

IGR ; 15 Octobre 2014:

1ère Session : Radiothérapie stéréo intracrânienne :

Aspects radiobiologiques :


Jean-Marc Cosset


1ère Session : Radiothérapie stéréo intracrânienne :

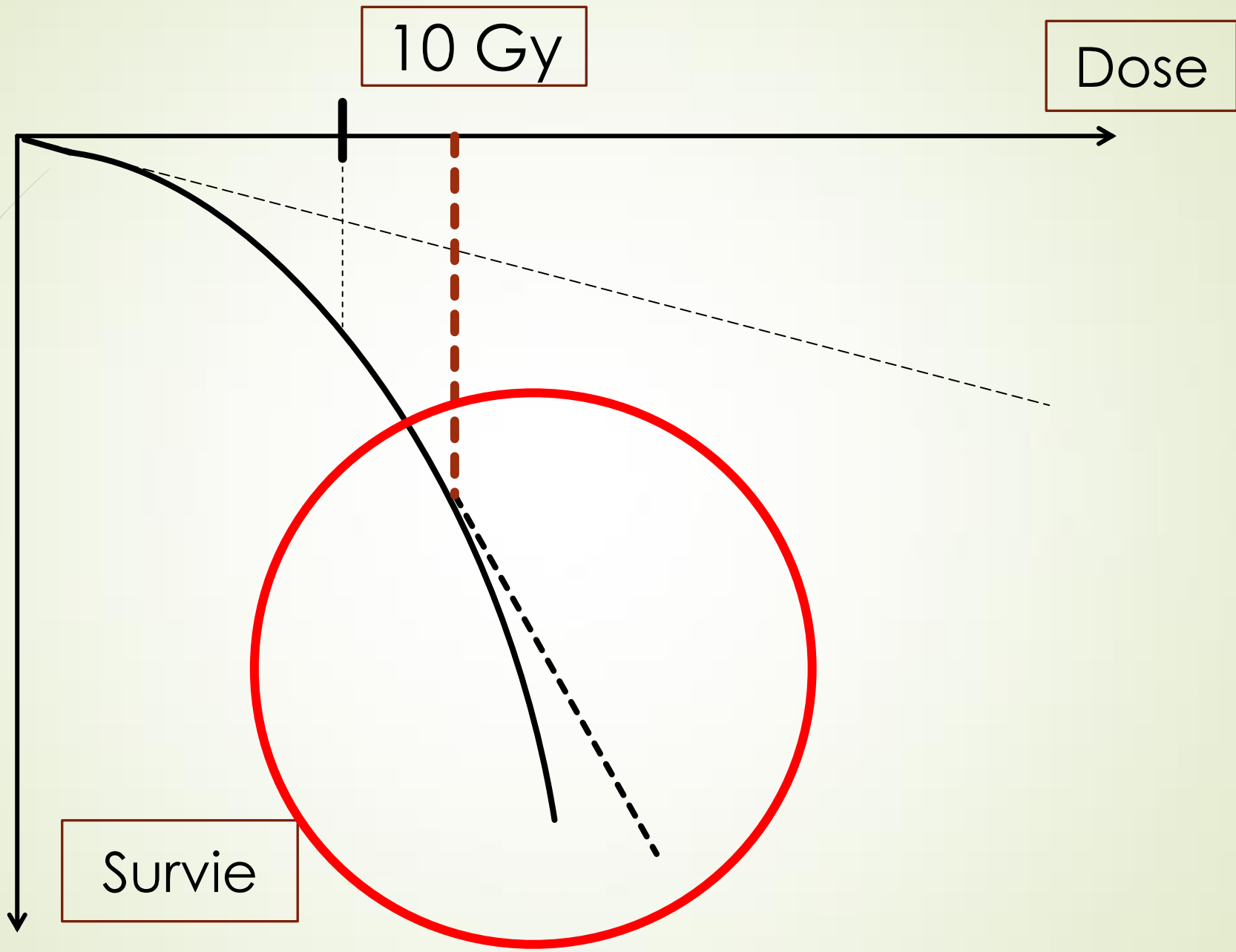
- **On se concentrera arbitrairement sur les problèmes de fractionnement**
- Radiothérapie stéréo intracrânienne: utilisation habituelle d'un hypofractionnement parfois « extrême »
- **Problème potentiel avec les très fortes doses par fraction:**
- **Une nouvelle radiobiologie !**
- **Encore incomplètement connue...**

