



Les Nouvelles Techniques de Radiothérapie

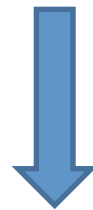
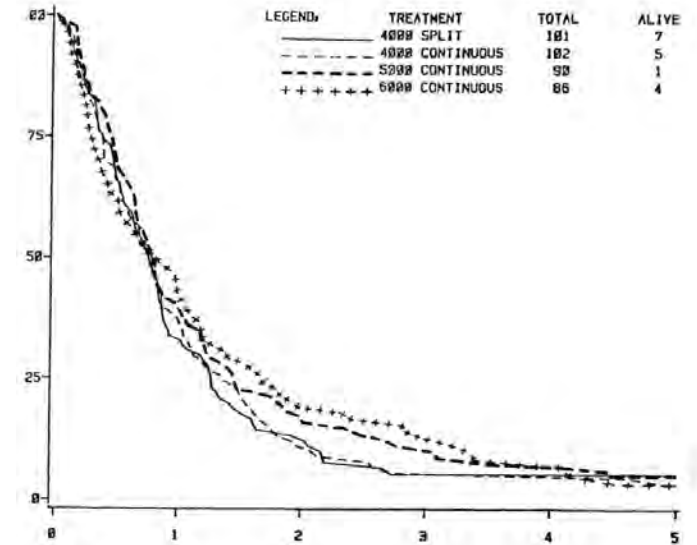
- Van Houtte P, Roelandts M, Moretti L
- Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles
- Département de Radiothérapie-Oncologie

- Pas de conflit d'intérêt

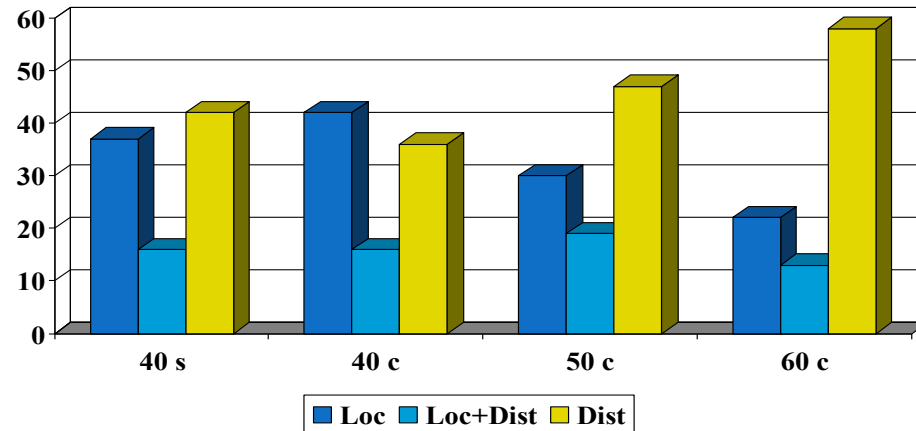


DOSE & REponse : ESSAI RTOG Cancer 1980

Schéma	Rec Loc %	Surv Med Sem
40 Gy/ 10 fr split	44	36
40 Gy/ 20 fr / 4 sem	48	45
50 Gy/ 25 fr / 5 sem	38	41
60 Gy/ 30 fr / 6 sem	27	47



60 Gy en 6 semaines
Le gold standard



Irradiation Médiastinale Elective

Une approche classique mais :

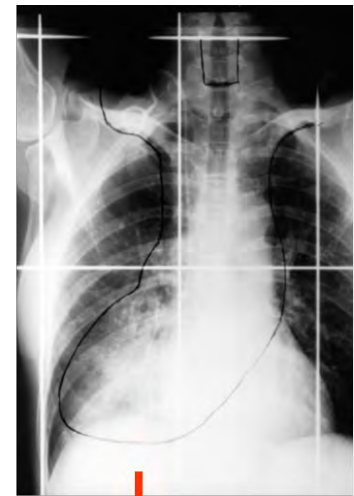
Elle implique une irradiation de grands volumes de tissus sains → un frein à une escalade la dose

Les échecs médiastinaux isolés sont rares

Le problème reste le contrôle de la maladie macroscopique

Certaines aires N reçoivent une irradiation incidente

Les progrès de l'imagerie médicale (TEP-CT)

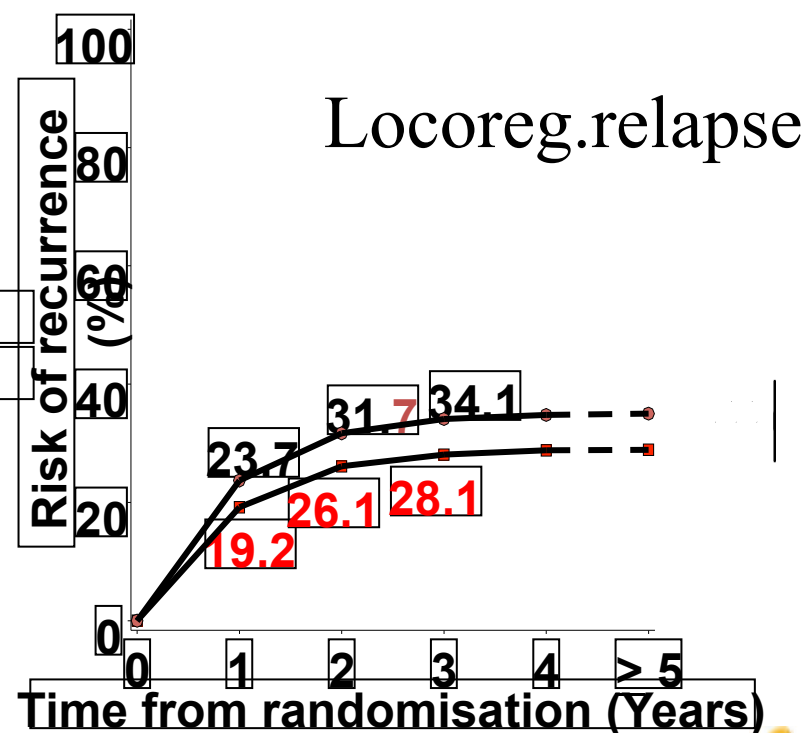
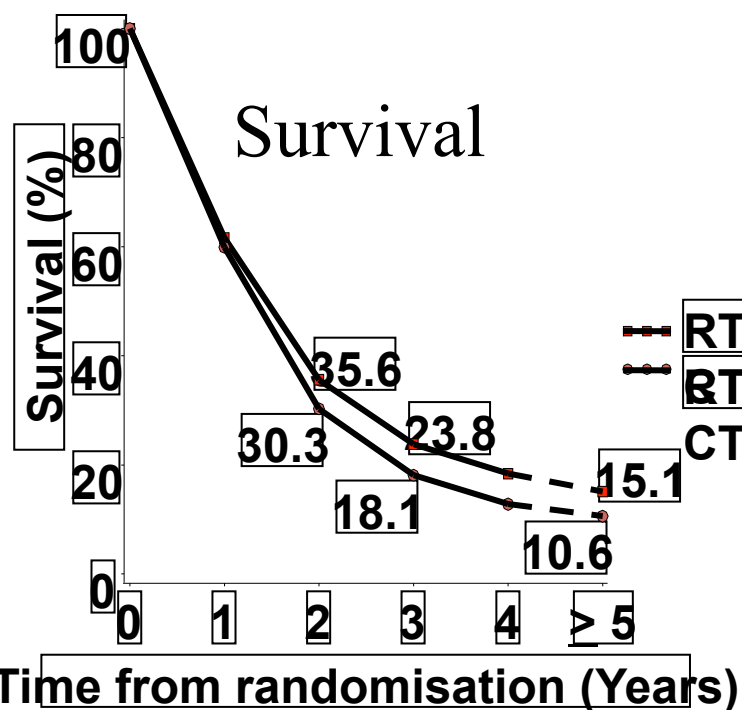


RADIOCHIMIOThERAPIE : LE STANDARD

Auperin Metanalysis JCO 2010

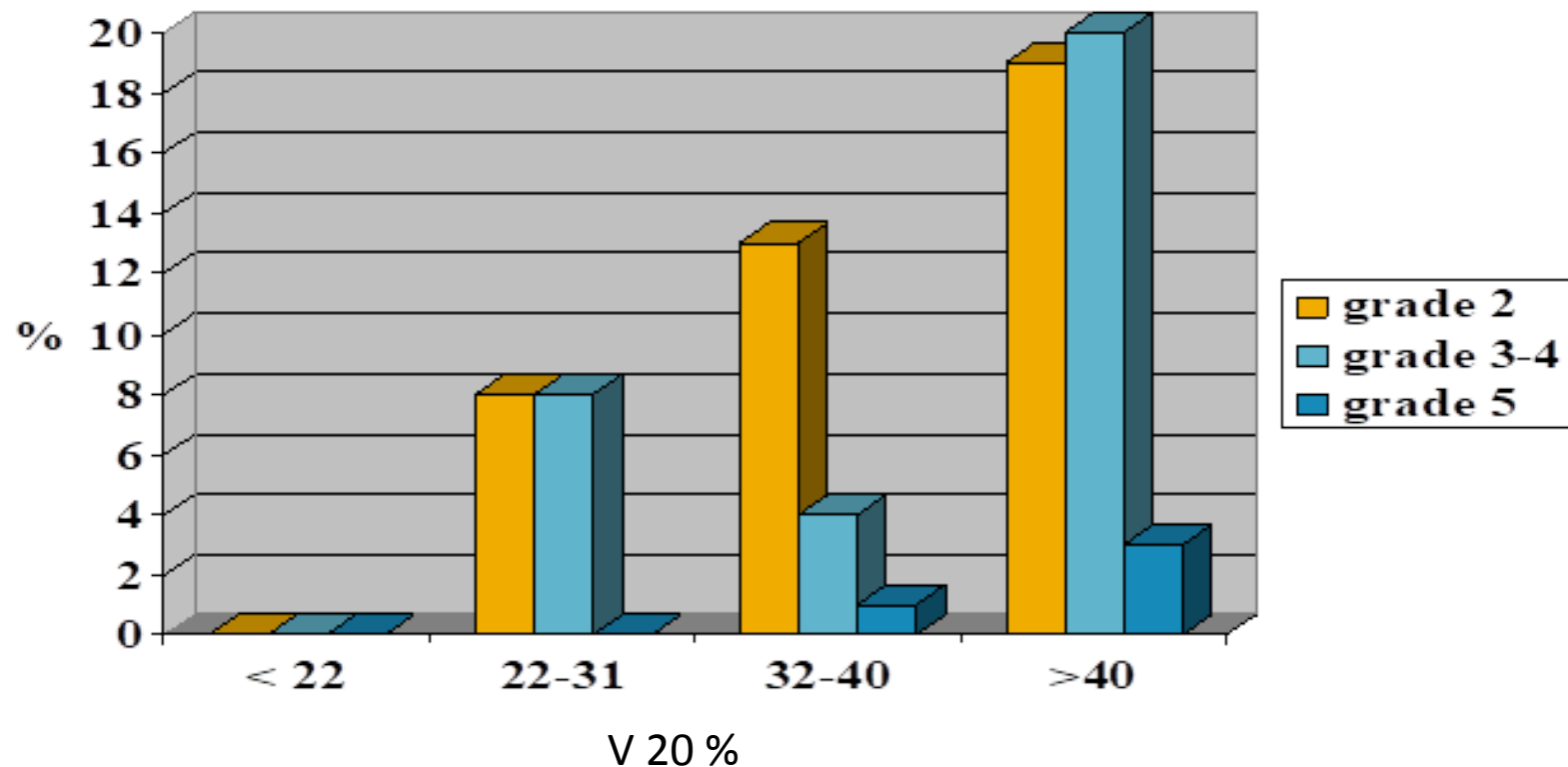
Absolute benefit in OS with concomitant CT:

At 2 years:	At 3 years:	At 5 years:
5.3%	5.7%	4.5%



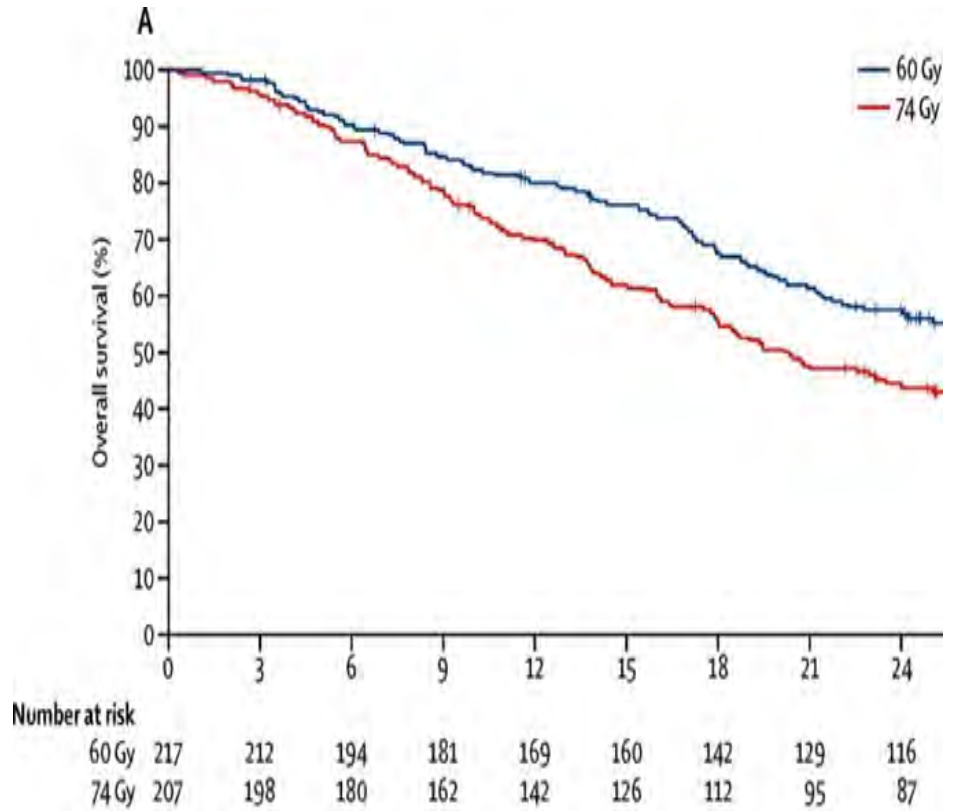
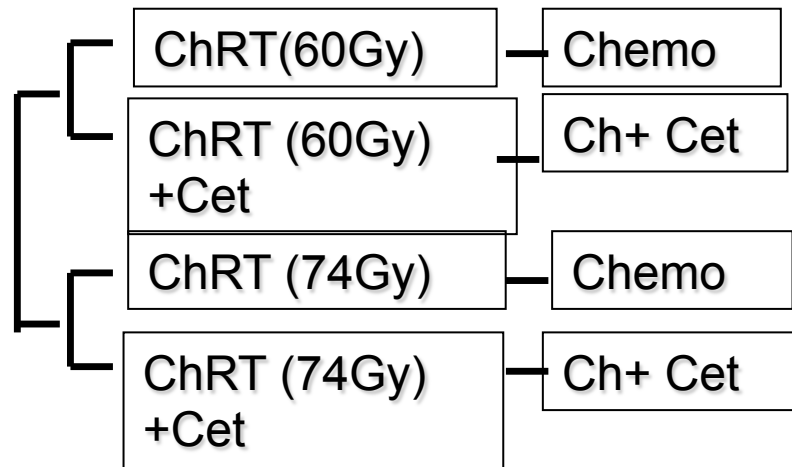
Risque de pneumonie radio-induite après une Radiothérapie de Conformation

M. Grahan Int J Radiat 1999



Le volume de poumon sain doit être épargné

RTOG III trial Bradley Lancet Oncology



Taux de survie à 2 ans 50 %
Plus de récurrences après 74 Gy

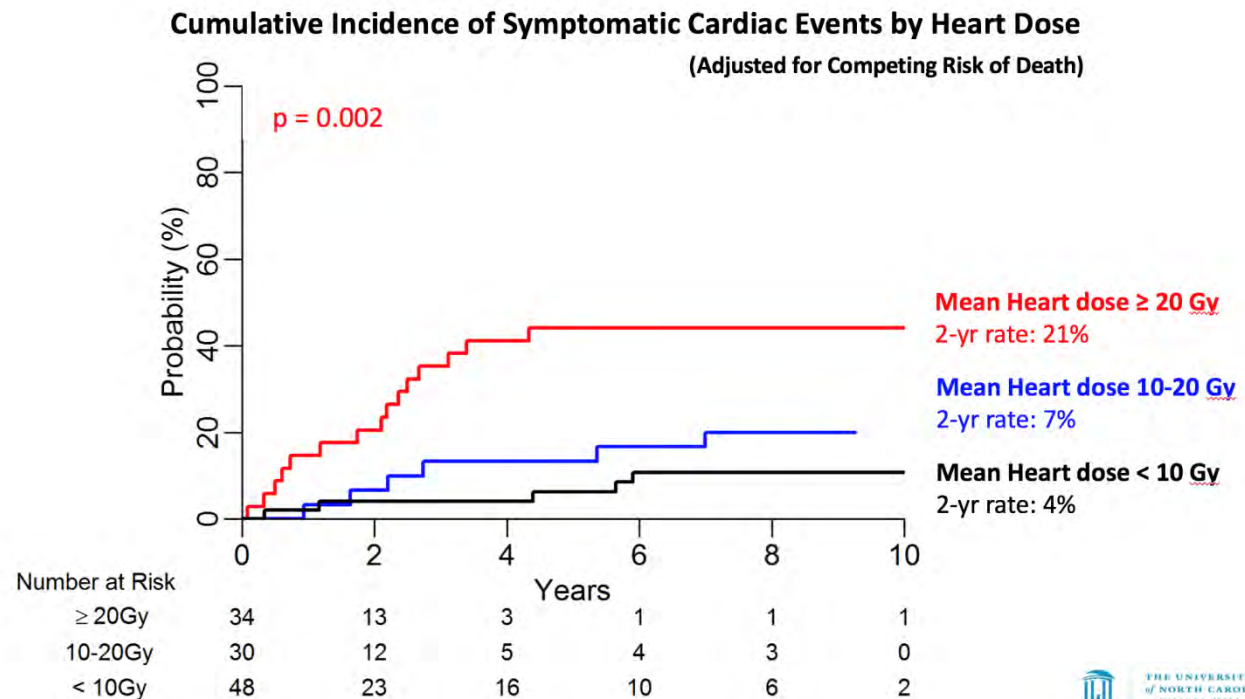
Récidive locorégionale à 2 ans

60 Gy 30,7% 74 Gy 38,6%

Toxicité cardiaque après radiochimiothérapie tumeurs de stade III traitées dans des essais à l'University of North Carolina Wang WCLC 2016

