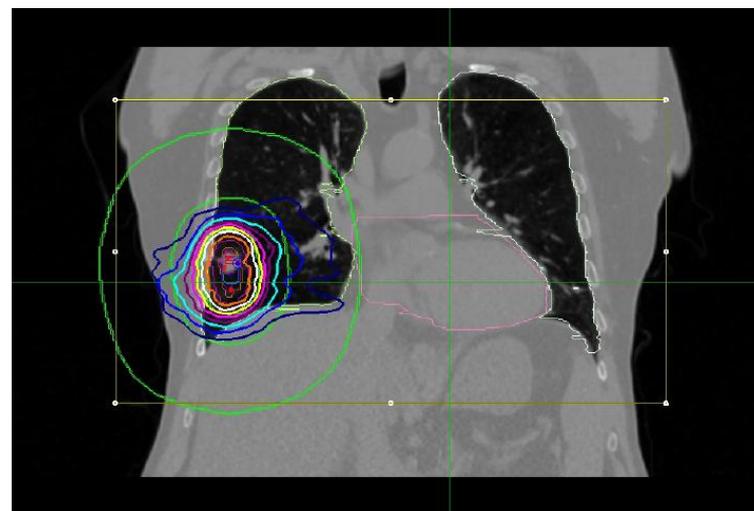
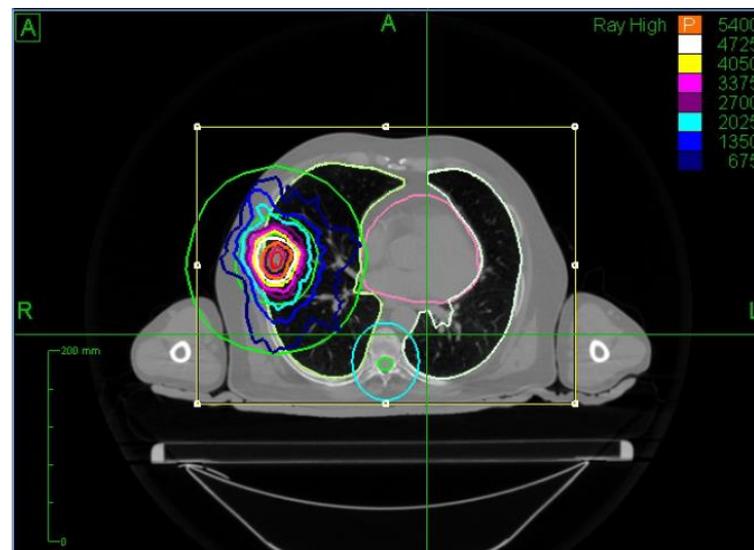
Principes

- Radiothérapie de Haute Précision
- Multitudes de mini-faisceaux d'angles variables / Arc
 - Coplanaires
 - Non coplanaires
- Convergence vers la cible

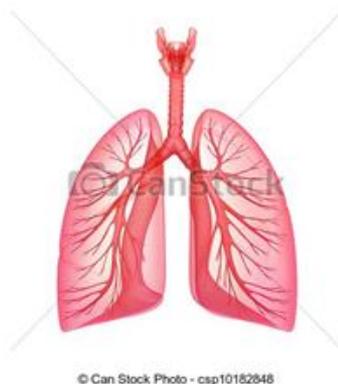


Avantages

- Grande Conformité
- Gradient de dose élevé
- Hypofractionnement
 - fortes doses par séance
 - ↓ Nombre de Séances
 - ↓ Durée de traitement
- « BED » augmentée