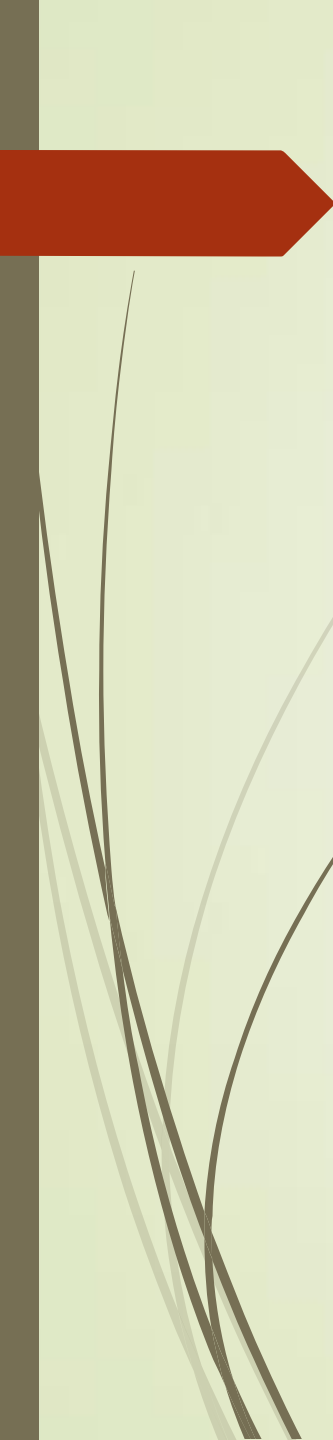
1ère Session : Radiothérapie stéréo intracrânienne :


- Les hypofractionnements extrêmes: une nouvelle radiobiologie :
- Quid :
- Du modèle linéaire –quadratique ?
- De la Réparation au cours des séances ?
- De la Réoxygénation ?
- Du rôle du stroma et du microenvironnement ?
- Du rôle de l'immunité ?
- De la « red schell » ?


- 
- Le modèle linéaire-quadratique ;
 - inadapté aux fortes doses !
 - le paramètre β^2 du modèle LQ implique mathématiquement une incurvation progressive de la courbe de survie cellulaire.
 - Ici: Deux problèmes :

- 
- 1/ A très forte dose par fraction, la courbe deviendrait "verticale", **et une augmentation de dose minimale entraînerait une chute de la survie de plusieurs logs...(?)**
 - 2/ La plupart des courbes expérimentales deviennent exponentielles (des droites en semi-logarithmique) dans leur partie terminale, vers les fortes doses **(et donc non incurvées comme le prévoit le modèle).**



- 
- **Le modèle linéaire-quadratique :**
 - Problème signalé (et publié) dès 1990 par Jean Dutreix à l'IGR, et passé totalement inaperçu ...
 - « redécouvert » 18 ans plus tard ;
 - Astrahan M. *Some implications of linear-quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation.* *Med Phys.* 2008 Sep;35(9):4161-72.
 - Ritter M. *Rationale, conduct, and outcome using hypofractionated radiotherapy in prostate cancer.* *Semin Radiat Oncol.* 2008 Oct;18(4):249-56.

- 
- L'idée est reprise par Joiner (ASTRO 2013):
 - **Qui propose de rajouter un paramètre pour tenir compte de cette « linéarité » à fortes doses par fraction :**
 - **Modèle « LQC », pour « Linear Quadratique Cubic »**
 - **$-\ln(S) = \alpha D + \beta D^2 - \gamma D^3$**
 - **Avec transition à partir de 4 Gy !**

- 
- **La durée des séances :**
 - un paramètre (injustement ?) négligé ...
 - En irradiation classique ; quelques minutes
 - En hypofractionnement stéréotaxique ; jusqu'à 20-30 minutes, voire davantage dans certains cas.
 - Quid de la réparation des lésions subléthales **durant les séances ?**





➤ On a longtemps considéré que le **temps total de la séance** n'avait pas d'impact sur l'effet biologique, mais :


➤ Un article de référence :


➤ **Loss of biological effect in prolonged fraction delivery.**

Fowler JF, Welsh JS, Howard SP.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 May
1;59(1):242-9

- 
- 
- ▶ « The decrease of biologic effect if delivery of dose fractions takes more than a few minutes has been occasionally recognized in the literature but has been insufficiently studied ».
 - ▶ « At least 2 half-times of repair, and perhaps a distribution of half-times, are required. *The faster components have a median half-time of 0.3 h (range, 0.08-1.2 h), »*
 - ▶ « Computations indicate that *any fraction delivery that lasts more than half an hour might experience a clinically significant loss of cell-sterilizing effect... »*