Essai du RTOG seul le volume cardiaque irradié était lié à la toxicité cardiovasculaire

Dose de RT de 70 à 90 Gy



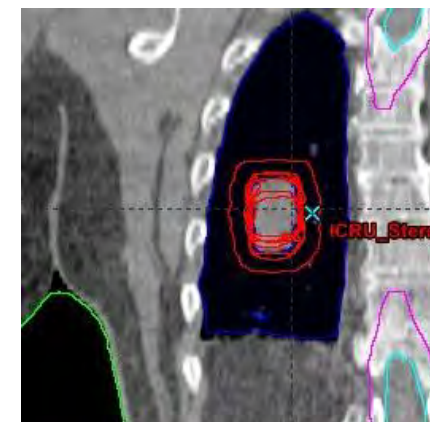
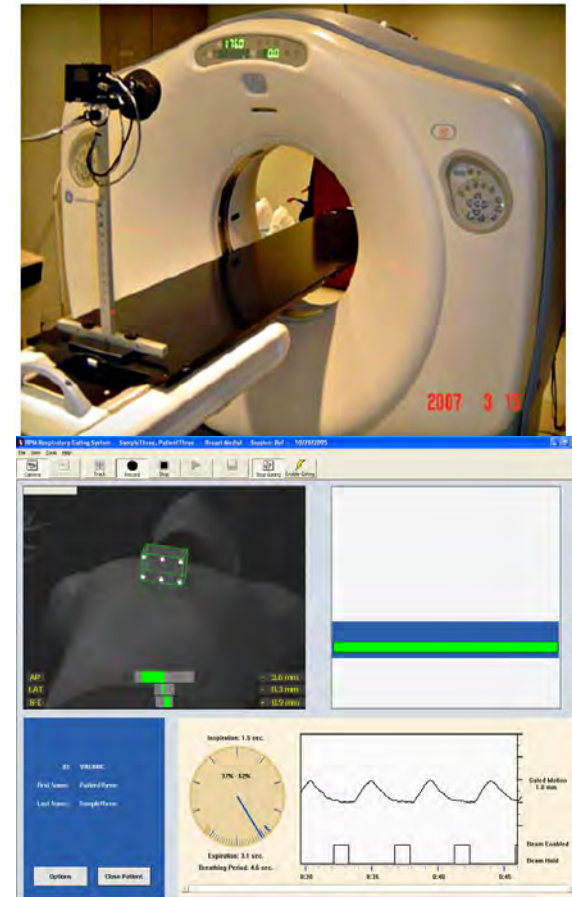
Imagerie

Diagnostic CT avec contraste I.V.
mais pour la planification, une acquisition 4D
est indispensable (mouvements de la T)

TEP-CT mais dans les 3 semaines avant la RT

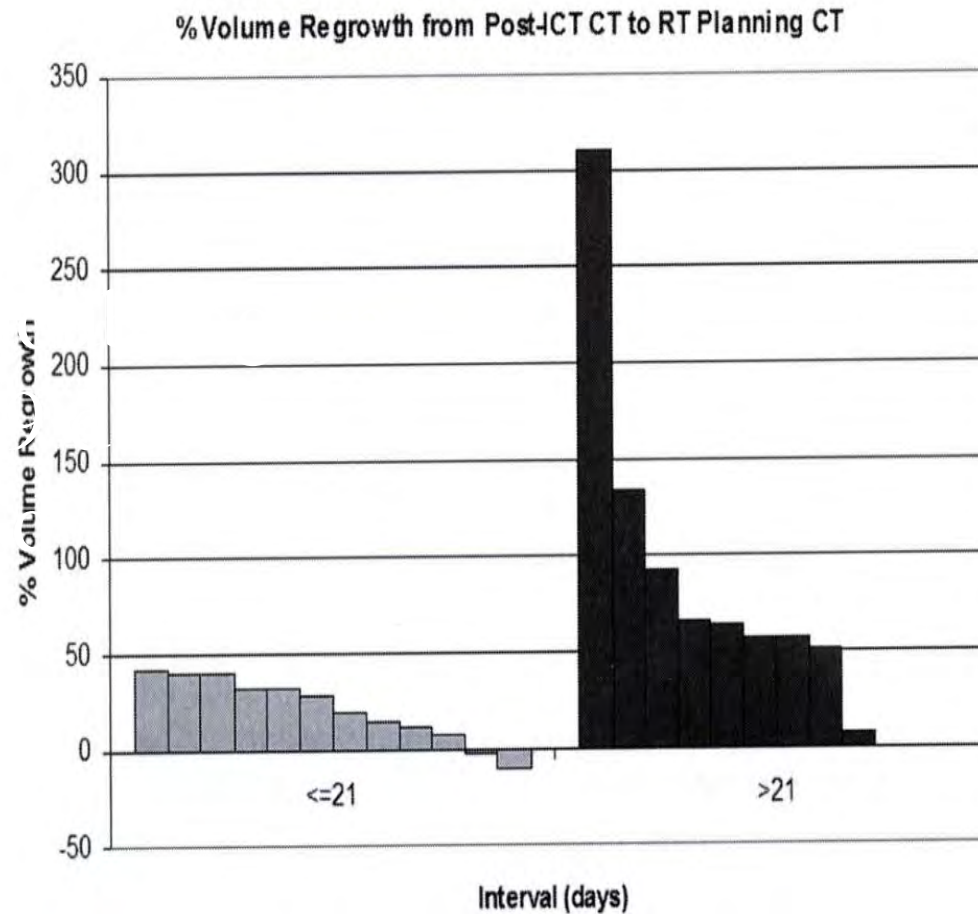
En cas de radio-chimiothérapie séquentielle,
répéter le CT avec contraste

IRM pour des T apicales ou paraspinales



Attention aux délais entre la fin de la chimiothérapie et la radiothérapie

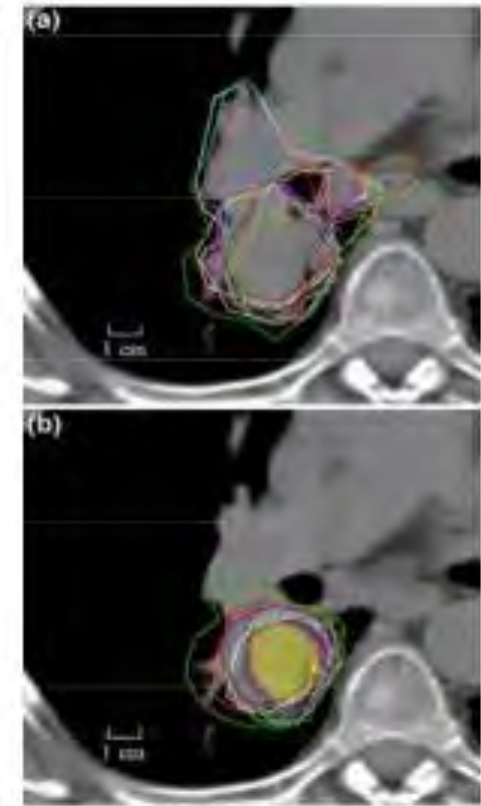
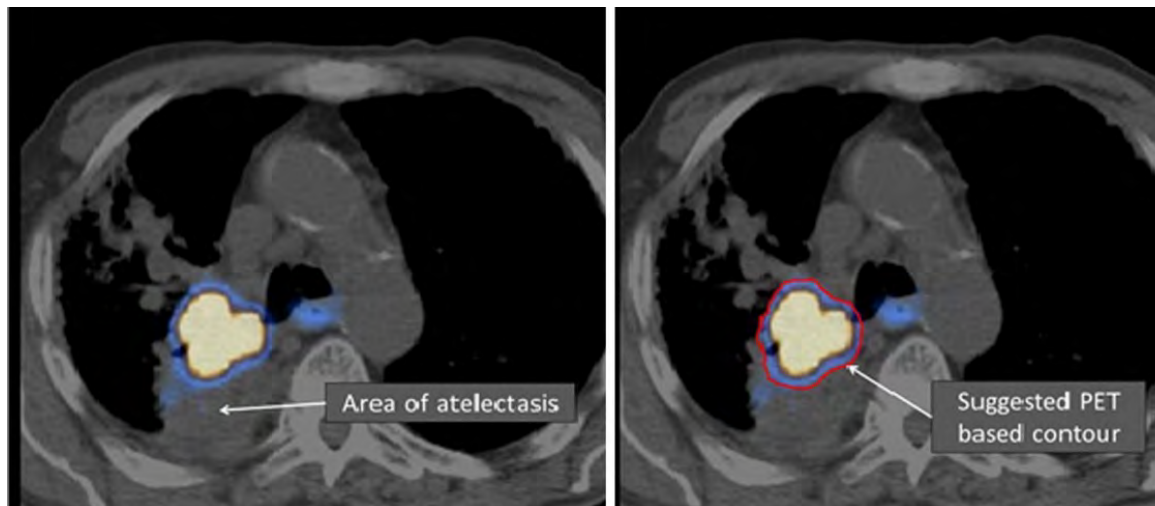
Chen et al JTO 2011



Apport du TEP-CT

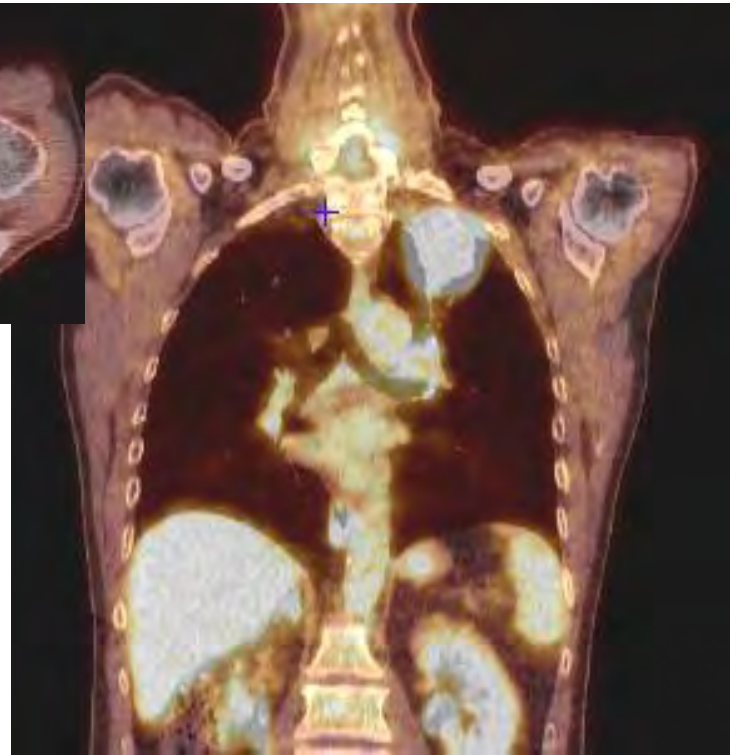
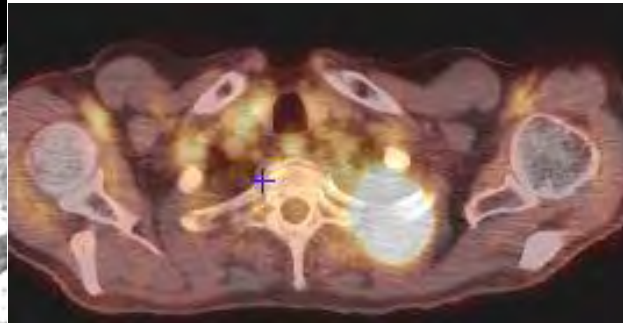
Idéalement en position de traitement

Définition de la T en cas d'atélectasie

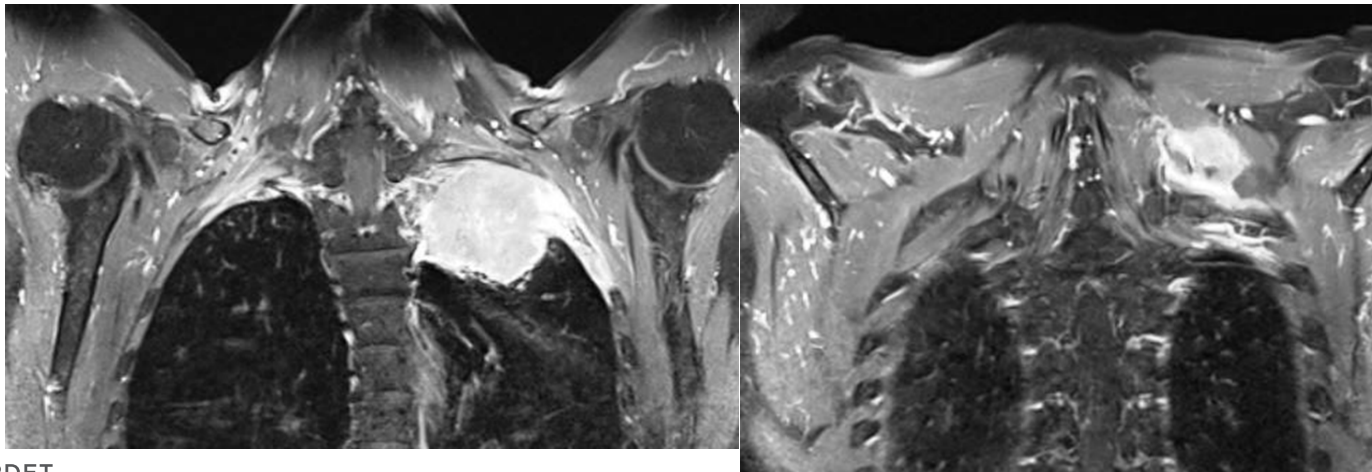


Diminue les différences entre observateurs

Steenbackers et al., IJROBP 2006

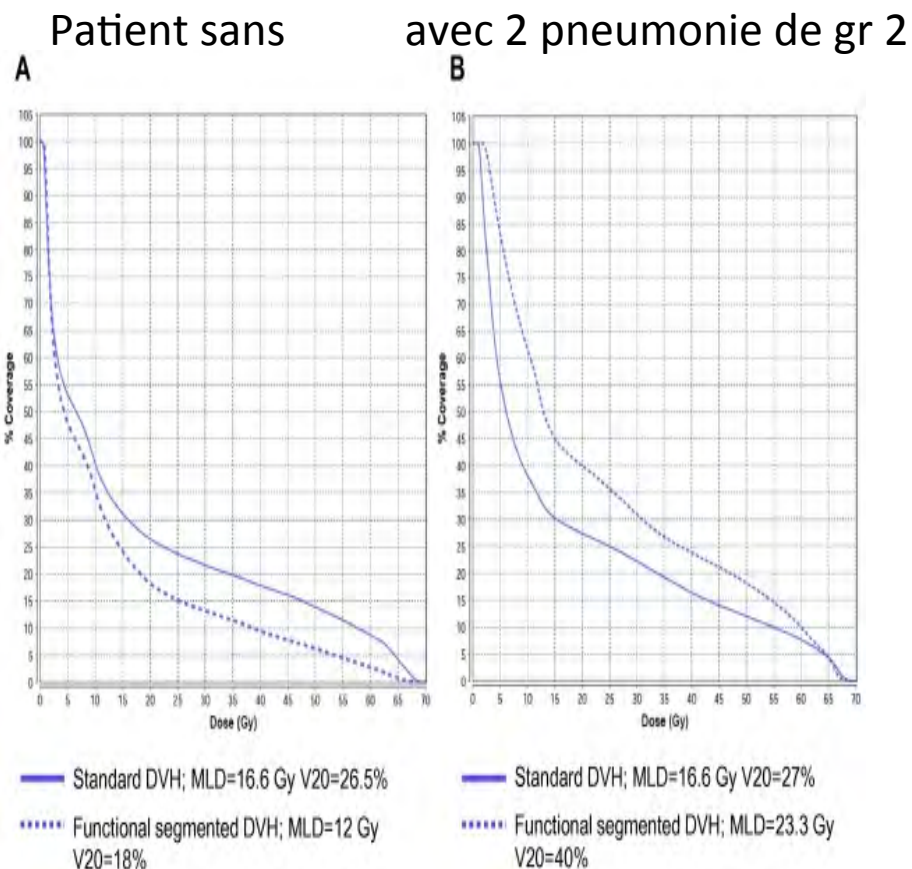
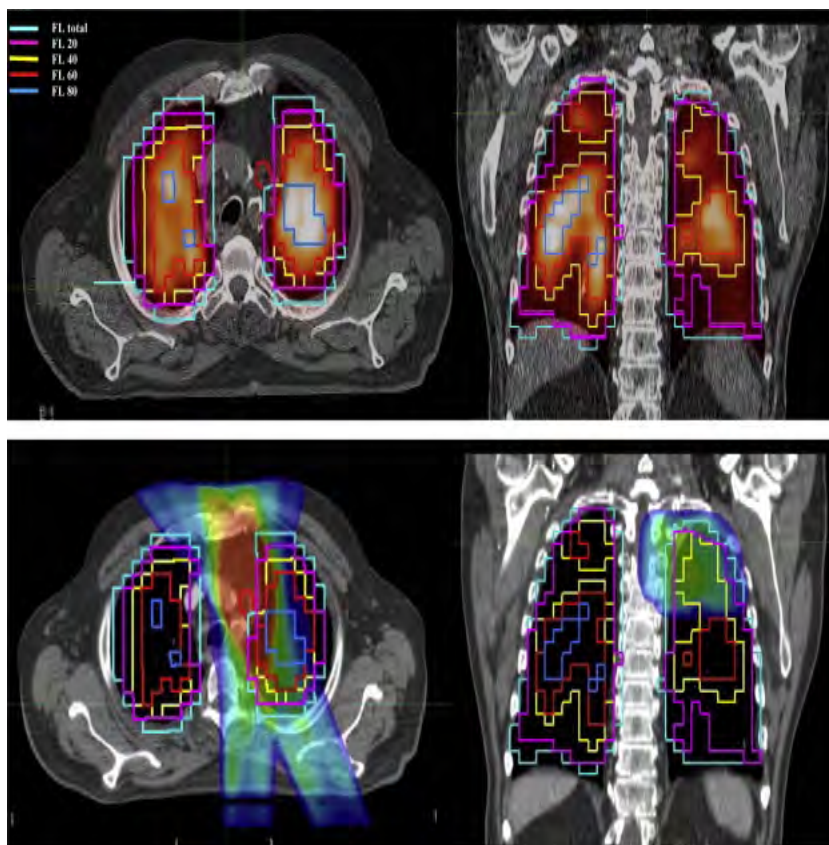