RT pulmonaire en conditions stéréotaxiques



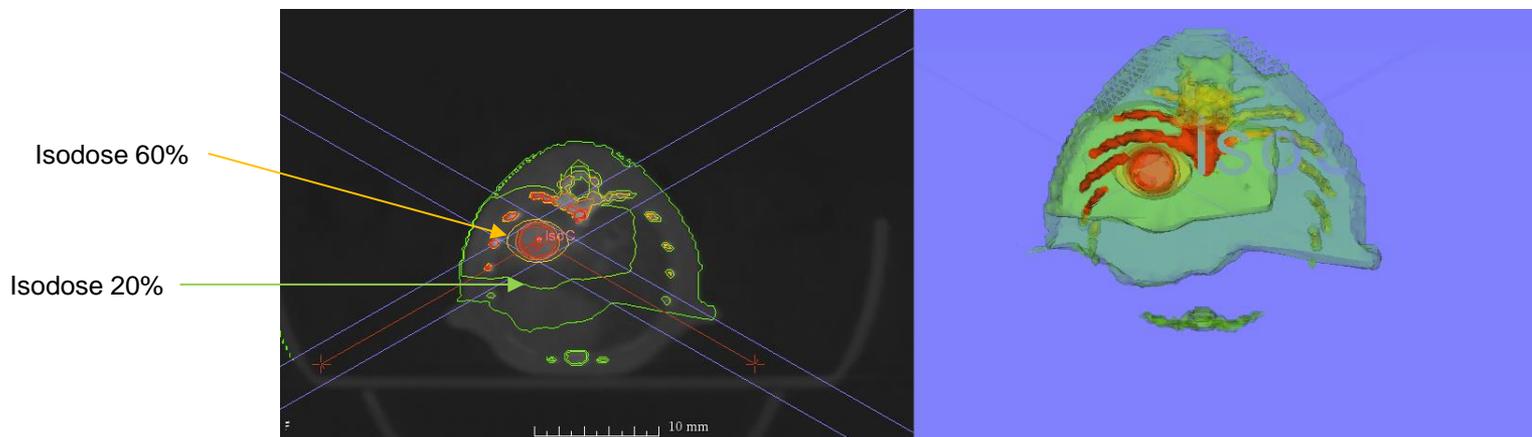
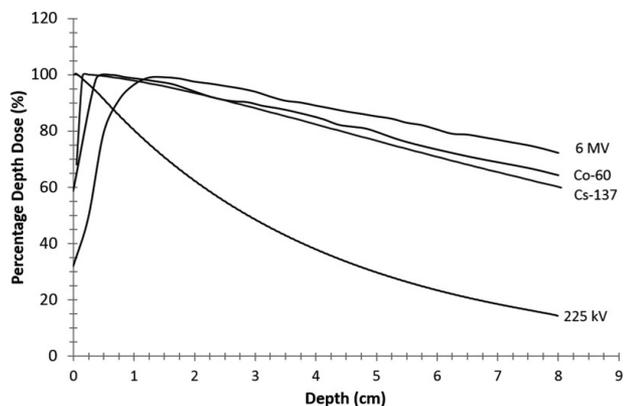
Organisation en parallèle: autorise les doses ablatives
(tolérance de « points chauds »)

Verrou technologique: comment modéliser de si petits volumes
sur un poumon de souris (4% du volume total)?

SARRP: conformation à la cible, petits volumes (Morgane Dos Santos, IRSN)



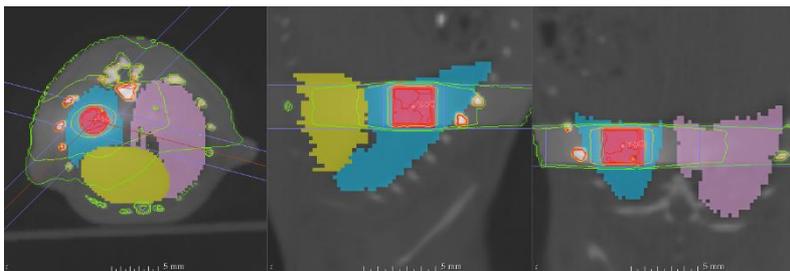
Energie des photons plus faible
(tension 220kV vs 4 à 25MV pour les LINAC en radiothérapie)



