

Bénéfices et risques de la radiothérapie externe : Quelles évolutions ?

Jean-Marc Simon
Service d'Oncologie Radiothérapie
HU Pitié-Salpêtrière – APHP.Sorbonne Université

Introduction

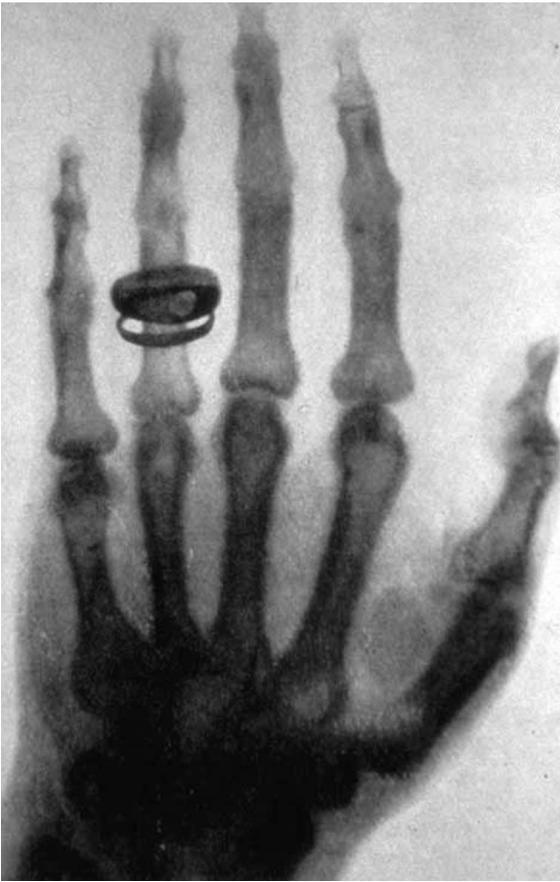
- La radiothérapie : méthode utilisant les rayonnements ionisants.
- Objectif : tuer les cellules cancéreuses, tout en protégeant au maximum les tissus sains.
- Toutes les cellules présentes dans le champ d'irradiation subissent les mêmes lésions
- Toutes les cellules ont une certaine capacité de réparation des lésions radio-induites
- Les cellules saines ont une capacité plus importante de réparation que les cellules tumorales.
- Cet effet différentiel est primordial pour la réussite du traitement

Effet différentiel = balance bénéfices / risques

- Apporter une dose suffisante pour détruire la tumeur
=> l'efficacité anti tumorale dépend de la dose totale
- Sans dépasser la dose tolérable par les organes sains
=> la toxicité dépend de la dose par fraction
- Le meilleur compromis efficacité – toxicité était obtenu lorsque :
 - La dose par fraction est faible (2 Gy),
 - la dose totale élevée (60 à 80 Gy)
 - délivrée en 30 à 40 séances étalées sur 6 à 8 semaines.
- Application de contraintes de doses en fonction des organes à risque
- Avec les progrès techniques, ce dogme de dose/étalement est contesté et de nouveaux paradigmes sont explorés

Les premiers balbutiements de la radiothérapie

- Les rayons X ont été découverts en 1895 par le physicien allemand Wilhelm Röntgen
- Premier prix Nobel de physique



Les premiers balbutiements de la radiothérapie

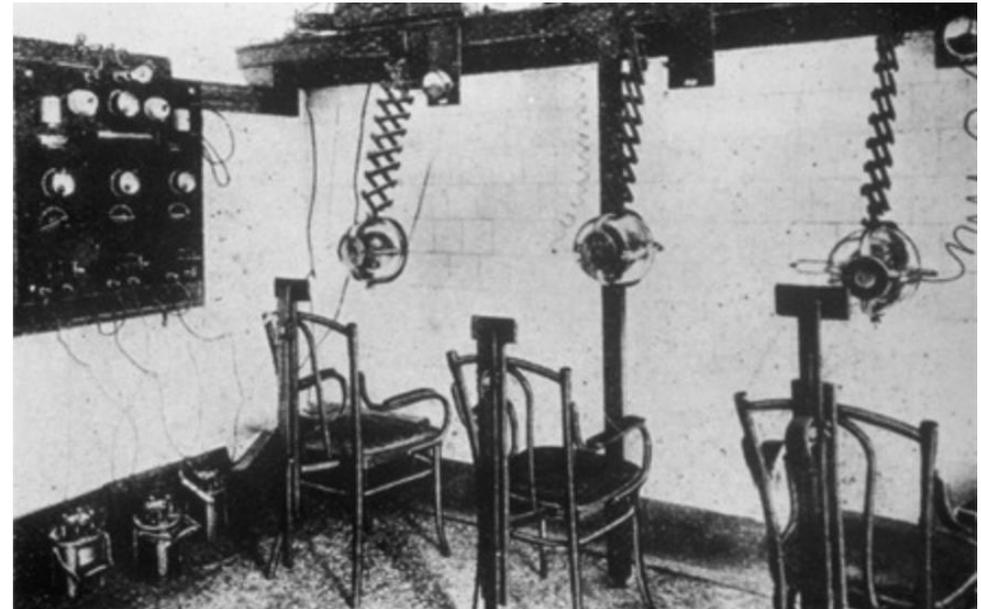
- Trois ans seulement après cette découverte, paraissent les premières observations de radiodermites survenues chez des électriciens et des patients.
- La peau est « durcie, comme parcheminée, l'épiderme s'écaille et s'enlève par places ; les poils de la face dorsale des mains et des doigts ont complètement disparu »
- « une alopécie complète dans tous les points soumis à l'action des rayons X » du crâne, des sourcils, des cils, de la barbe