Apport IRM
Superior sulcus
paravertébrale



Spect et Pneumonie radio-induite

Farr et al Radioth Oncol 2015



LA SEQUENCE EN RT

I
N
D
I
C
A
T
I
O
N

CT
SIM

D
O
S
I

Image de référence
Dossier informatisé

Contrôle de qualité
Dosi in vivo

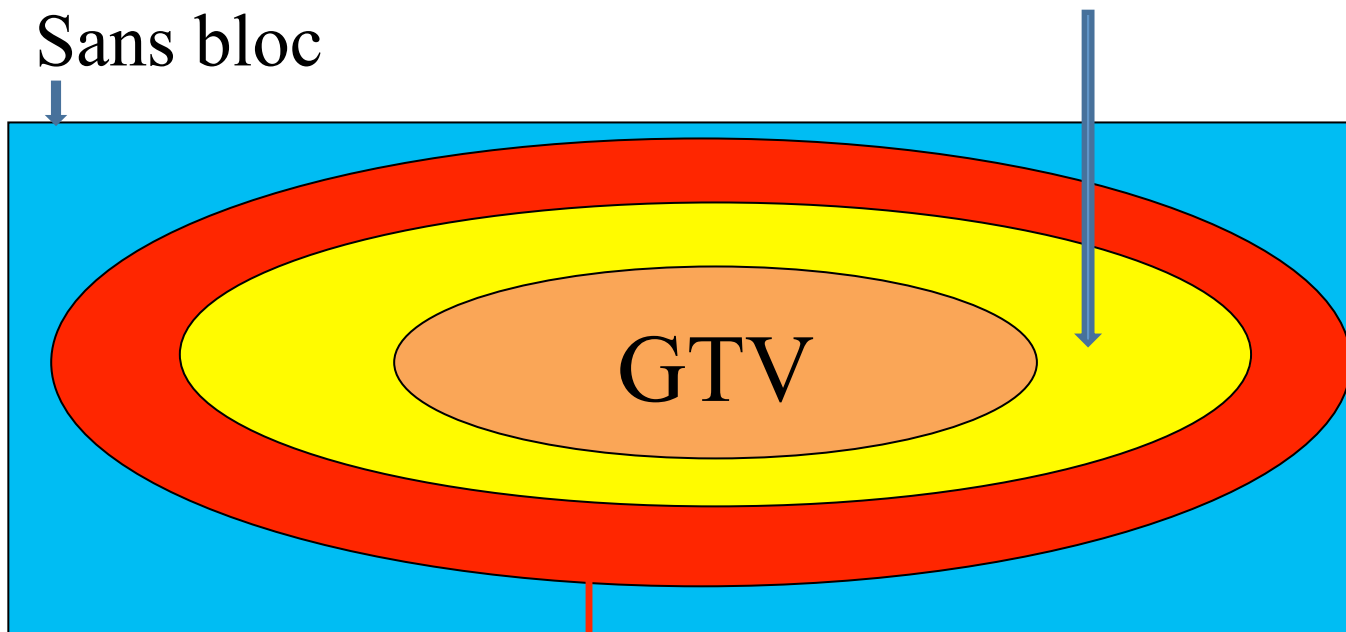
C
L
I
N
A
C

Les Volumes en Radiothérapie

Champ
ouvert
Sans bloc

GTV = maladie macroscopique

CTV = extension microscopique



PTV = volume planifié prend en compte
les incertitudes, mouvements ...

Radius and volume

$$\frac{4}{3} r^3 \Pi$$

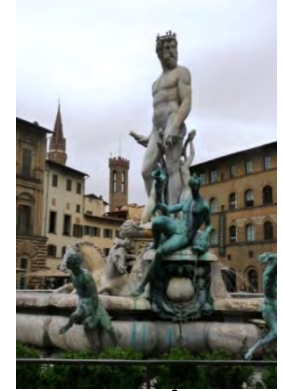
A (small) reduction of the margin (5 mm) leads to a 50 % reduction of the volume



Volume peel = volume flesh



TERMINOLOGIE



3DCRT = radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions

4DRT = radiothérapie en 4 dimensions (temps)

IMRT = radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (fixe ou rotationnelle)

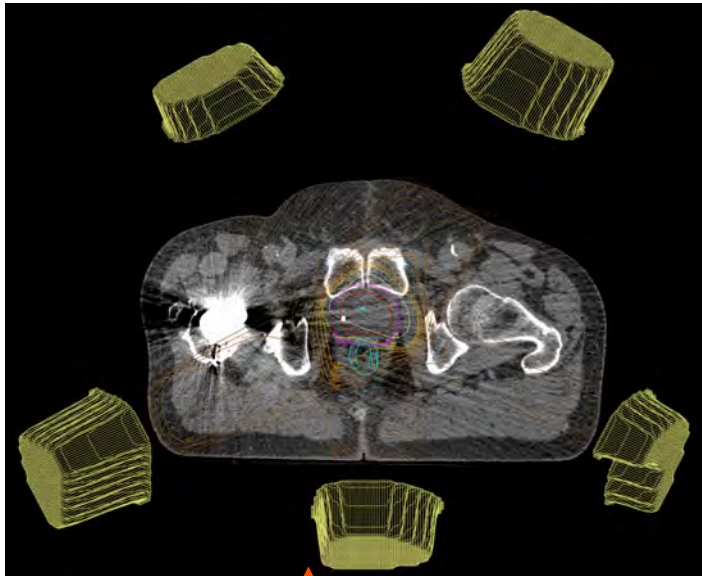
IGRT = radiothérapie guidée par l'image



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

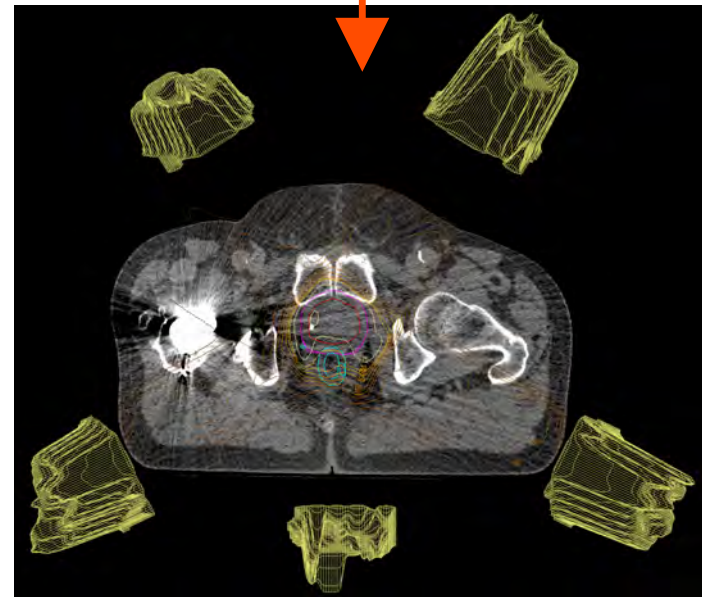
SBRT ou SAR = radiothérapie en condition stéréotaxique



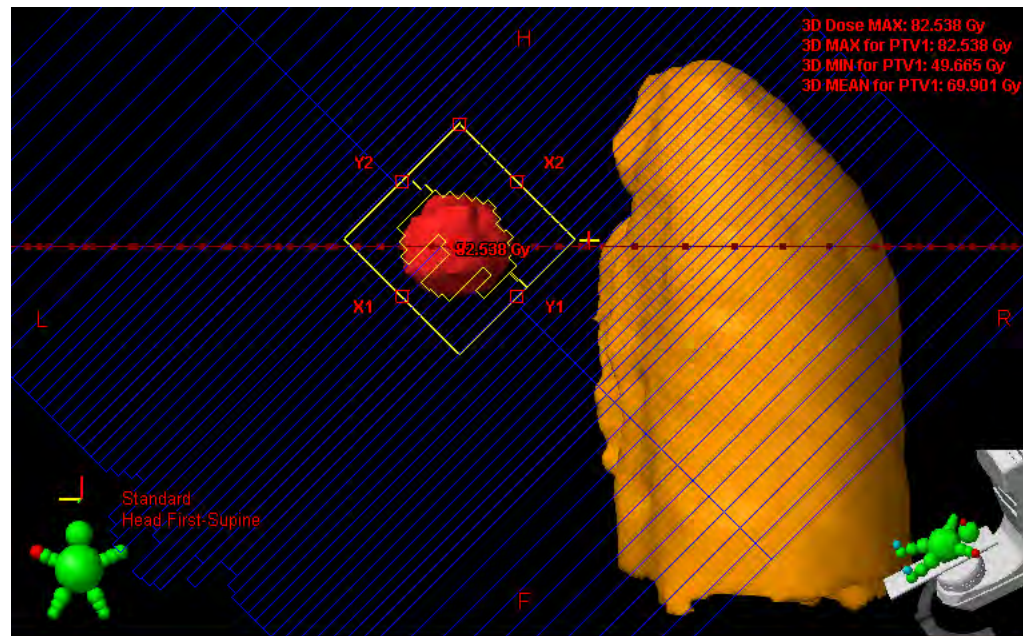


Radiothérapie de
conformation
3 DCRT

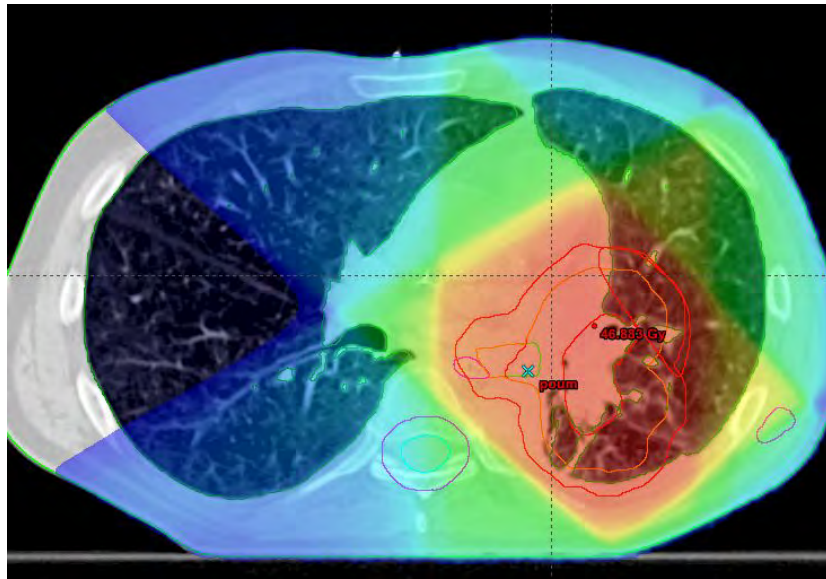
Radiothérapie en
modulation d'intensité
IMRT



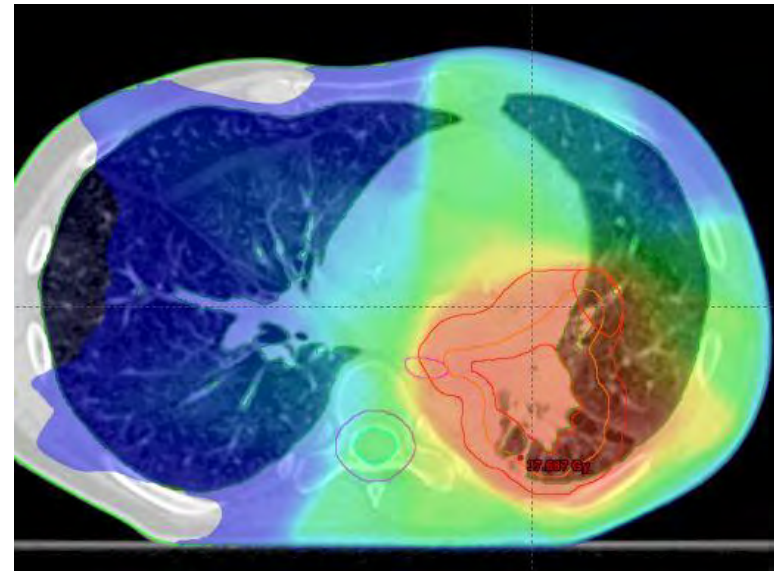
VMAT = Rotational IMRT



3DCRT



RCMI



RCMI permet de traiter des volumes concaves ou dans un volume de varier la distribution de la dose

Is IMRT safe for Stage III NSCLC

A subgroup analysis of RTOG 0617

Characteristic	3D-CRT	IMRT	P-Value
Stage IIIB	30 %	39 %	0.056
PTV	427 mL	486 mL	0.005
PTV:lung ratio	0.13	0.15	0.013

More advanced T with IMRT
Larger volume irradiated

2 Y Outcome	OR (95% CI)	P-value
Overall survival	1.01 (0.8-1.28)	0.95
Progression free surv	1.12 (0.91-1.39)	0.28
Local control	0.91 (0.67-1.23)	0.54
Distant metastatic free	0.92 (0.71-1.19)	0.52

No difference in outcome even for more advanced cases

Outcome	3D-CRT	IMRT	P-value
Grade 3+ pneumonitis	8 %	3.5 %	0.0462
Heart V40	11.4 %	6.8 %	0.0026
Full consolidative chemo.	29 %	37 %	0.05

No difference in esophagitis, weight loss or cardiovascular tox

V20 important prognostic factor and not V5

Radiothérapie Guidée par l'Image

Techniques

Marqueurs
Echographie
Imagerie portale
CT
Cone beam
Tomothérapie
IRM

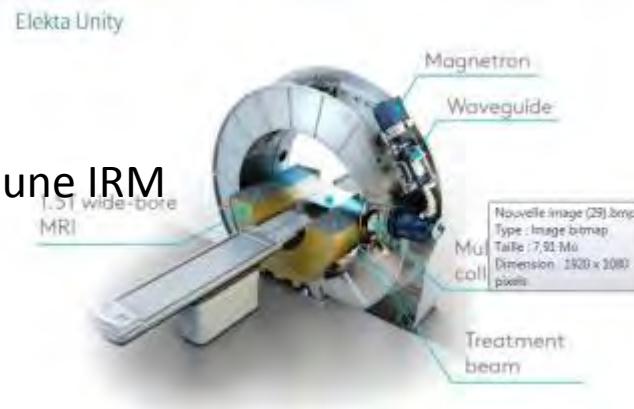
Buts

Assurer la reproductibilité
Position du patient
Position de la tumeur

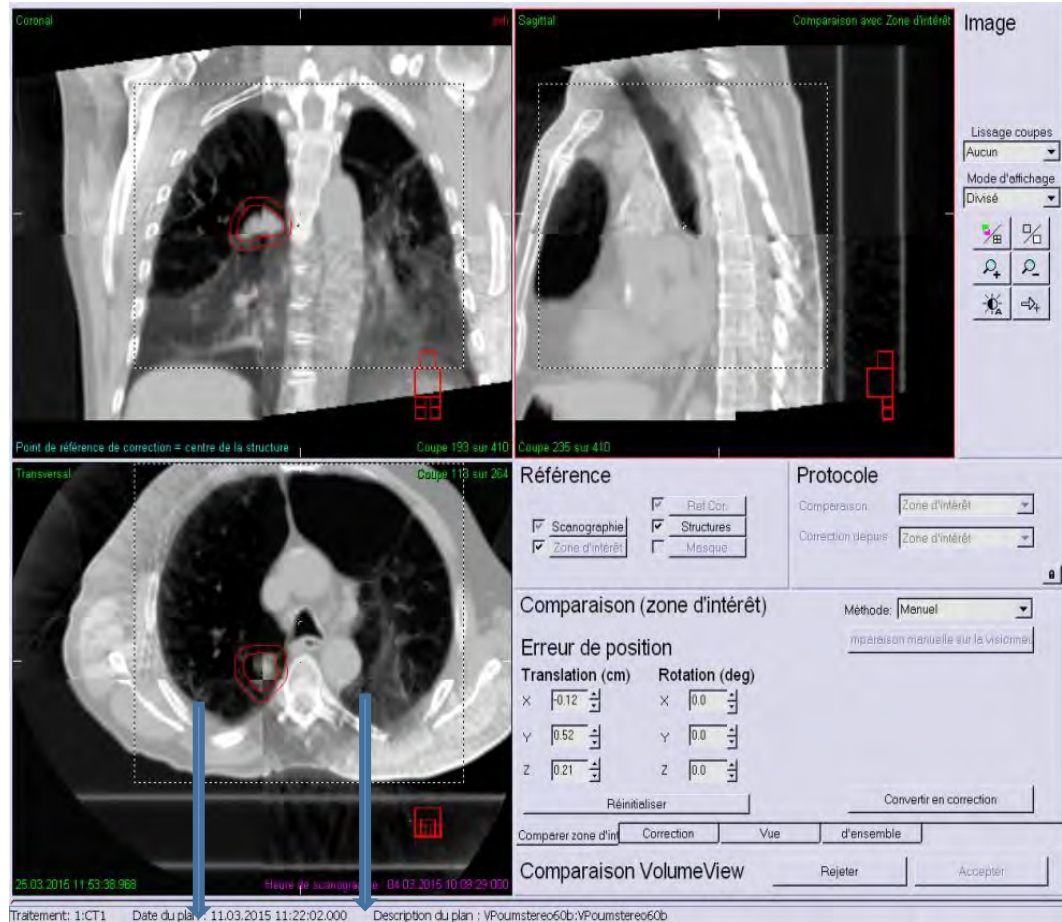
Diminuer les marges
Diminuer la toxicité