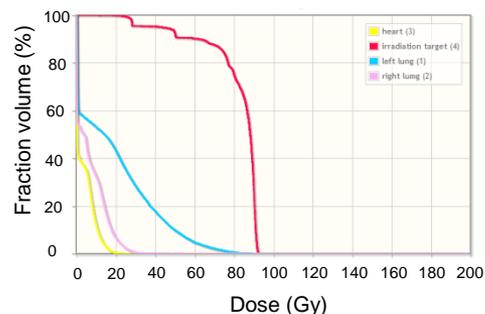
Images Morgane Dos Santos, IRSN

SARRP: irradiation stéréotaxique Pm Gauche

Collimateur 3 mm, 90 Gy à l'isocentre, dose unique

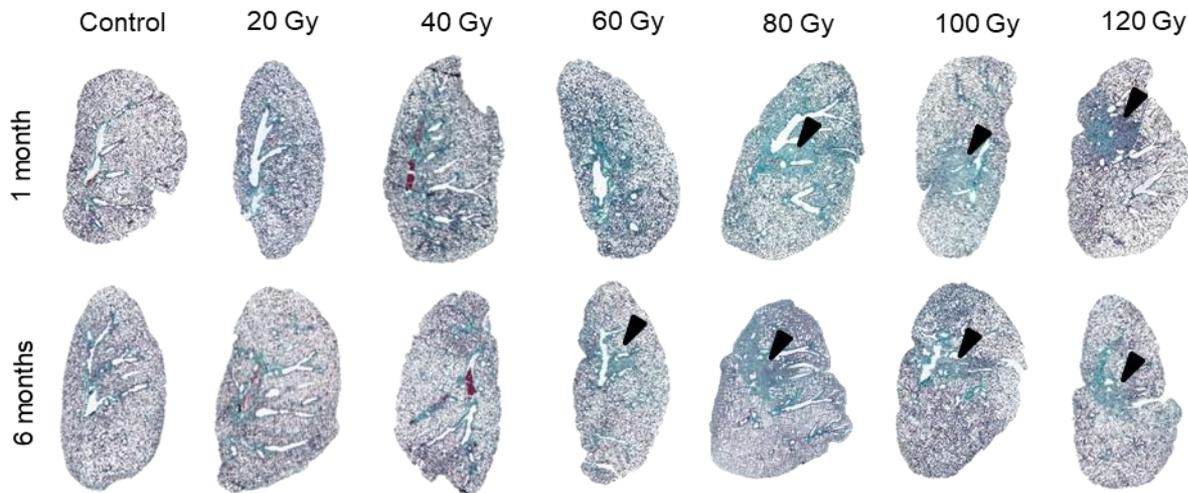


Contourage Morgane Dos Santos, IRSN



| | |
|------------------|-------|
| Collimation 3 mm | |
| 19.20 Gy | PmG |
| 6.81 Gy | PmD |
| 3.74 Gy | Coeur |

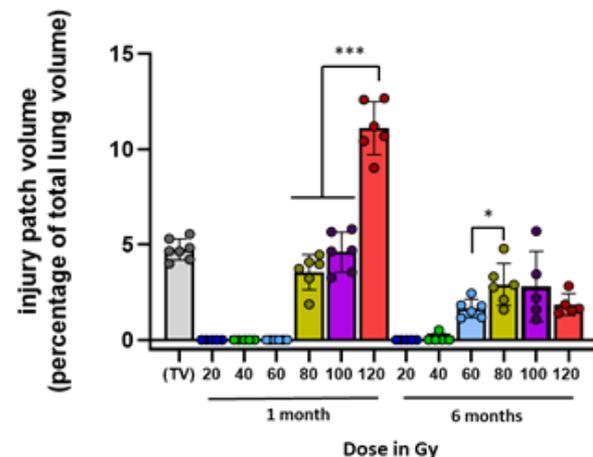
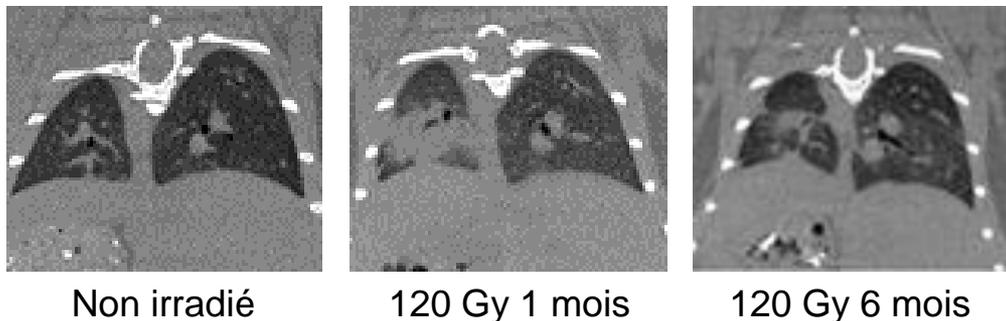
■ Patch ■ PmG ■ PmD ■ Coeur