Les premiers balbutiements de la radiothérapie

- En 1904, le Pr Raymond Sabouraud, devant la Société de dermatologie
- la radiothérapie est présentée comme « la solution rêvée » du traitement des teignes
- Des dizaines de milliers d'enfants ont ainsi été traités par radiothérapie du cuir chevelu jusque dans les années 1950.
- La radiothérapie des rayons X cessera dans les années 1950 lorsque se généralisera l'utilisation de la Griséofuline

Conséquences de l'irradiation chez ces enfants :

Doublement de l'incidence des tumeurs malignes du cerveau et de la thyroïde par rapport à une population témoin.



Les cancers radio-induits dans la balance bénéfiques/risques ?

L'angiosarcome induit par une radiothérapie du cancer du sein concerne environ une femme sur 1.000 :

- Registre néerlandais des cancers :
- Patientes traitées avec ou sans radiothérapie pour des cancers du sein de stades I à III entre 1989 et 2015 avec un suivi jusqu'en janvier 2017
- 296.577 patientes incluses
- aucun cas d'angiosarcome n'a été observé chez les 111.754 femmes qui n'avaient pas été traitées par radiothérapie,
- 209 cas d'angiosarcomes du sein et de la paroi pulmonaire radio-induits parmi les 184.823 femmes exposées à la radiothérapie, soit une incidence de 0,1%

Rombouts et al. JAMA Oncol. 2019 Feb 1;5(2):267-269

Guérison ou effets secondaires et séquelles ?

La radiothérapie est utilisée pour traiter ...

- Tumeurs du cerveau
- Œil
- ORL, VADS
- Œsophage
- Bronches et poumon
- Sein
- Estomac
- Pancréas
- Utérus
- Rectum
- Canal anal
- Prostate
- Testicule
- Peau
- Sarcomes
- Lymphomes
- Foie
- Tumeurs bénignes

Guérison ou effets secondaires et séquelles ?

Toxicité engendrée par l'irradiation des tissus ...

- Système hématopoïétique
- Peau
- Voies aréodigestives supérieures et œsophage
- Tube digestif
- Foie
- Poumons
- Cœur
- Reins
- Gonades
- Os et cartilages
- Encéphale