Linac couplé à une IRM



Imagerie de type CT & Accélérateur Linéaire



Tube à Rayons X



CT Cone beam CT

INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT



Radiothérapie Stéréotaxique (SBRT)

“radiochirurgie” ou ablative

SBRT est caractérisée par:

une définition de la cible en 4D

un positionnement précis

de multiples champs non-coplanaires

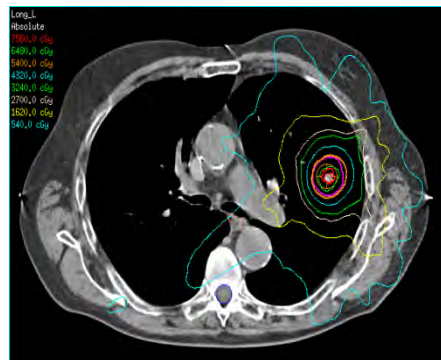
un contrôle du mouvement

Permettant:

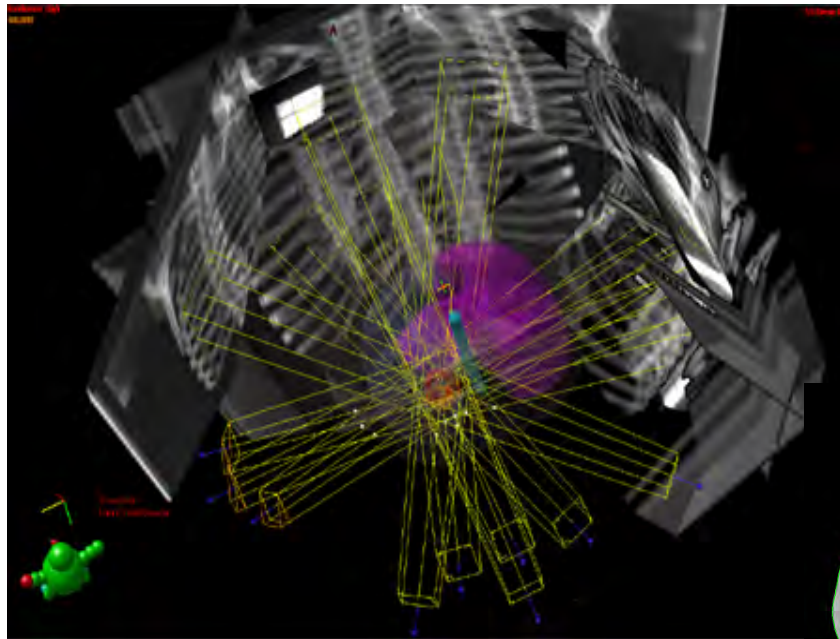
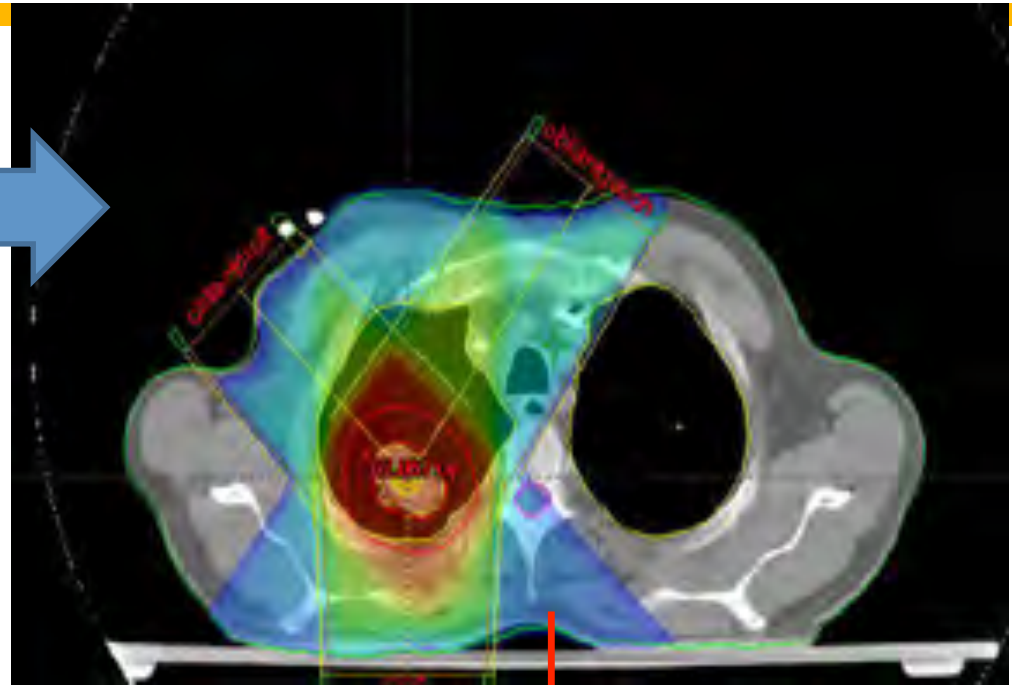
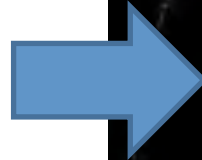
Un gradient de dose très important

Un hypofractionnement (3-8x)

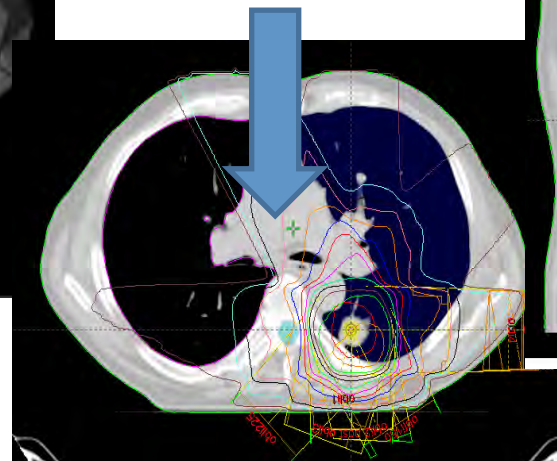
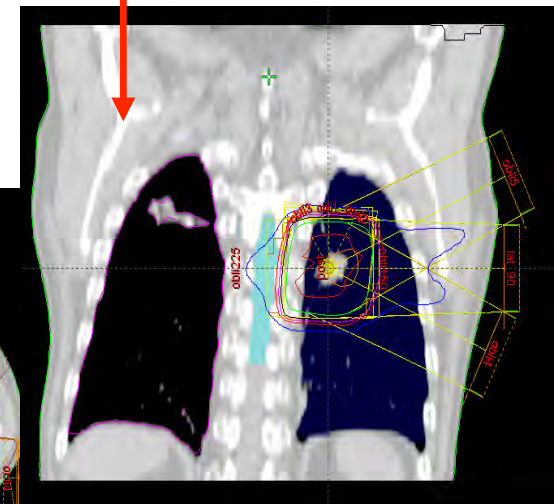
une haute dose biologique



3CRT
60 Gy in 5 sem.



SBRT or SAR
4 x 12 Gy

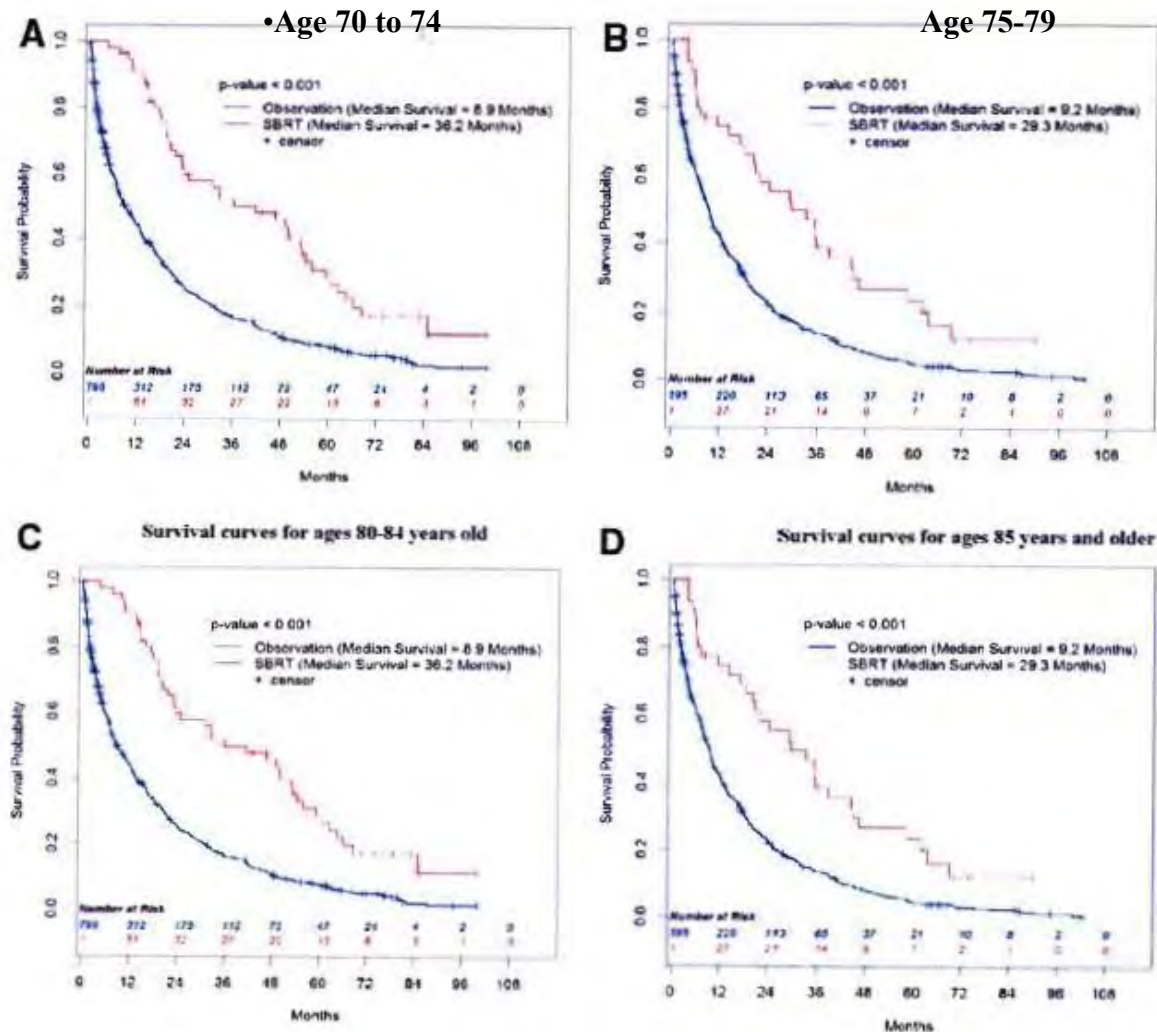


SBRT vs Pas de traitement pour des T1-T3N0 et des patients inopérables

A National Cancer Data Base Analysis

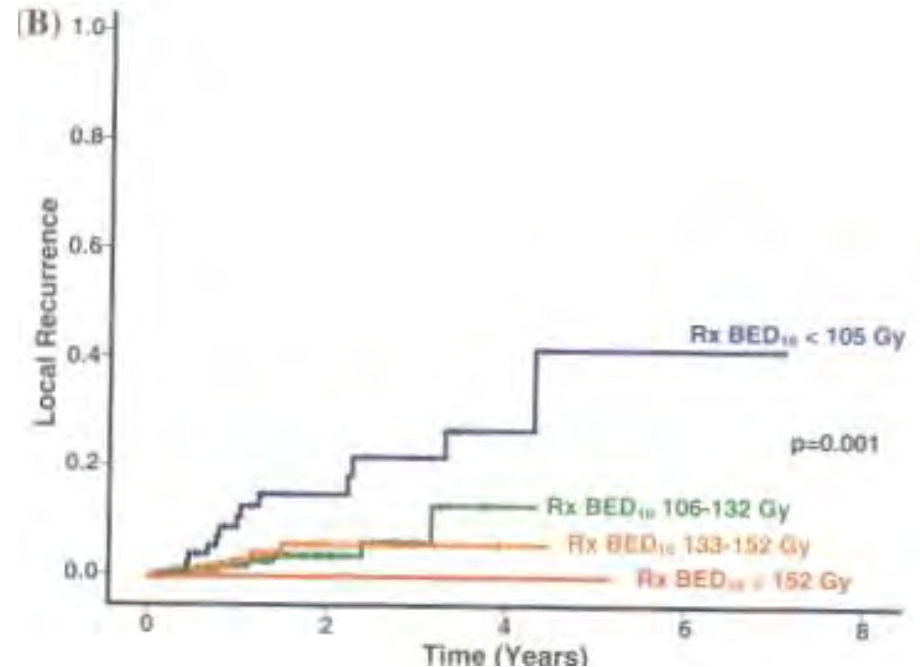
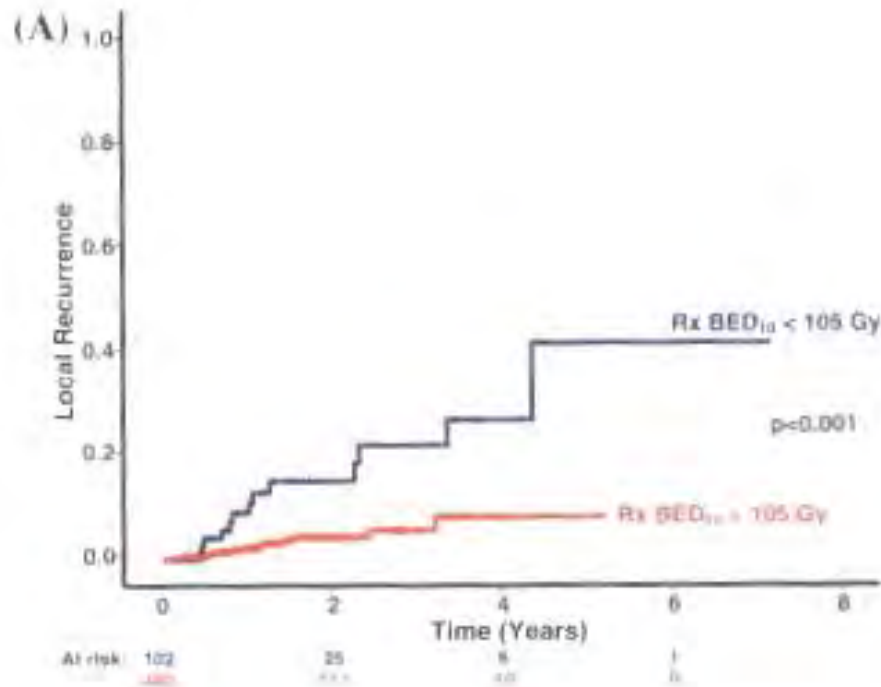
Nanda et coll Cancer 201

3147 patients : 258 traités par SBRT entre 2003 et 06



Dose de SBRT pour des stades I.