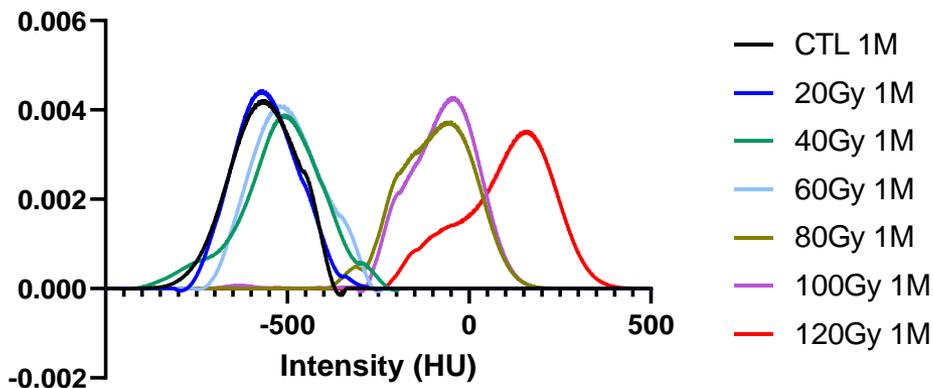
Thèse annaïg Bertho, IRSN, 2016-2019

SARRP: irradiation stéréotaxique Pm Gauche/effet dose

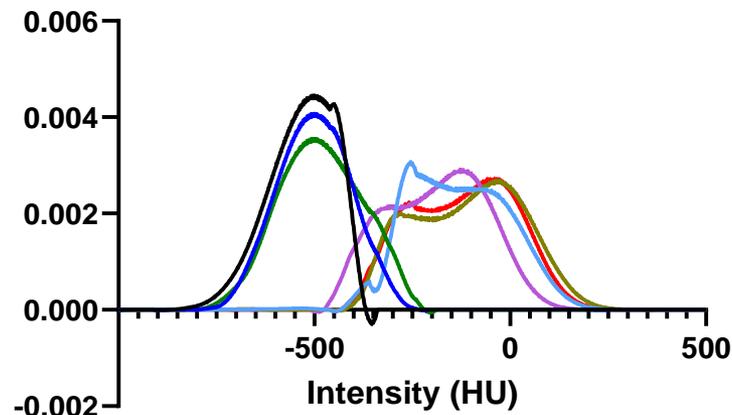
Suivi lésionnel par imagerie au microCT



1 month



6 months

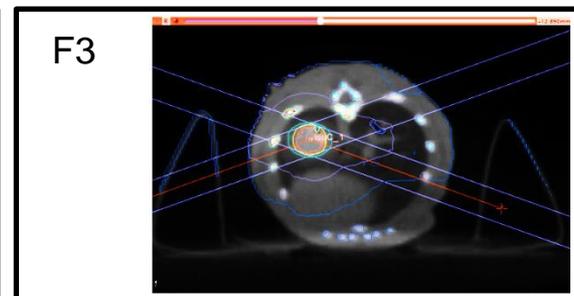
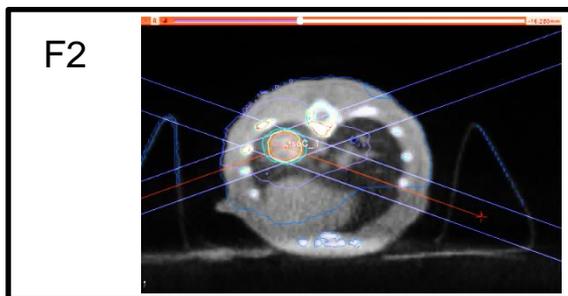
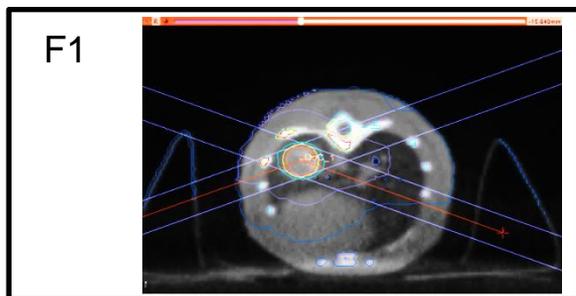
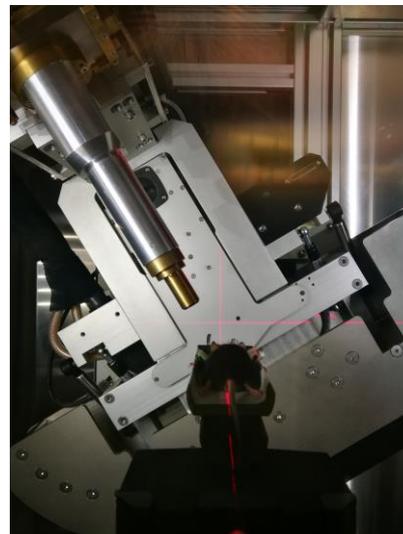
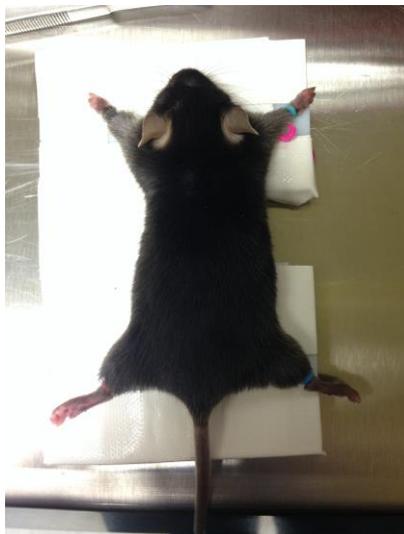