- 
- Confirmé par d'autres articles :
 - **Mu et al, RO 2003 ; « Prolonging the fraction time will spare tissues with a fast DNA repair... There is a risk for sparing tumours. »**
 - **Wang et al, IJRO 2003 ; « The total time to deliver a single fraction may have a significant impact on IMRT treatment outcome for tumors with a low alpha/beta ratio and a short repair half-time, such as prostate cancer. »**
 - **Paganetti et al , IJRO 2005 ; « if the total dose delivery time for a treatment fraction in radiation therapy increases to about 20 min, a correction for dose rate effects may have to be considered in treatment planning ».**
 - **Moiseenko et al, RO 2008, et ...**

- 
- **Murphy et al, Med Phys 2007 ;**
 - *“...This would be most noticeable during the long fractions characteristic of hypo-fractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery.”*
 - **Joiner et al, Med Phys 2010 ;**
 - *« Prolonged delivery times of photon fractions could have a significant impact on treatment outcome ... »*
 - **Shibamoto, J Radiat Research 2012 ;**
 - *“During prolonged radiation delivery, sublethal damage repair takes place, leading to the decreased effect of radiation.”*





► La réoxygénation :

► peut être diminuée (ou empêchée) si l'on réduit l'étalement et le nombre de fractions :

► Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jul 15;56(4):1093-104.

► What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer?

► Fowler JF¹, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ.

- 
- 
- Fowler JF¹, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ.
 - “The hypofractionated regimens that we suggest ... show high potential therapeutic gain as well as economic and logistic advantages...
 - ...They appear to have little potential risk as long as excessively short overall times (<5 weeks) and very small fraction numbers (<5) are avoided.”



► Problème confirmé en 2009 par J.Fowler :

► Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Oct
1;75(2):323-5.

► Don't squeeze hypofractionated schedules into
too-short overall times !


► Fowler J, King CR.






En fait : discussions +++ sur l'impact de la réoxygénation avec les traitements hypofractionnés :

- **Med Phys. 2011 Dec;38(12):6347-50.**
- **Tumor hypoxia is an important mechanism of radioresistance in hypofractionated radiotherapy and must be considered in the treatment planning process.**
- **Carlson DJ¹, Yenice KM, Orton CG.**
- **Voir aussi :**
- **Cancer/radiothérapie 18 (2014) 264-269;**
- **Antoni D.N. et al ; Radiobiologie des doses ablatives en radiothérapie stéréotaxique; mise au point des données récentes.**

- 
- **Rôle du stroma et du microenvironnement** ; en particulier l'endothélium vasculaire et les « bone marrow dendritic cells (BMDCs) ».
 - **Cancer /Radiother.** 2012 Feb;16(1):11-5.
 - Radiobiologie de l'endothélium vasculaire
 - **Supiot S, Paris F.**
 - **Cancer/radiothérapie** 18 (2014) 264-269;
 - Radiobiologie des doses ablatives en radiothérapie stéréotaxique; mise au point des données récentes.
 - **Antoni D.N. et al**

- 
- **La vasculogénèse** (migration et différenciation des cellules pluripotentes pour la formation des vaisseaux) dépend des BMDCs et serait plus sensible aux doses « ablatives ». (Kioi, 2010)
 - **L'angiogénèse** (croissance et extension de l'arbre vasculaire prééxistant) serait, elle, plus sensible à l'irradiation en plusieurs fractions (Ng 2007).

- 
- 
- **L'apoptose des cellules endothéliales lors de l'irradiation à fortes doses est connue depuis 2003 (Garcia-Barros 2003, Fuks 2005)**
 - **Phénomène important +++ en hypofractionnement !**
 - ***Rappel ; non pris en compte dans le modèle linéaire-quadratique: tentative de C.Ling en 1994:***
 - **An equation for the dose response of radiation-induced apoptosis: possible incorporation with the LQ model.**
 - Ling CC¹, Chen CH, Fuks Z.
 - Radiother Oncol. 1994 Oct;33(1):17-22.

- 
- Les données récentes vont jusqu'à émettre l'hypothèse qu'en irradiation « très » hypofractionnée, les cibles majeures de la radiothérapie **ne seraient plus les cellules tumorales elles-mêmes** (sur lesquelles sont bâtis tous nos modèles radiobiologiques classiques),
 - **Mais les microvaisseaux tumoraux**, dont l'endothélium est susceptible de mourir (en 1 à 6 heures ; Garcia-Barros 2003) par **apoptose**, et non du fait de la mort différée de nos modèles radiobiologiques classiques !...
 - **Antoni et al, 2014 : « Ce concept change radicalement l'interprétation de la radiosensibilité des tumeurs ... »**