M. Werner-Wasik et al Radioth. Oncol. 2014



505 tumeurs traitées avec une imagerie CT sur linac

26 récidives locales pour un taux à 2 ans de 6% et à 3 ans de 9%

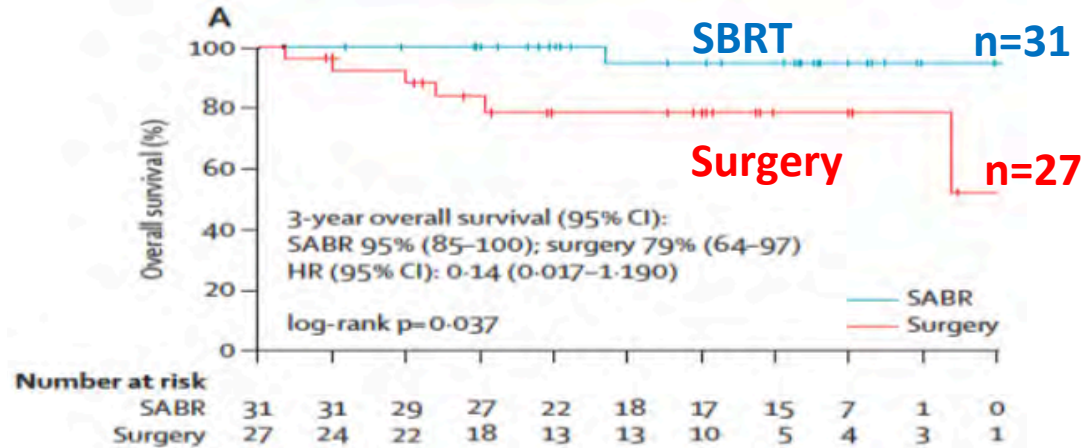
Prescription de la dose au PTV : meilleur résultat pour $BED > 105$ Gy



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT



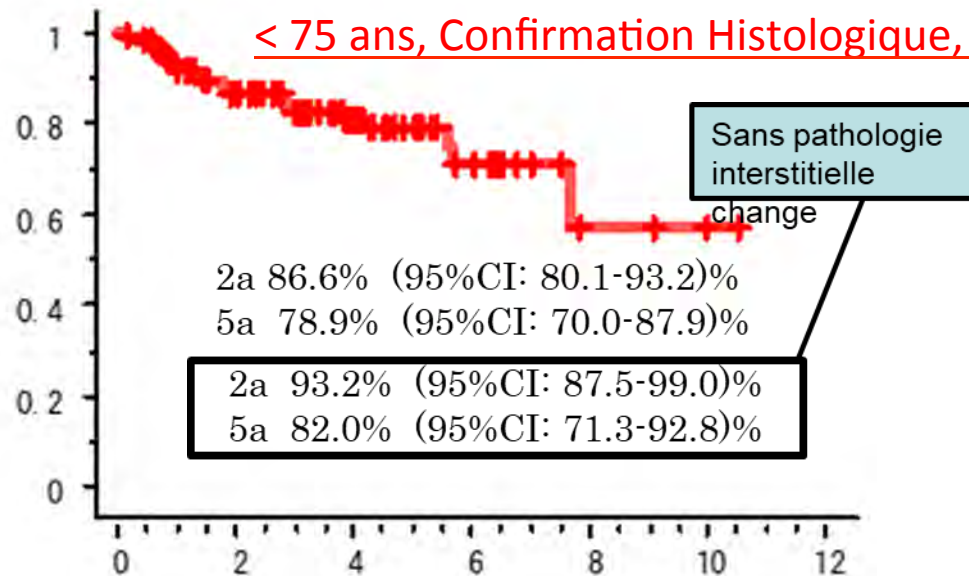
SBRT pour des patients opérables
et jeunes (<75 ans)
stage I NSCLC Onishi



Pooled analysis of 2 randomized trial
Chang et al, Lancet Oncology 2015

Survie

< 75 ans, Confirmation Histologique, PS=0



En l'absence d'un vrai et bon essai de phase III, le débat restera ouvert

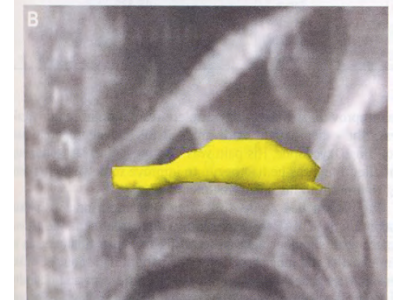
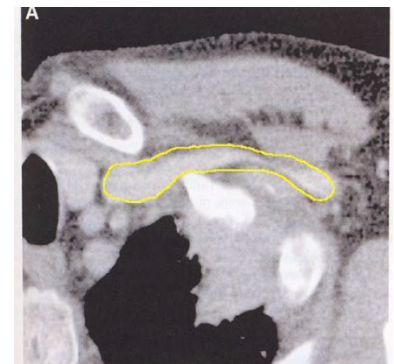
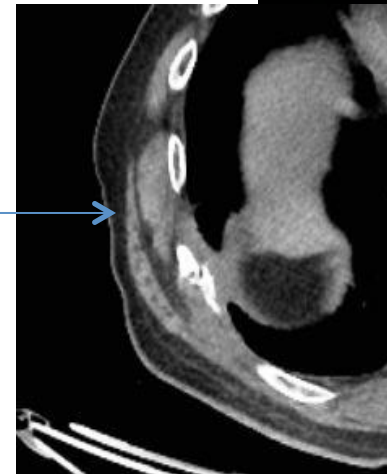
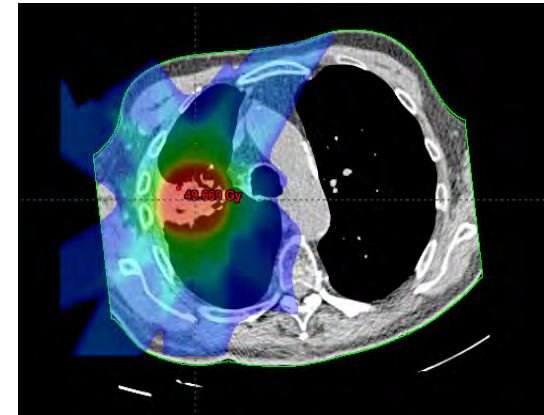
Radiothérapie Stéréotaxique & Ca pulmonaire

Toxicités

- Pneumopathie et fibrose
- Epanchement pleural
- Fracture de côtes
- Douleurs thoraciques
- Réactions cutanées

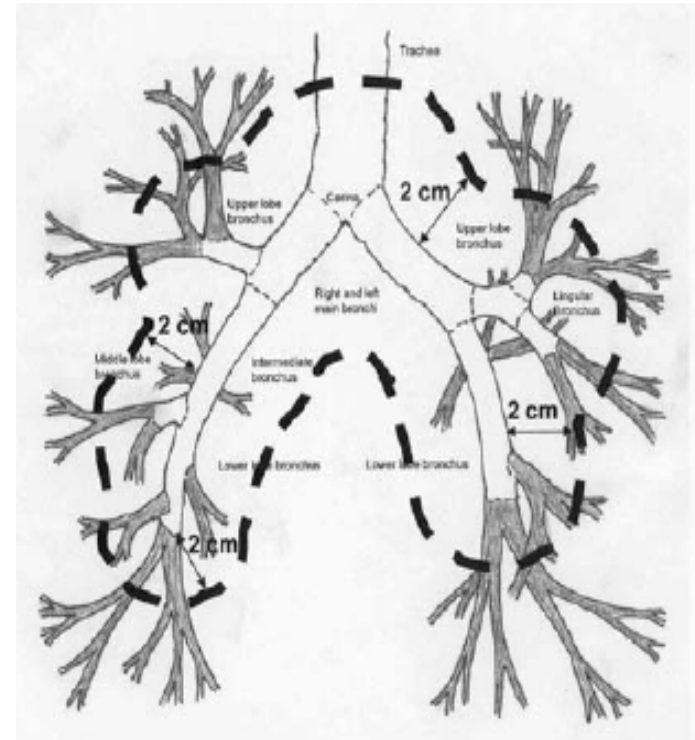
Attention lors de la planification

- Plexopathies
- Nécroses cutanées
- Atelectasie



Toxicité pour une SBRT de T centrales

- Timmerman, et al. *JCO* 2006
- 70 patients
- 20 Gy x 3 or 22 Gy x 3
- 14 patients une toxicité de Grade 3 à 5
 - 8 Grade 3/4 - ↓PFT's, effusion, pneumonie
 - 6 morts toxiques – pneumonie, pericardite, hémoptysie
- Lagerwaard (Sydney)
- 315 patients
- Contrôle local 85 %
- Toxicité de Grade 3-4 8.6%
- Mortalité < 1%
- Possible mais petit volume

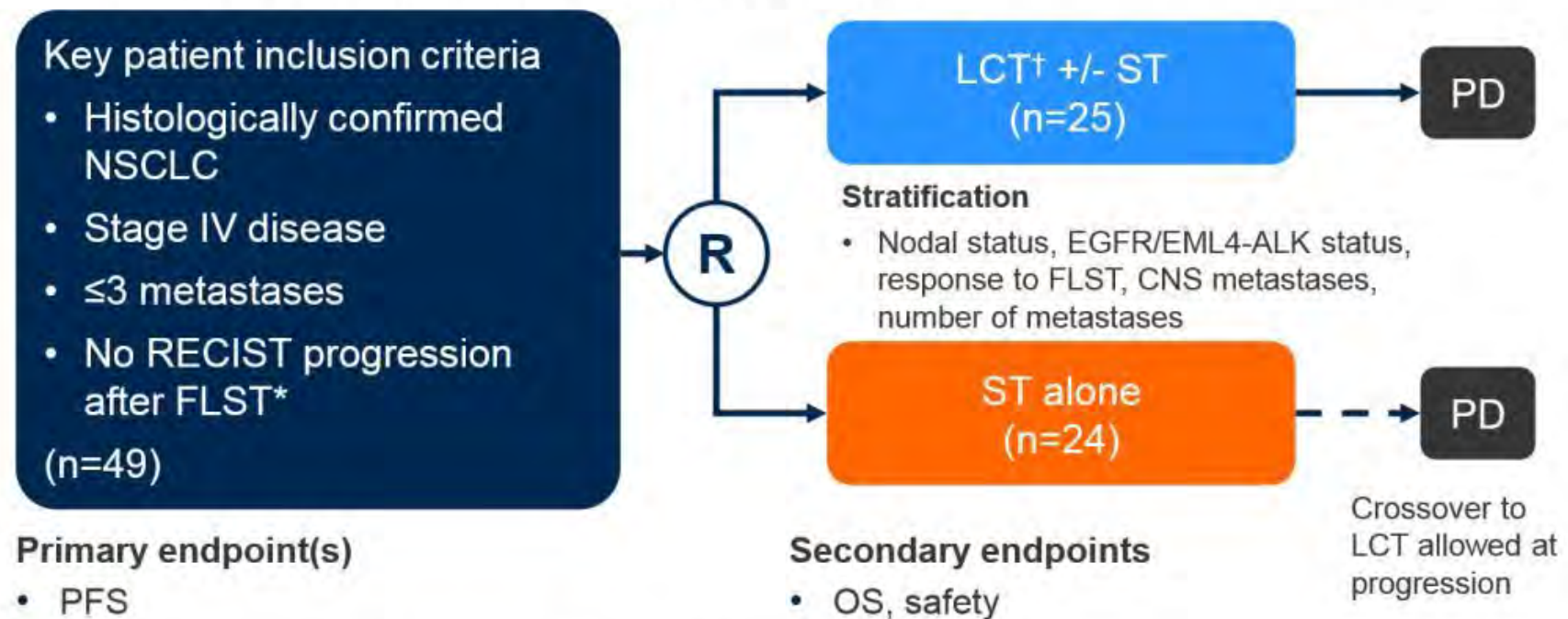


RTOG 0813

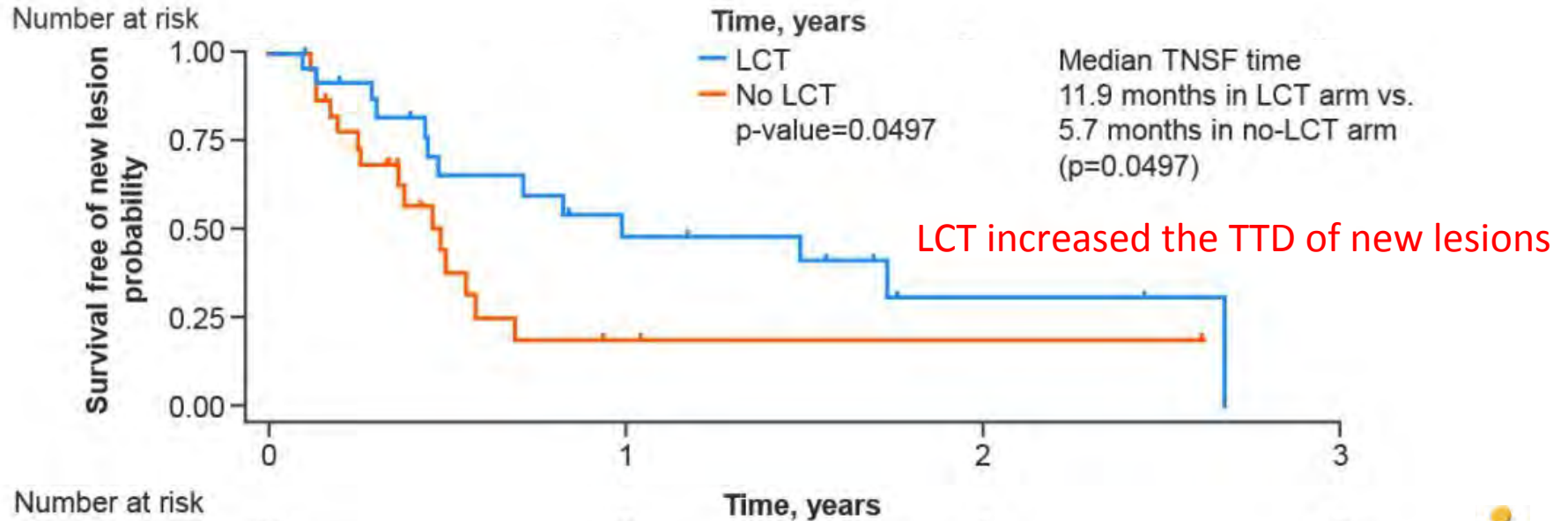
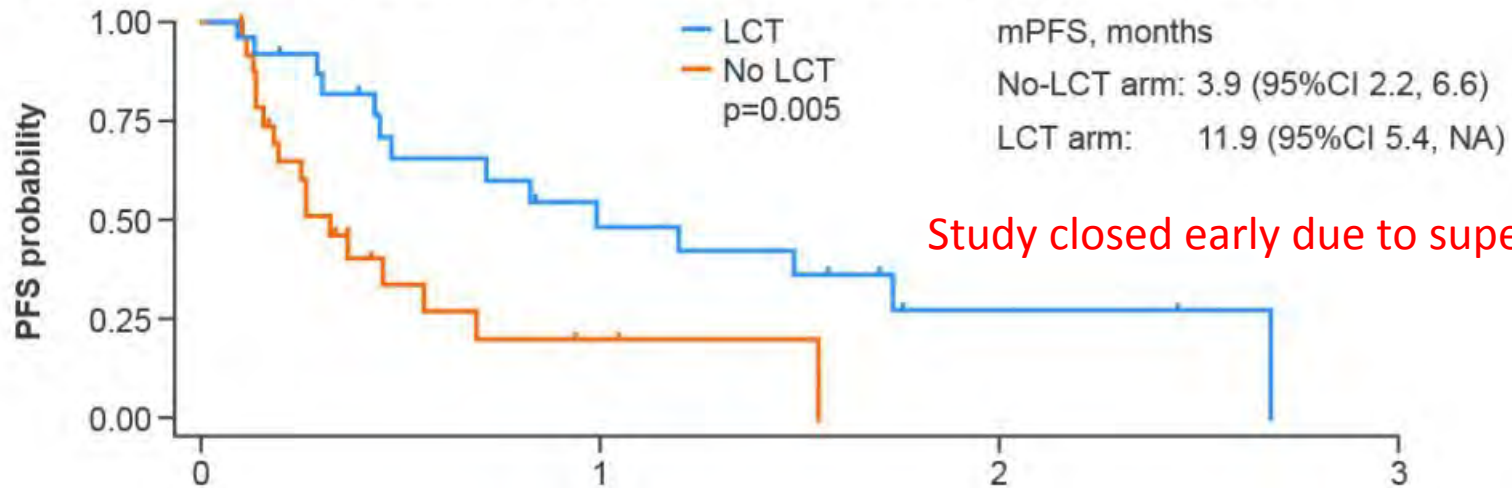
La maladie oligometastatique

Impact du traitement local

Gomez et al



Traitement local Gomez et al

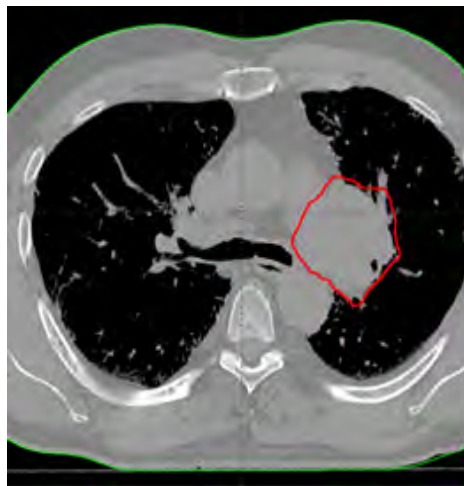


Radiothérapie Adaptative

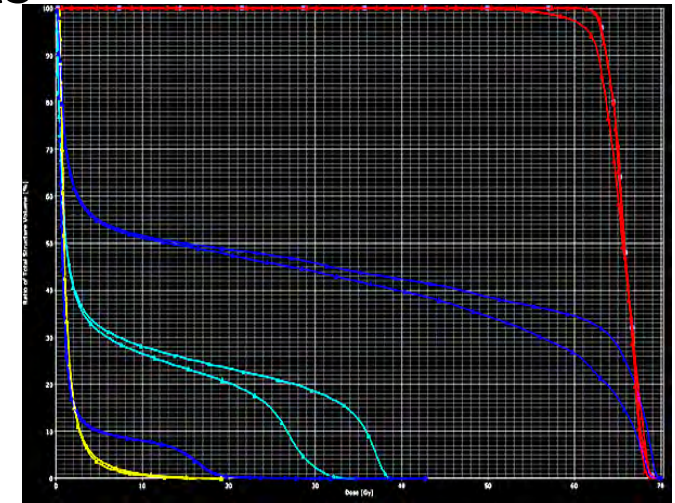
- Pendant les 5 à 7 semaines,
 - Une régression tumorale
 - Les modifications anatomiques
 - Une réponse fonctionnelle
- Elle peut être observée grâce à l'imagerie embarquée sur les accélérateurs linéaires et permet une adaptation éventuelle du traitement
- Deux philosophies