HU: Hounsfield Units

Images et HU Morgane Dos Santos, IRSN

SARRP: irradiation stéréotaxique Pm Gauche/fractionnement

Repositionnement
entre les fractions

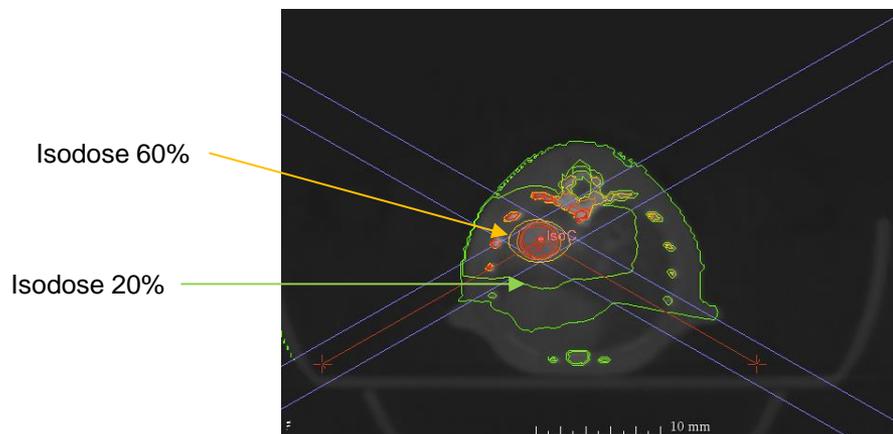


Images Morgane Dos Santos, Annaïg Bertho, IRSN

SARRP: irradiation stéréotaxique Pm Gauche/fractionnement

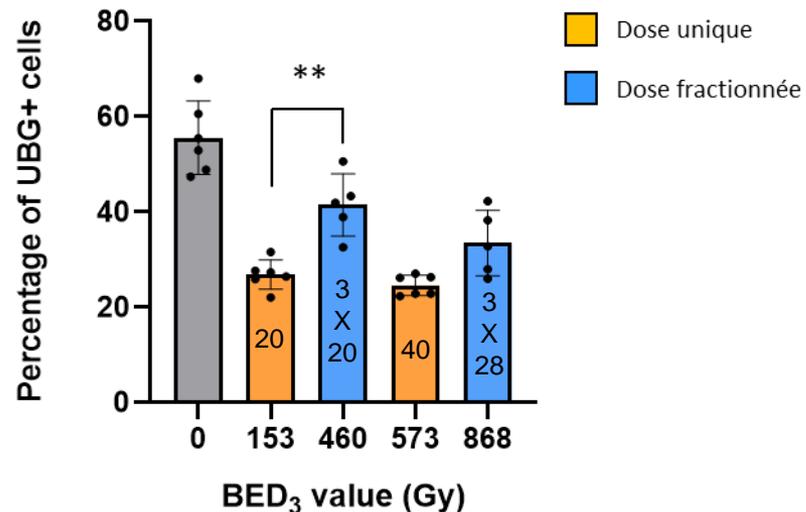
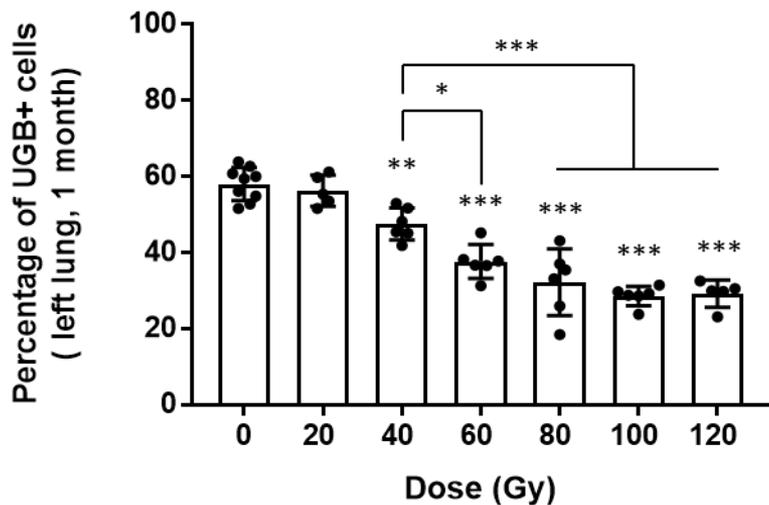
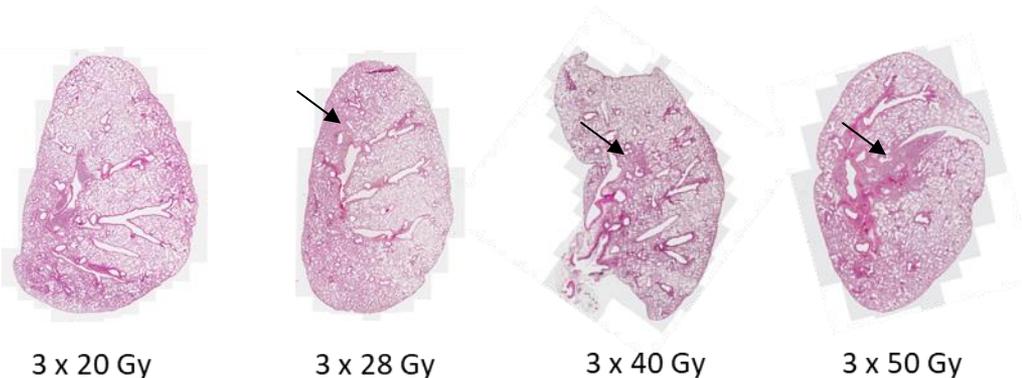
3 fractions
Lundi, mercredi, vendredi