Les accidents de radiothérapie d'Épinal 1987-2006

> 1986-2006: 5 500 patients surirradiés

I Erreur de manipulation d'un TPS

24

10
décès

+28%

2004 2005

II Mauvaises pratiques d'imageries portales

409

2
décès

Oct.2000

+8-10%

Oct.2006

III Erreurs
de calcul

+5.5%

3600

+7.1%

300

> 2 décès

1100

+3%

July 2000

IV Erreurs de calcul

8

Juillet 1993

V Mauvaises pratiques

37

1999

1 myélite radique

mars 2003

1987

1993

2000

2004 2005 2006

Echelle ASN-SFRO pour grader les événements de radioprotection

ÉCHELLE ASN-SFRO	ÉVÉNEMENTS (IMPRÉVUS, INATTENDUS)	CAUSES	CONSÉQUENCES (GRADE CTCAE V3.0)
5 à 7* ACCIDENT	Décès	Dose (ou volume irradié) très supérieur(e) à la normale entraînant des complications ou séquelles non compatibles avec la vie	Décès
4** ACCIDENT	Événement grave mettant la vie en danger, complication ou séquelle invalidante	Dose ou volume irradié très supérieur(e) aux doses ou volumes tolérables	Effet aigu ou tardif grave, inattendu ou imprévisible, de grade 4
3** INCIDENT	Événement occasionnant une altération sévère d'un ou plusieurs organes ou fonctions	Dose ou volume irradié supérieur(e) aux doses ou volumes tolérables	Effet aigu ou tardif sévère, inattendu ou imprévisible, de grade 3
2** INCIDENT	Événement occasionnant ou susceptible d'occasionner une altération modérée d'un organe ou fonction	Dose supérieure aux doses recommandées ou irradiation d'un volume pouvant entraîner des complications inattendues, restant modérées	Effet aigu ou tardif modéré, inattendu ou imprévisible, de grade 2, altération minimale ou nulle de la qualité de la vie
1 ÉVÉNEMENT	Événement avec conséquence dosimétrique mais sans conséquence clinique attendue	Erreur de dose ou de volume (par ex erreur de dose ou erreur de cible sur une séance non compensable sur la totalité du traitement)	Aucun symptôme attendu
0 ÉVÉNEMENT	Événement sans aucune conséquence pour le patient	Erreur de dose (nombre d'unités moniteurs, filtre...) compensée sur la totalité du traitement. Erreur d'identification de patient traité pour une même pathologie (compensable)	

Processus : Prise en charge d'un patient en radiothérapie externe

Pilotage et instances de coordination

Comité pilotage
Cellule qualité
CREX
Responsable opérationnel qualité
Référente qualité GH

Politique et objectifs principaux

Plan d'action 2015:
Améliorer le suivi des actions correctives
.....

Secteurs concernés/
sites géographiques

Plateau technique radiothérapie

Exigences / Besoins

Critères INCa
Arrêté janvier 2009

Processus



Sous-processus



Satisfaction / performance

Indicateurs de processus
Satisfaction du patient

Processus supports



Interfaces

Hospitalisation
Autres GH
Brancardage
Liens avec thématiques HAS: identito

Risques prioritaires

cf. cartographie des risques à priori:
Erreur d'identité
Erreur de positionnement
Erreur de dose délivrée
Erreur de mise en forme des faisceaux

Principaux dispositifs de maîtrise

cf. cartographie des risques à priori:
Actions préventives
Actions de récupération
Actions d'atténuation
1- Audit MEP 2015
2- Recueil et Analyse des EI en continu
3- Formation nouveaux équipements

Communication

réunion qualité
retour d'expérience

Les essais thérapeutiques et changements des pratiques

- Rôle fondamental des essais cliniques internationaux impliquant la radiothérapie pour les changements des pratiques fondés sur des preuves
- Amélioration du traitement du cancer et/ou réduction des effets secondaires
- Instauration d'une assurance de la qualité et de la cohérence des protocoles de traitement dans les centres de radiothérapie
- Au cours des deux dernières décennies, la radiothérapie est devenu un élément crucial du traitement curatif de nombreuses localisations cancéreuses
- Quatre sites de cancer courants :
 - sein
 - poumon
 - prostate
 - Rectum et canal anal

Les essais thérapeutiques et changements des pratiques : Sein

- Preuves que la radiothérapie après traitement conservateur augmente le contrôle locorégionale et la survie des patientes
- Le fractionnement de la radiothérapie peut être modifié sans perte d'efficacité ni aggravation des effets secondaires : 15 x 2,6 Gy équivalent à 25 x 2 Gy
- Le complément d'irradiation du lit tumoral est nécessaire pour les cancers à haut risque
- L'irradiation partielle du sein limitée au niveau du site à risque de récurrence n'a pas encore fait la preuve de son efficacité par rapport au traitement de référence
- L'irradiation du creux axillaire est aussi efficace et moins délétère qu'un curage ganglionnaire lorsque le ganglion sentinelle est atteint

Les essais thérapeutiques et changements des pratiques : Poumon

- La radiothérapie du cancer du poumon a bénéficié de nombreux progrès technologiques
- Intégration du scanner en 4 dimensions, du contrôle respiratoire et du TEP-scanner dans la planification, la radiothérapie guidée par l'imagerie
- L'amélioration de la conformation de la répartition de la dose avec la RCMI
- La radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour les petites tumeurs
- La radiothérapie à forte dose associée à la chimiothérapie n'est pas plus efficace et est plus délétère qu'une radiothérapie standard
- L'irradiation prophylactique de l'encéphale réduit le risque de métastases et améliore la survie après un traitement efficace du cancer bronchique à petites cellules