Radiothérapie Adaptative: Deux approches

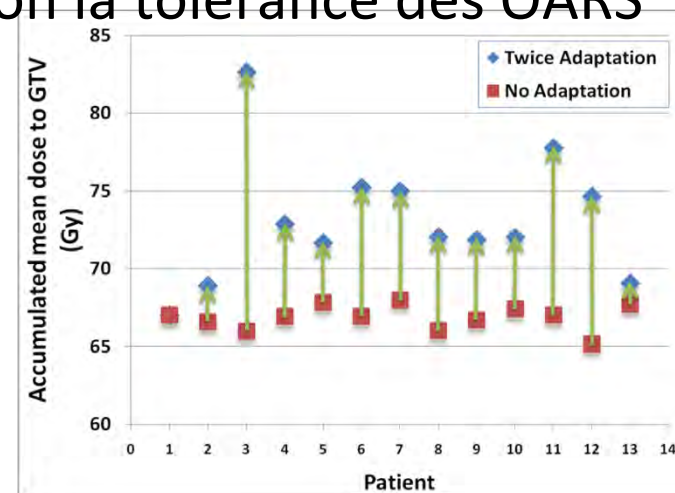
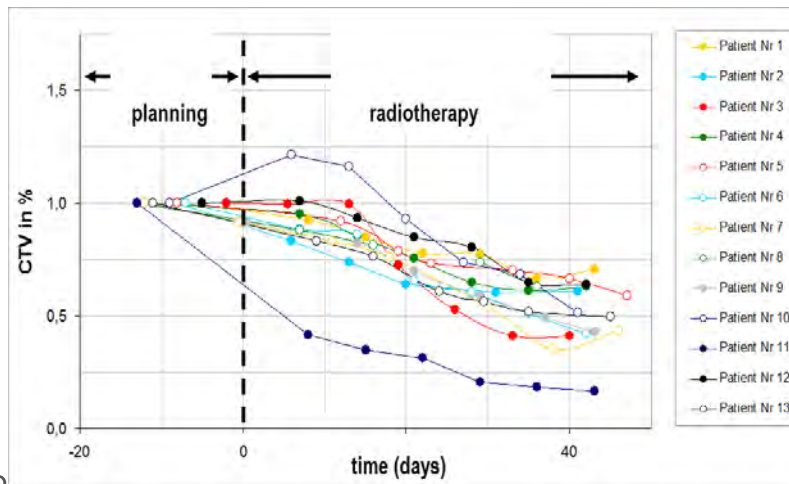
Diminution de la dose aux OARS



4ème sem
RT+CT

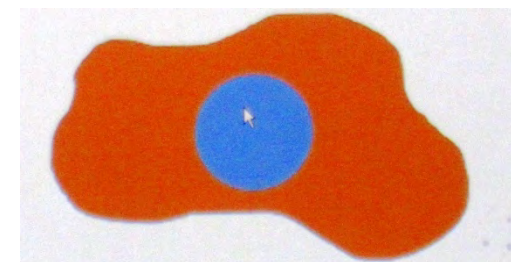
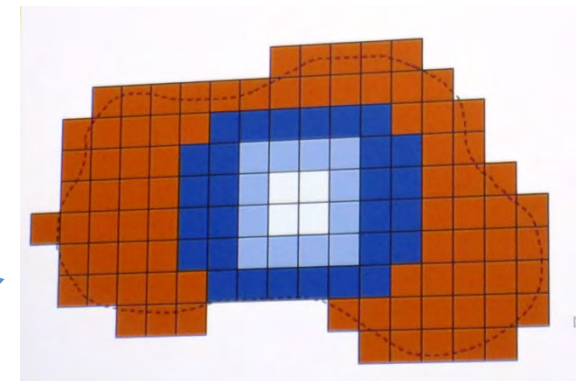


Escalade de la dose selon la tolérance des OARS

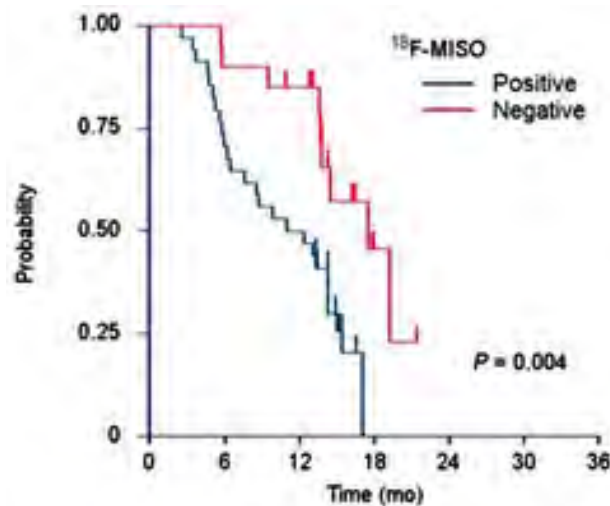
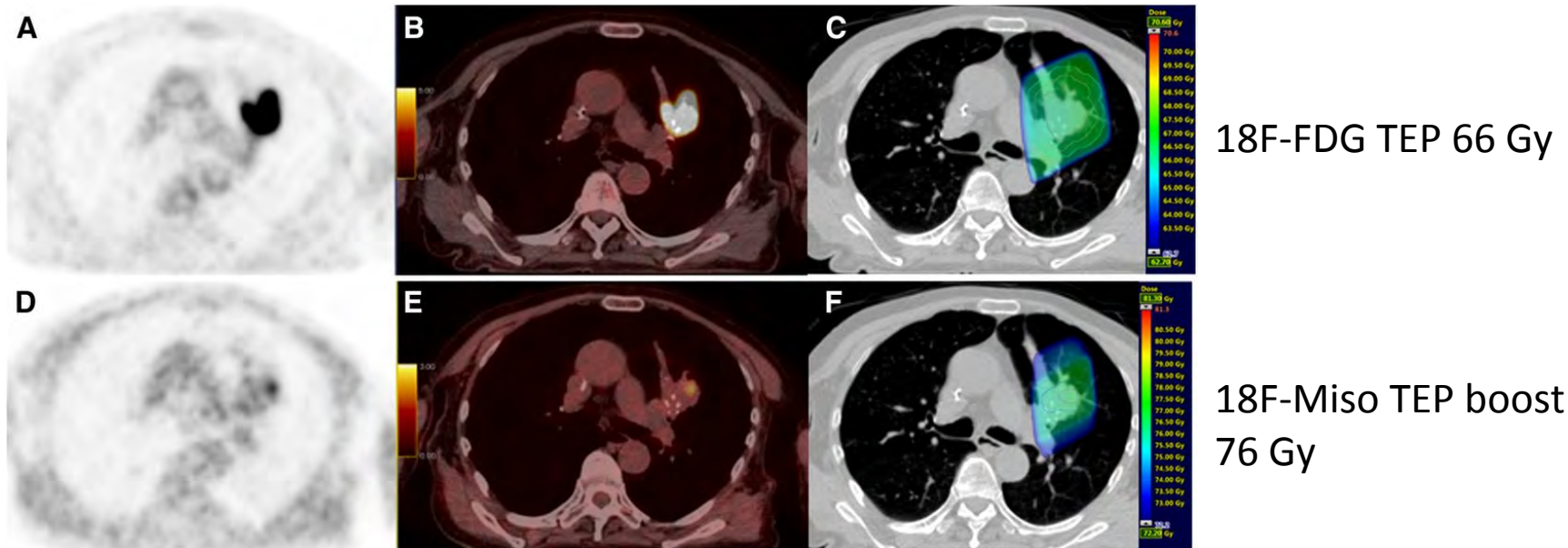


Evaluation de la biologie de la T et RT en « dose painting »

- Evaluation avant ou pendant la RT
- Différents marqueurs de l'hypoxie, la prolifération, le métabolisme, l'apoptose, l'angiogénèse
- Problème difficile
- Dose adaptée
par des valeurs individuelles
par des contours
- Quel marqueur et à quel moment



Une étude de phase II multicentrique testant une escalade de dose basée sur F-Miso TEP Vera et al J.Nucl.Med. 2017



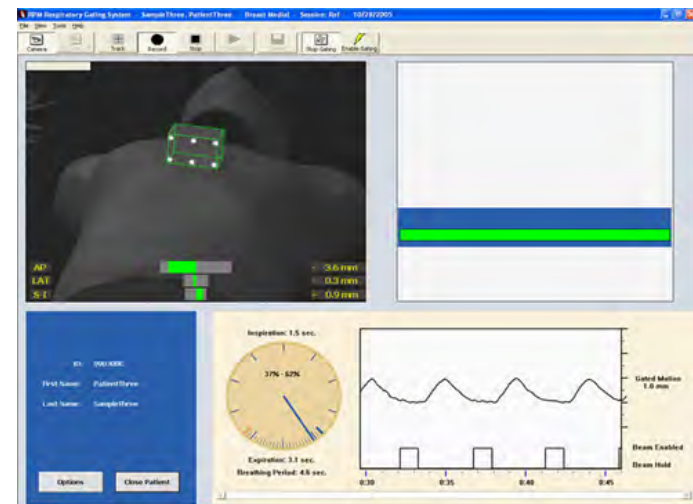
54 patients
34 F Miso positif
24 escalade dose à 86 Gy

F Miso positif : facteur péjoratif
non compensé par l'escalade de la dose

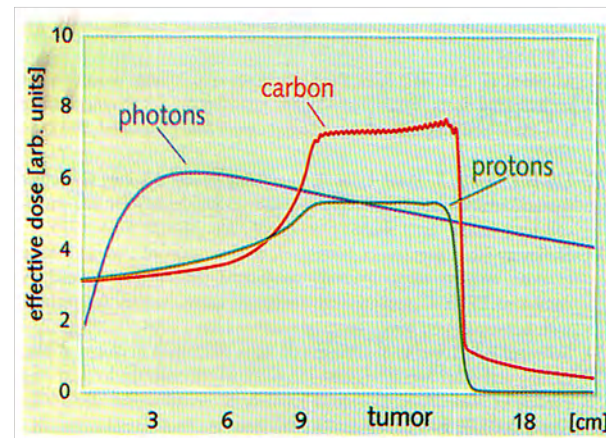
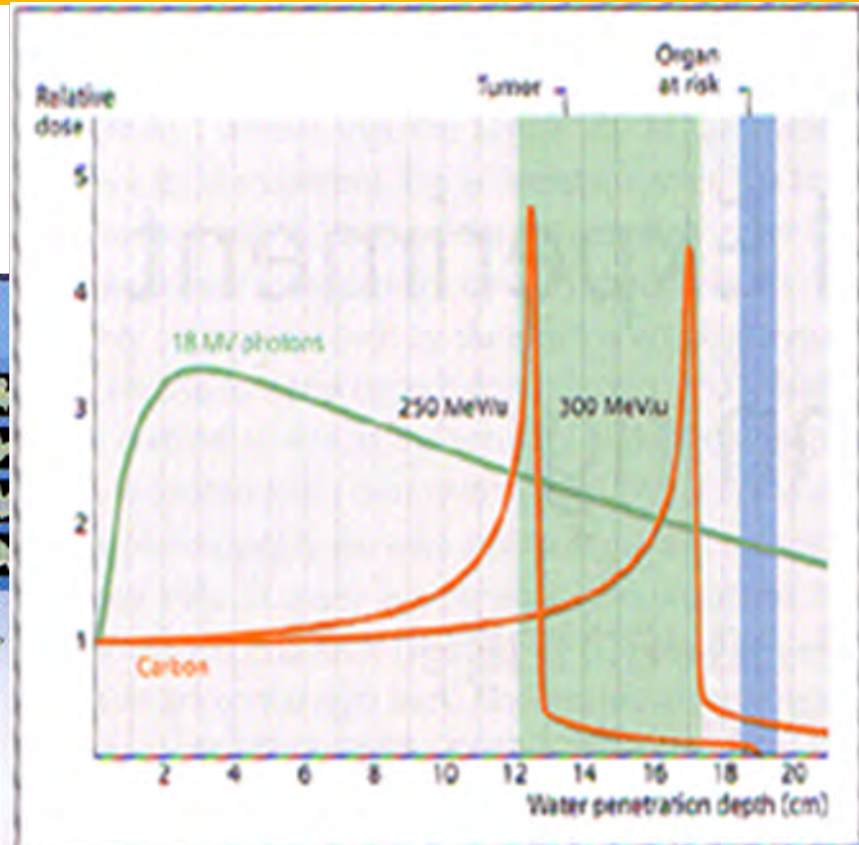
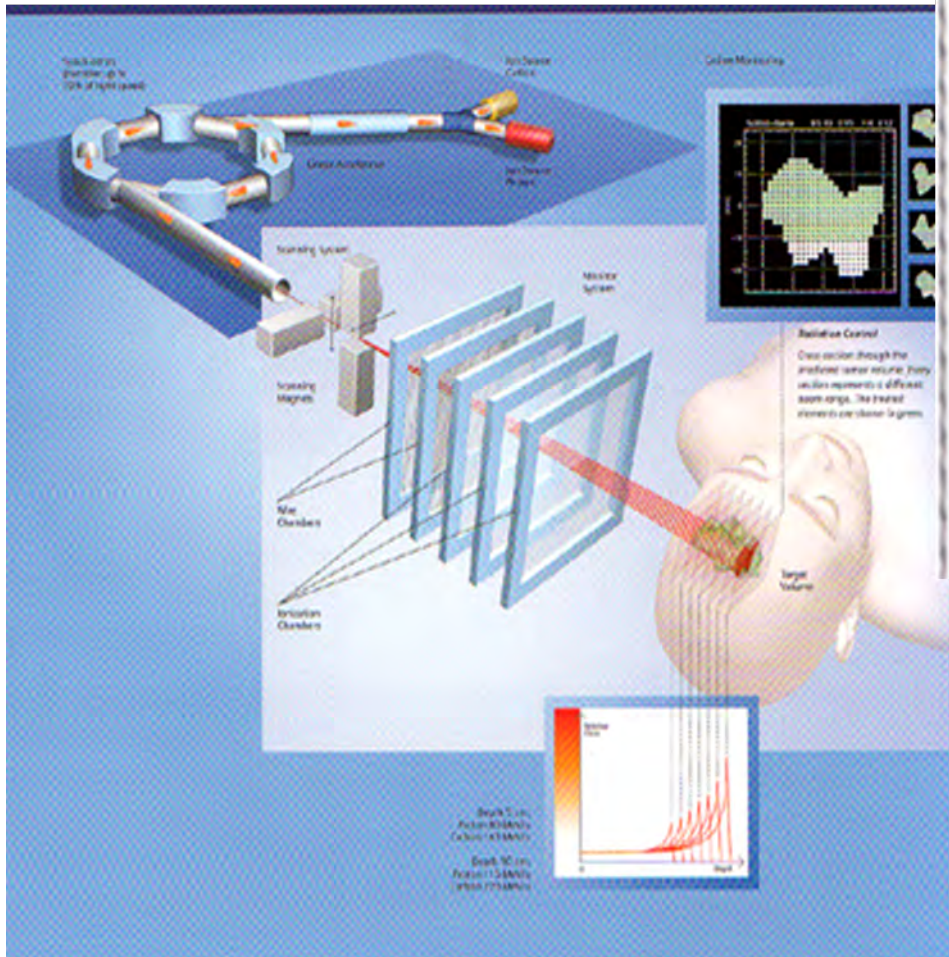
Radiothérapie avec asservissement respiratoire

Tracking :
suit en temps réel les mouvements de la T

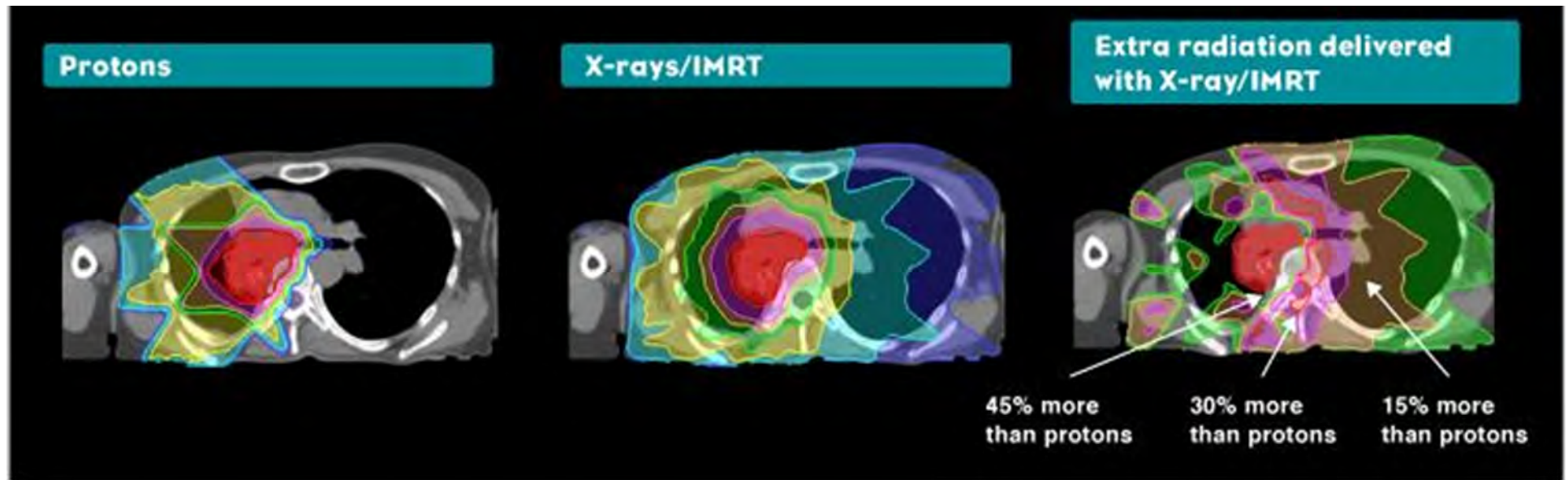
Gating :
irradiation pendant une
phase spécifique du cycle respiratoire
nécessite un coaching du patient