| Nombre de fraction | Dose par fraction | BED _{3 Gy} à la cible | BED _{3 Gy} Isodose 30% |
|--------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 3 | 20 | 460 | 60 |
| 3 | 28 | 868 | 108 |
| 3 | 40 | 1720 | 208 |
| 3 | 50 | 2650 | 300 |



SARRP: irradiation stéréotaxique Pm Gauche/fractionnement

6 mois post-IR



Et la tumeur ?

Injection orthotopique d'une tumeur pulmonaire chez la souris
Collaboration Institut Gustave Roussy/IRSN

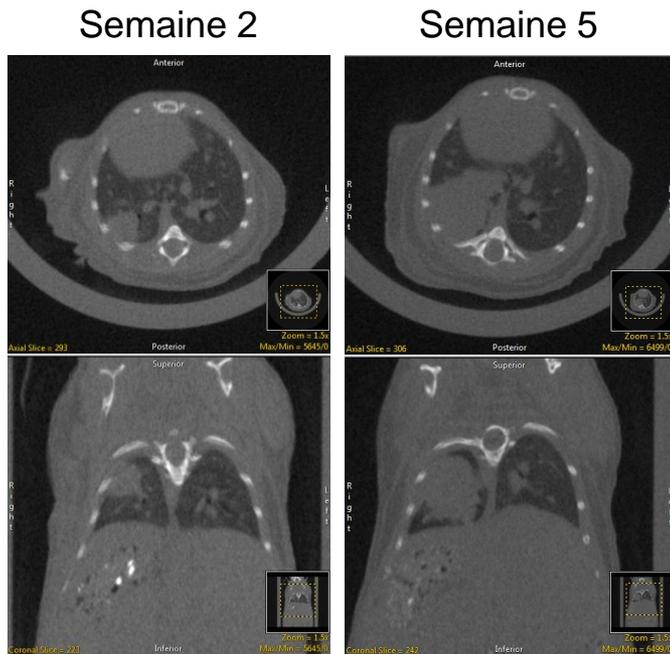


Image Morgane Dos Santos, IRSN

Enjeux

Gestion de la tumeur

Suivi des tissus sains

- Ni trop petite...
(Visible au microCT)
- Ni trop grosse...
(PTV restreint)
- Contrôlée
- Dose forte (souris)
- Long terme

A suivre...

LRMed

- Fabien Milliat
- Alexandra Suissa (M2)
- Nicolas Verger (M2)
- Jérémy Lavigne (thèse)
- Frédéric Soysouvanh (thèse)
- Annaïg Bertho (thèse)

LRAcc

- Morgane Dos Santos

Merci de votre attention