➤ **Rôle de l'immunité :**

- **Rappel: effet abscopal ; effet tumoricide à distance du volume irradié; a été mis en évidence dans certains cas (mélanomes en particulier)**
- **Deux hypothèses (exclusives ?) :**
- **Relargage de cytokines inhibitrices de la mitose par les cellules irradiées**
- **Relargage d'antigènes circulants amplifiant la réponse immunitaire (via les cellules NK ?)**



➤ **Immunité ;**

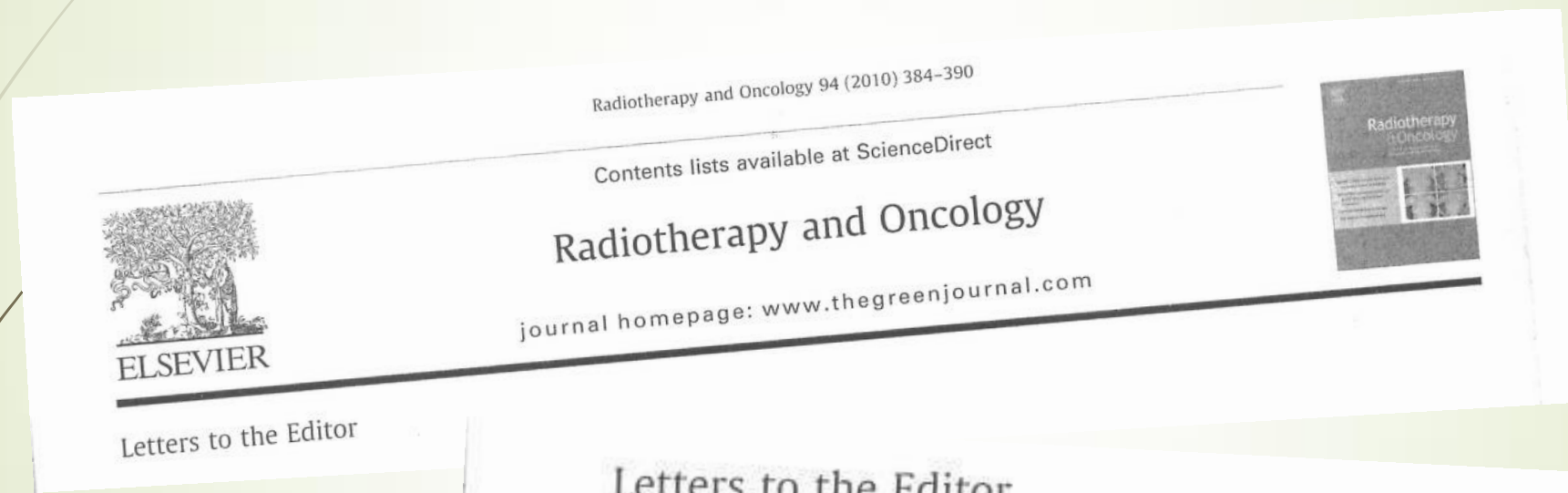
➤ Ce phénomène abscopal serait **supérieur après irradiation fractionné pour certains** (Dewan et al, 2009):

➤ « *Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect ...* »

➤ **Mais d'autres auteurs publient l'inverse !** (Lee et al , 2009)

➤ (Voir aussi Antoni, Cancer/Radiothérapie 2014)

► La « red shell » ; J.Fowler et al, 2010




Letters to the Editor

A "Red Shell" concept of increased radiation damage hazard to normal tissues just outside the PTV target volume

- La « coquille rouge » ; les doses équivalentes dans les millimètres de tissus sains autour du CTV peuvent atteindre des niveaux élevés...

Doses prescribed as 3×20 Gy, 4×15 Gy or 5×12 Gy deliver EQDs at the PTV border of 275, 216 or 180 Gy EQD, respectively which are 2–4 times greater doses than any known to be tolerable to normal tissues. [EQD means equivalent dose in 2 Gy fractions, assuming $\alpha/\beta = 3$ Gy for late complications]. It may be many mm outside the PTV before these doses fall to the 70 or 80 Gy EQD, or less, that are known to be tolerable, with volume limitation, from conventional radiotherapy experience.

- 
- **Cette nouvelle radiobiologie, encore incomplètement maîtrisée, doit donc rendre prudent dans l'utilisation de « très fortes » doses par séances.**
 - **Quid des doses équivalentes ??**
 - **Techniques stéréotaxiques intracrâniennes;**
 - **Dans des centres « experts »**
 - **Avec évaluation rigoureuse des résultats en terme d'efficacité anti-tumorale et de toxicité.**



➡ Merci de votre attention !