Les ions



Les protons et le Cancer bronchique



Proton RT	OAR	X-ray RT
13.3 Gy	Dmean Heart	33.5 Gy
11 Gy	Dmean Lung	17 Gy

A Bayesian Randomization Trial of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) vs. 3-Dimensional Passively Scattered Proton Therapy (3DPT) for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma

(clinicaltrials.gov identifier NCT00915005)

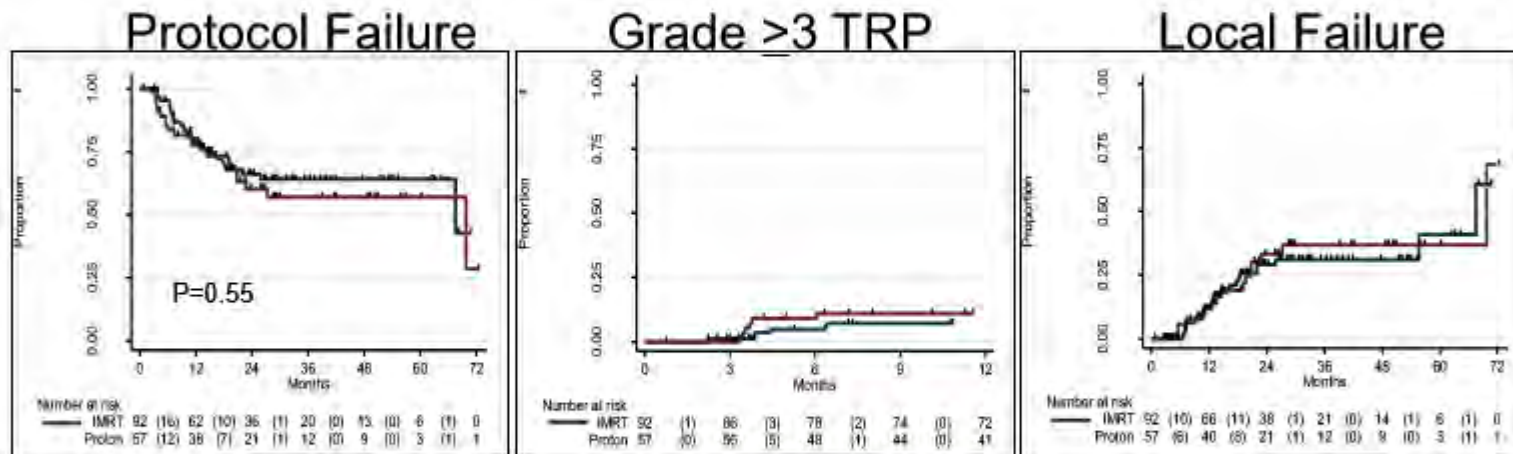
Zhongxing Liao, J. Jack Lee, Ritsuko Komaki, Daniel R. Gomez, Michael O'Reilly, Pamela K. Allen, Frank Fossella, John V. Haymach, George R. Blumenschein, Noah Chan Choi, Thomas F. Delaney, Stephen M. Hahn, Charles Lu, James D. Cox, and Radhe Mohan

Supported in part by NCI grants P01 CA021230 and U19 CA021239.

Présentation de Bradley et al

Randomisation avant le feu vert des assurances : gros problème entre les deux bras
RCMI 92 patients et Protons 57 patients

Protocol Failure - Randomized and Treated According to Protocol



Protocol Failure (Dual endpoints):

RP grade ≥ 3 (CTCAE 3.0)

IMRT = 15% vs. 6.5%

3DPT = 5% vs. 10.5%

Local Failure at 12 month (PET, CT, biopsy):

IMRT = 3DPT = 25% vs. 10.7%

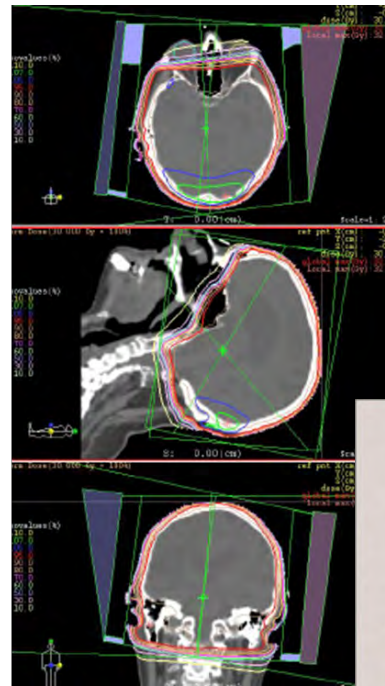
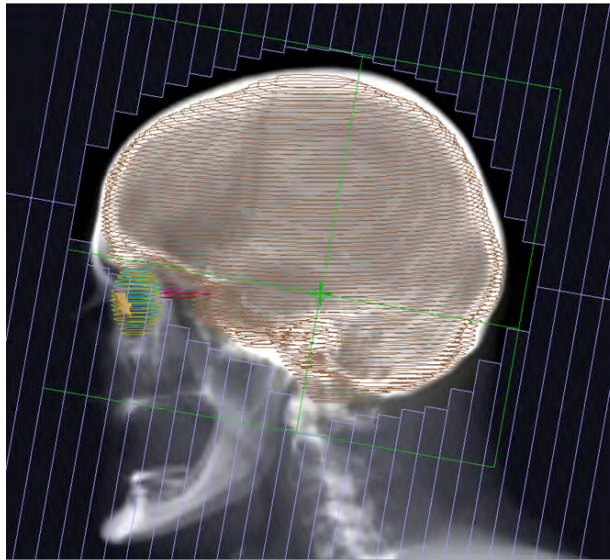
Une protonthérapie de qualité

Challenges: In-room imaging

- CT localization
- Quality imaging for on-line adaptive therapy
- Potential for DE CT to reduce range uncertainty

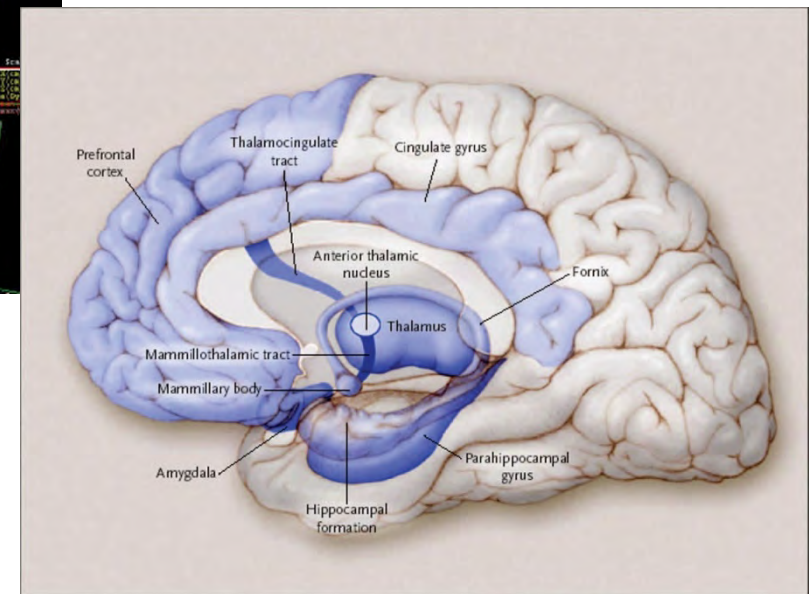


Irradiation Cérébrale Prophylactique (ICP) Classiquement 24 Gy en 2 semaines



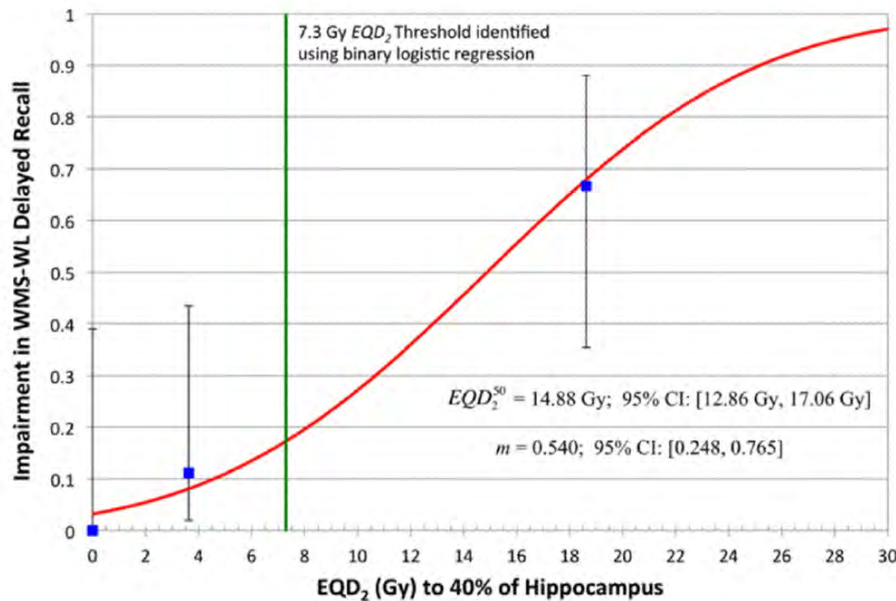
Problème

Les troubles neurocognitifs

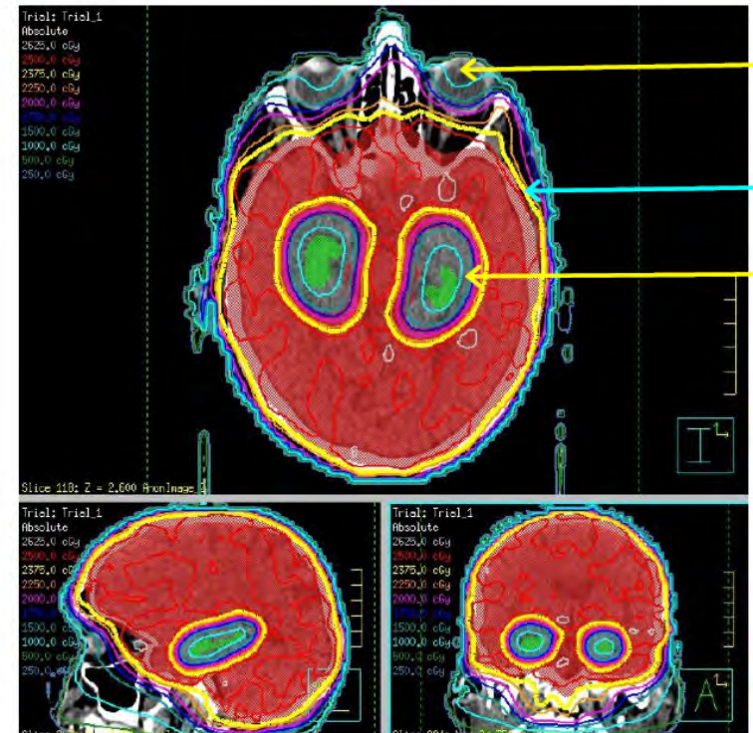


Importance de la région de l'hippocampe
Pour la préservation des fonctions
neuro-cognitives

Importance de la dose à la région de l'hippocampe et technique de préservation



Dose à la région de l'hippocampe
et troubles neurocognitifs
Gondi et al 2012

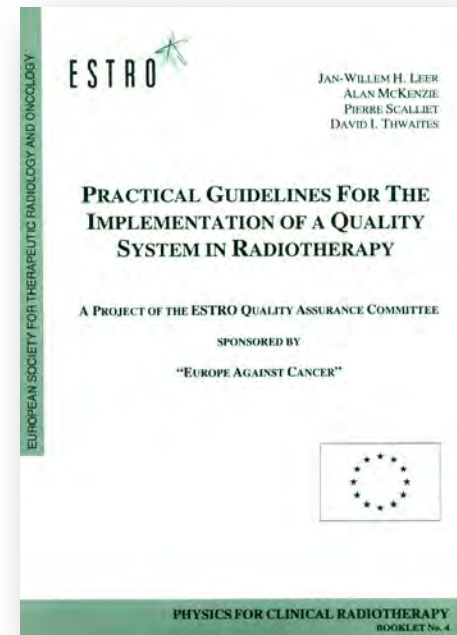


Technique de RT par VMAT pour
préserver la région de l'hippocampe

Etudes en cours

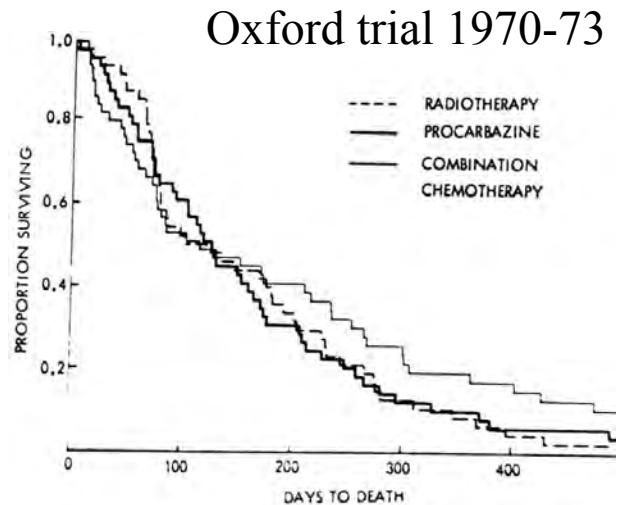
Development of a quality system

1. Select standard.
2. Describe procedures or processes (quality assurance).
3. Use FMEA to refine procedures or processes proactively.
4. Run processes.
5. Monitor outcome.
6. Register failures (incidents/accidents).
7. Analyse failures and feed-back to quality system.



Lung cancer : Negative view in '70

Our Middle Age



VA trial	1 Y S (%)	Median survival months
Radioth	22	5
Placebo	16	4

The tools available

Chest physician :

Rigid bronchoscopy

Radiologists :

Chest X-ray

Tomography

Radiation oncologists :

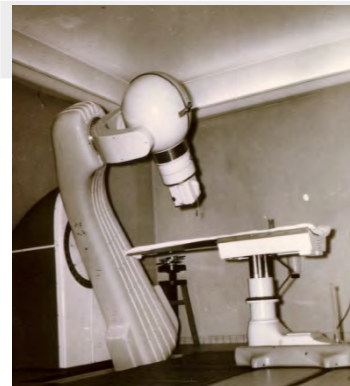
kV machines, Cobalt

Non isocentric table

Manual dosimetry, No IGRT

Medical oncologists ? :