Les essais thérapeutiques et changements des pratiques : Prostate

- La radiothérapie est utilisée comme une alternative à la prostatectomie radicale pour les cancers localisés, permettant une espérance de vie équivalente à celle de la chirurgie
- La radiothérapie est le traitement de référence des cancers de prostate localement avancés
- La radiothérapie du cancer de la prostate a également bénéficié des améliorations techniques avec la RCMI permettant l'escalade de doses
- Les essais incluant une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie ont montré une amélioration de l'espérance de vie
- La radiothérapie hypofractionnée a montré son équivalence à une radiothérapie standard

Les essais thérapeutiques et changements des pratiques : Rectum et canal anal

- La chirurgie radicale est la pierre angulaire du traitement du cancer rectal localisé
- Dans les années 1980, le nombre de récidives locales après chirurgie seule était trop élevé
- La radiothérapie préopératoire, et surtout la chimio-radiothérapie préopératoire permettent de diminuer le risque de rechute loco-régional
- L'amélioration des techniques chirurgicales pourrait remettre en cause l'intérêt de la chimio-radiothérapie préopératoire, et de nouveaux essais sont en cours pour étudier le bénéfice supplémentaire de la radiothérapie préopératoire
- La chimio-radiothérapie exclusive avec 5FU-mitomycine est le traitement de référence des carcinomes du canal anal, relayant la chirurgie au traitement de rattrapage

Techniques modernes d'irradiation et balance bénéfiques/risques

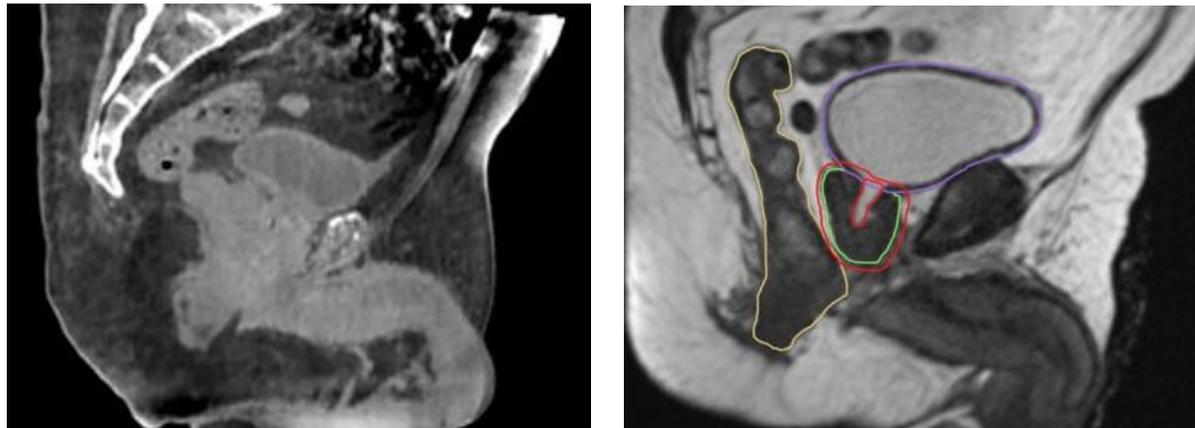
- Le taux de complications sévères impactant la qualité de vie des patients ne devrait pas dépasser 5%.
- La RCMI est devenue le standard de traitement de nombreuses localisations tumorales
- Le contrôle respiratoire permet d'immobiliser la cible, ou de la suivre pendant l'irradiation
- La radiothérapie administrée en conditions stéréotaxiques est en plein essor, limitant l'irradiation des tissus sains au voisinage immédiat de la cible tumorale, permettant de délivrer une dose plus forte avec moins de séances,
- Objectif :
 - augmenter l'efficacité antitumorale
 - diminuer le risque d'effets secondaires radio-induits

Voir la cible juste avant l'irradiation

- Les systèmes d'imagerie embarquée sur les accélérateurs linéaires, utilisant des rayons X de faibles énergies, permettent de voir avec précision la cible que l'on traite, et les organes à risque de voisinage.
- Il permet de faire des images 2D, et des images scanographiques, qui seront comparées aux images de référence et permettent de recalibrer le patient dans sa position optimale
- Tous les accélérateurs linéaires sont maintenant équipés de ce type d'équipement
- Dans la plupart des cas, la cible et les organes de voisinages sont vus quelques minutes avant la séance d'irradiation

Voir la cible pendant l'irradiation

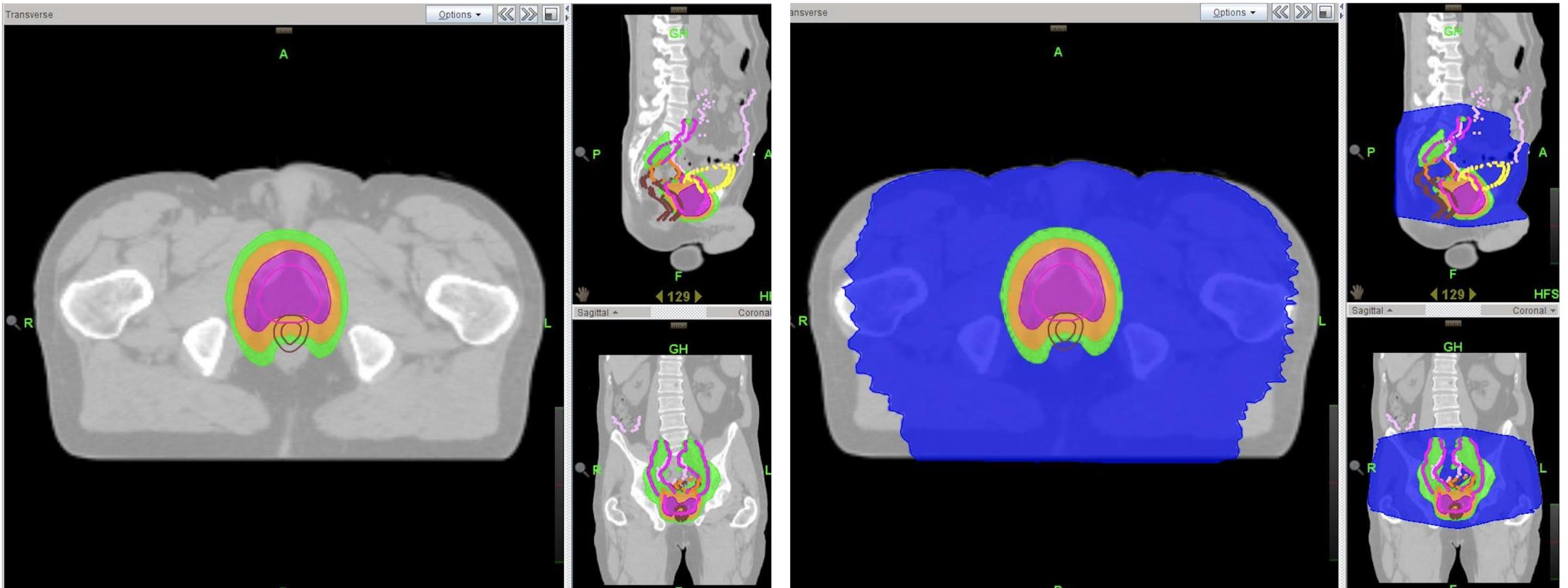
- La dernière avancée technologique est représentée par des accélérateurs linéaires guidés par imagerie par résonance magnétique
- L'IRM embarquée améliore la qualité de l'image de la tumeur en temps réel,
- permet d'adapter la répartition de la dose d'irradiation au jour le jour lors de chaque séance,
- Permet de réduire les marges autour des volumes cibles
- Permet d'augmenter la précision de la radiothérapie, son efficacité, et sa sûreté



Concentration des fortes doses / diffusion des faibles doses

- Ces progrès techniques améliorent sans conteste la précision de la radiothérapie
- Permettent d'envisager de nouveaux paradigmes de traitements.
- En revanche, la grande précision de la radiothérapie au niveau du volume cible a un corollaire : le volume de tissus sains recevant de faibles doses est très augmenté par rapport aux anciennes techniques

Concentration des fortes doses / diffusion des faibles doses





Conclusions

- La place de la radiothérapie dans l'arsenal thérapeutique anticancéreuse a trouvé sa place grâce à des essais thérapeutiques fondamentaux
- Ces essais ont changé les pratiques et améliorés le pronostic des patients atteints de cancer du sein, de cancer du poumon, de cancers urologiques, ou encore gastro-intestinaux, pour ne citer que les localisations les plus fréquentes.
- Les progrès techniques de ces dix dernières années ont considérablement augmenté la précision de la radiothérapie, améliorés l'efficacité de l'irradiation et diminué le risque d'effets secondaires
- La balance entre les bénéfices et les risques de la radiothérapie semble donc pencher du bon coté... mais ...



Merci de votre attention !