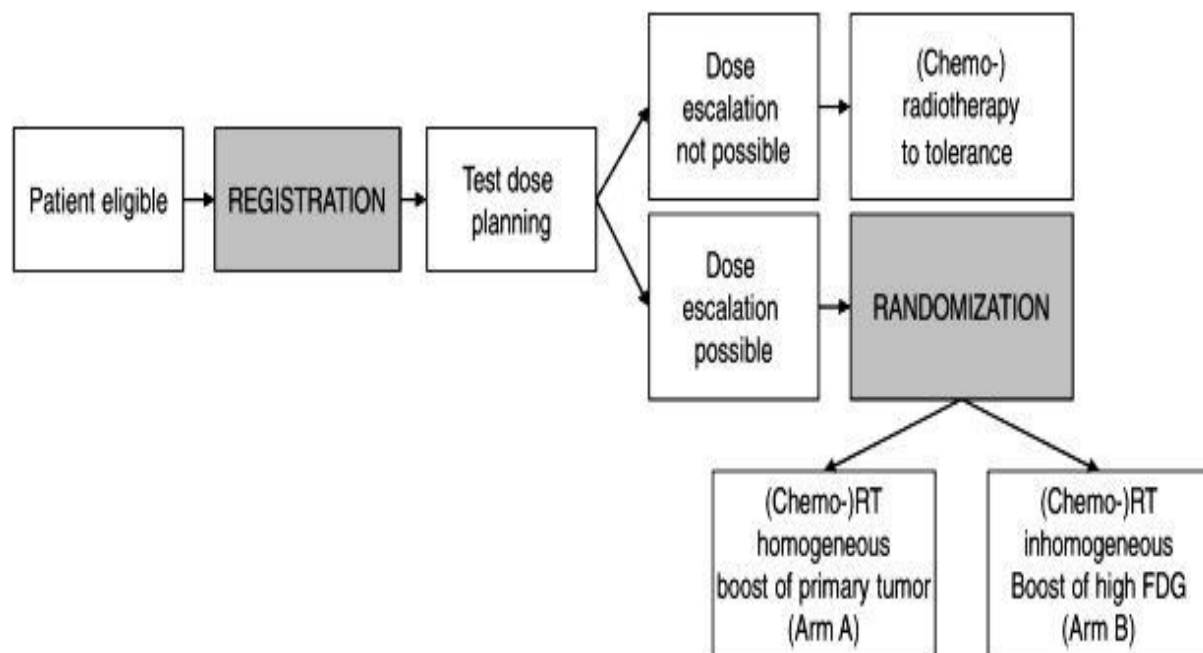
CTX, MTX, Procarbazine, Vinka, Dox



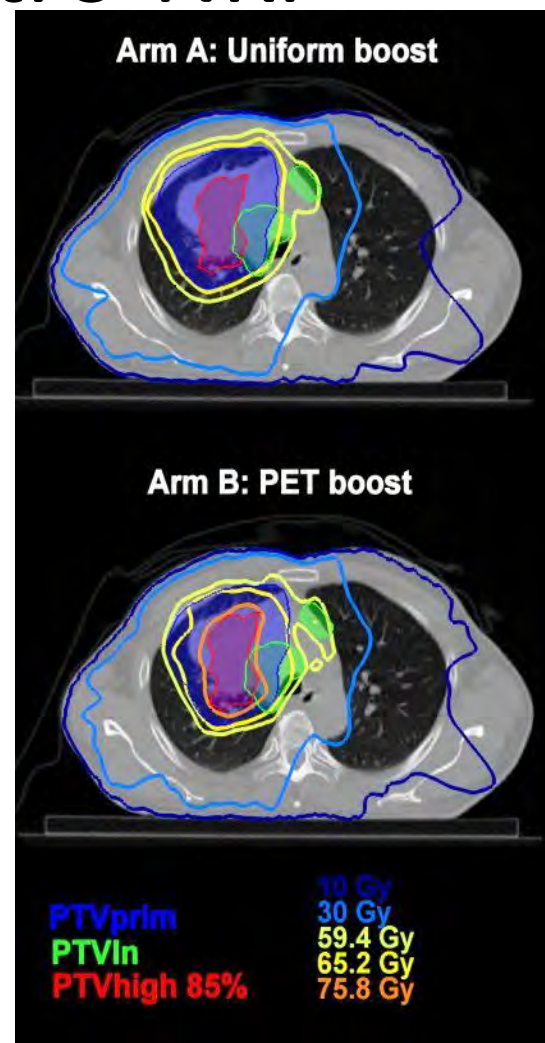
Merci



The biological data to plan or adapt RT PET-boost trial Maastrro-NKI



To adapt the dose distribution to the response or the metabolic



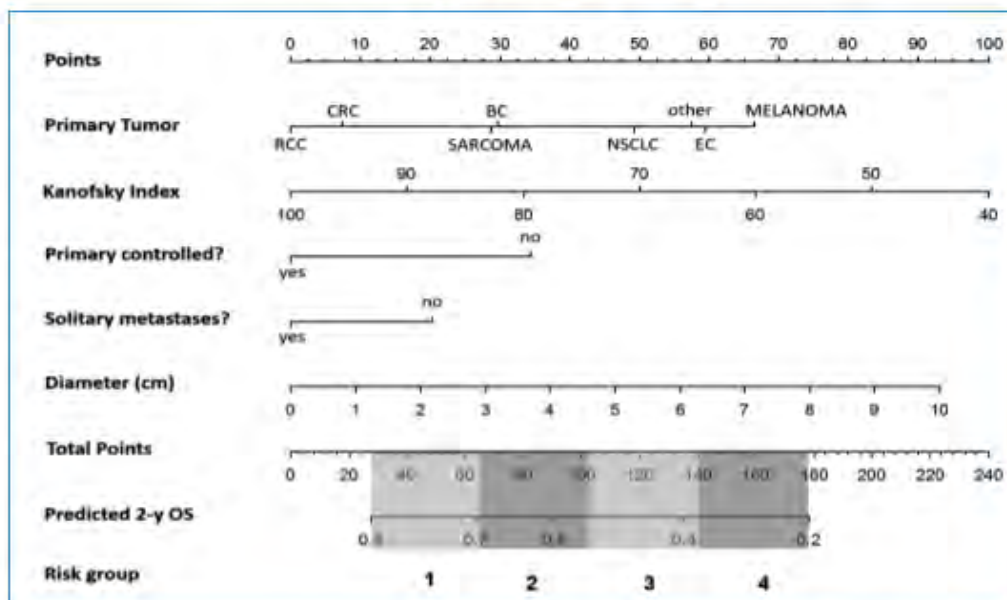
Lung Cancer
From the nihilism to some hope
The view point of a Radiation Oncologist
Van Houtte P
Institut Jules Bordet, Université Libre Bruxelles



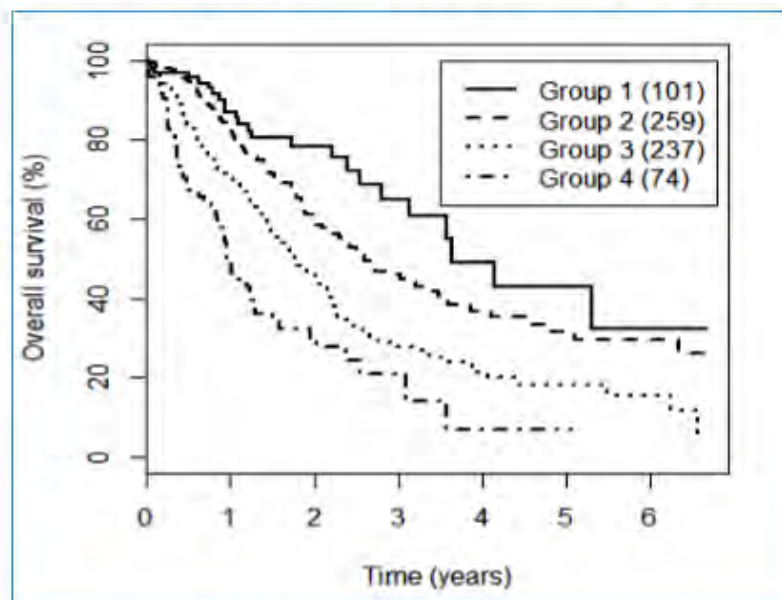


Patient selection

Training cohort: n=671



Validation cohort n=145 & 92



Lang, Ricardi, Hoyer, Guckenberger ELCC 2016

- However: long-term OS even in the highest risk group
- Mutational background & new drugs not considered



Modifications anatomiques pendant la radiothérapie de cancer pulmonaire

Van Zwielen M. (AVL Amsterdam)

- 114 patients consécutives
- RT 45 à 88 Gy
- CBCT une fois par semaine
- 47 patients ont présenté une modification anatomique
- 37 patients une diminution de la tumeur
- 1 patient une progression tumorale
- 20 des 26 patients avec une atelectasie ont présenté une levée
- **CBCT a conduit à une replanification chez 6 patients**

ACQUISITION DES DONNEES POUR LA DETERMINATION DES VOLUMES EN RADIOTHERAPIE

- Examen clinique
- L'imagerie médicale:
 - anatomie : **CT est l'examen de référence**
 - contours et anatomie
 - la densité tissulaire
 - Résonance magnétique
 - imagerie fonctionnelle
 - TEP**
 - les scintigraphies classiques d'organe

TEP-CT un outil très précieux

Maladie oligometastique

Traitements locaux : Essais

SARON

Inclusion criteria:

- Histologically-proven NSCLC, ECOG 0-1, EGFR/ALK -
- 1 to 3 M+

Randomization:

- Standard chemotherapy with cisplatinum-based doublet
- Standard chemotherapy + radical RT to the primary T + SABR to mets

Endpoints:

- Primary outcome: OS
- Secondary outcome: PFS, Toxicity, LC, QOL

HALT

Inclusion criteria:

- Histologically-proven NSCLC, ECOG 0-1, EGFR or ALK +
- Oligo-progressive disease under TKI, 1 to 3 M+

Randomization (2:1):

- TKI + SABR to mets
- TKI alone

Endpoints:


- Primary outcome: PFS
- Secondary outcome: Time to clinical progression, OS, Toxicity, QOL

Radiothérapie stéréotaxique

Avantages et inconvénients

- Traitement en quelques séances
- Peu de toxicité aigue
- Peu de limitations fonctionnelles mais parfois technique

Mais

- Pas de traitement du compartiment N:5 à 10% de récurrence régionale dans les différentes séries-**importance du staging initial**
- Pas toujours de confirmation histologique
- Séries souvent hétérogènes (T primaire vs récurrence ou second ca)
- Attention à la toxicité tardive
- Attention à la technique
-  La définition du contrôle local et la détection d'une récurrence précoce pour une éventuelle chirurgie

3DCRT Radiothérapie de conformation

Les outils



Table isocentrique
Imagerie portale

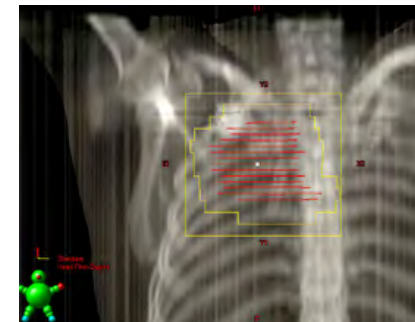


Collimateurs
multilames

Dosimétrie en 3D



Image de référence



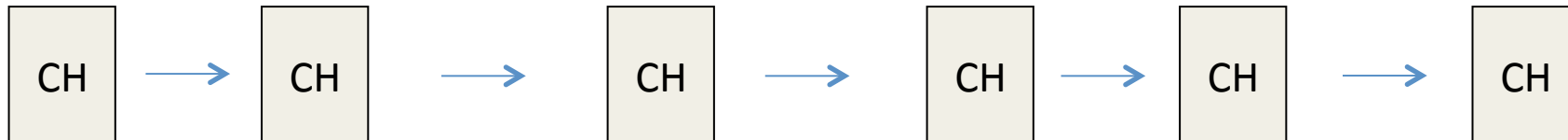
DRR

Irradiation médiastinale élective ou non

Essai randomisé Yuan et al Am.J.Oncol.

ENI 44 Gy 60-64 Gy
6-7.5 sem

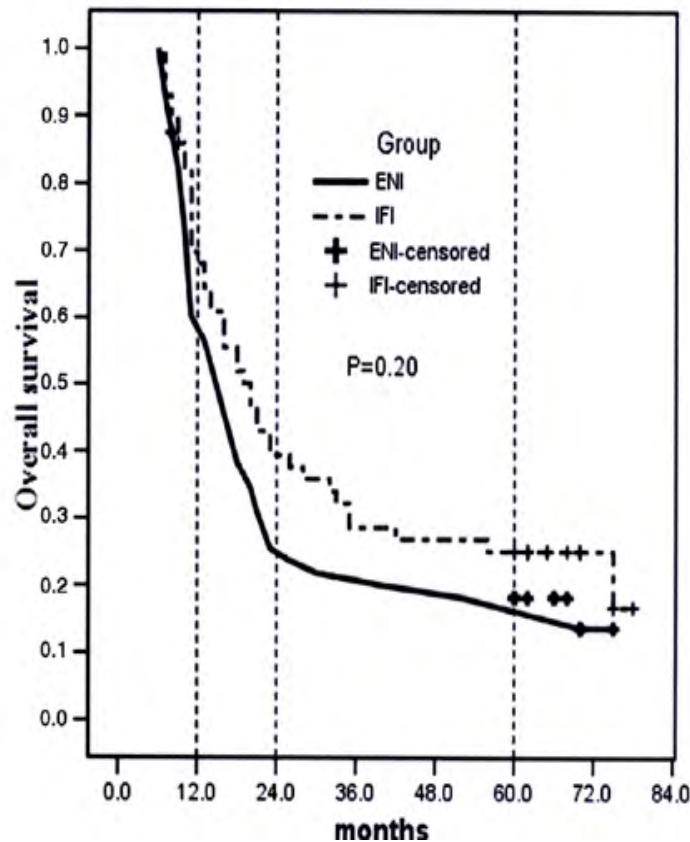
Chimiothérapie
DDP 25 mg/m² d1-3 q 3 sem.
VP16 75 mg/m² d1-5



IFI 68 -74 Gy
7-9 sem

Irradiation médiastinale élective ou non

Essai randomisé Yuan et al Am.J.Oncol



	ENI	IFI
N patients	100	100
Local Control		
1 Y	73 %	81 %
2 Y	51 %	59 %
5 Y	36 %	51 %
Failure		
Elective nodal	4 %	7 %
Involved field	55 %	38 %

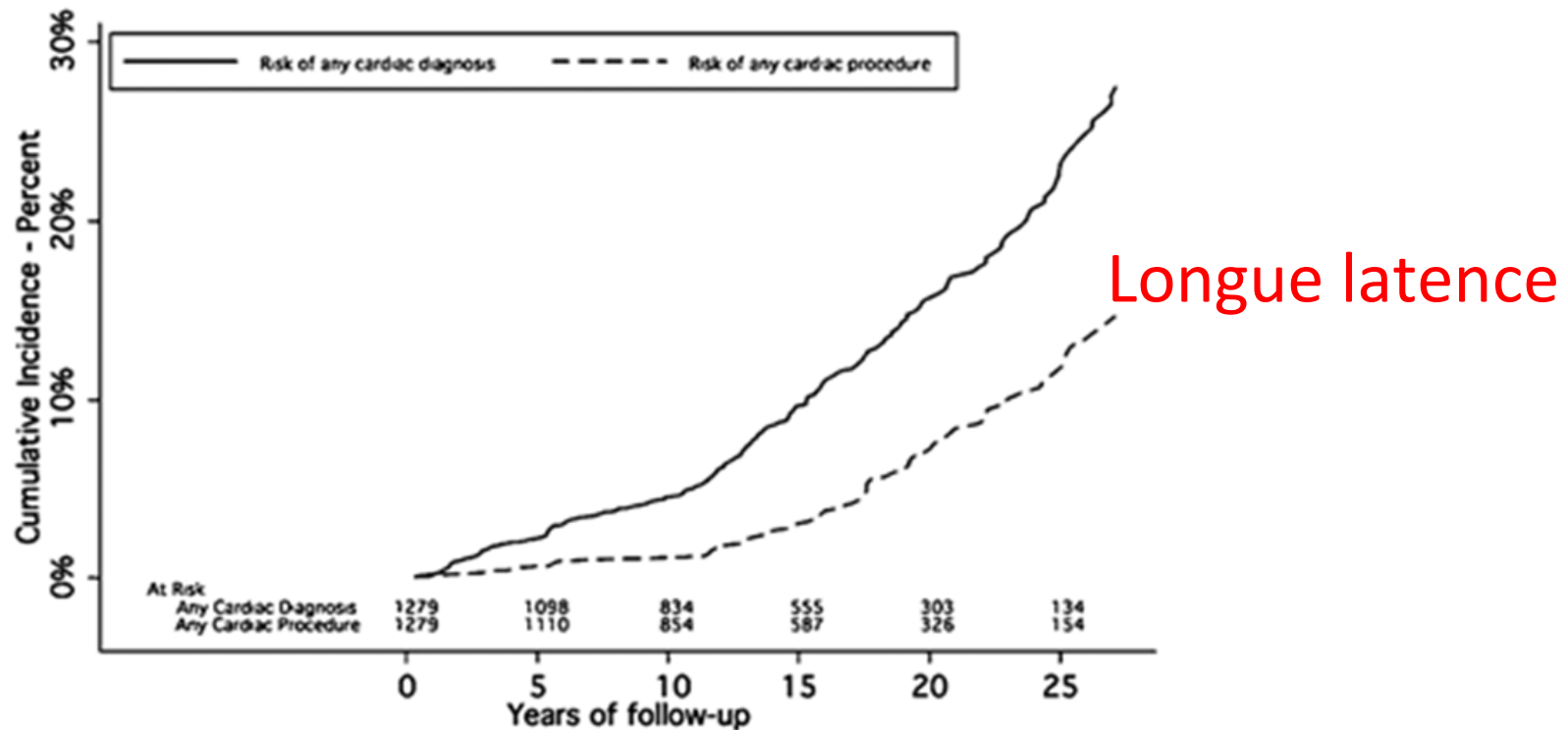
Irradiation médiastinale élective ou non

Essai randomisé Yuan et al Am.J.Oncol

Lung V ₂₀	ENI %	IFI %	p
< 20 %	45	75	< 0.001
20-25 %	35	18	0.007
26-30 %	15	6	0.04
> 30 %	6	1	0.056

	ENI %	IFI %	p
Radiation Pneumiti s	29	17	0.044
Gr 1	8	6	0.579
Gr 2	18	10	0.103
Gr 3	3	1	
Gr 4	0	0	

Risques de complications cardiaques après radiothérapie pour une maladie de Hodgkin



De Galper 2011
1279 patients de 1969-89
RT Dose > 36 Gy 89% patients
Am Society Hematology

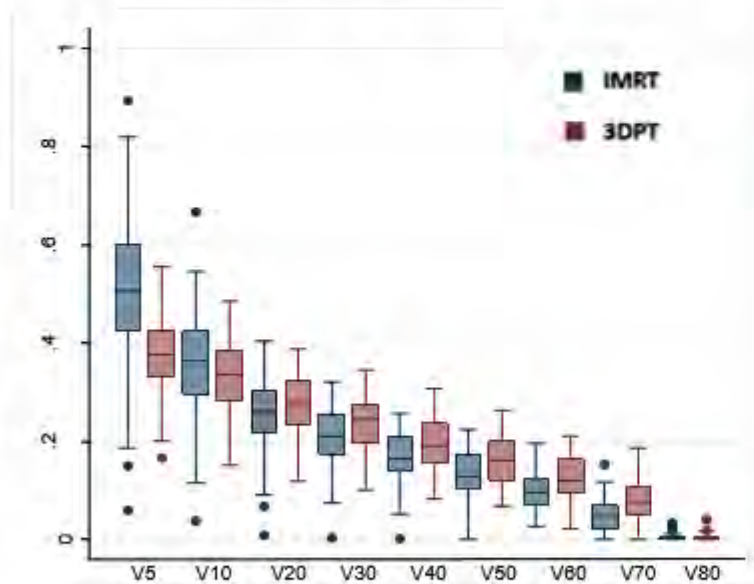
Récidive Ganglionnaire Isolée en absence de RT médiastinale prophylactique

Quelques séries

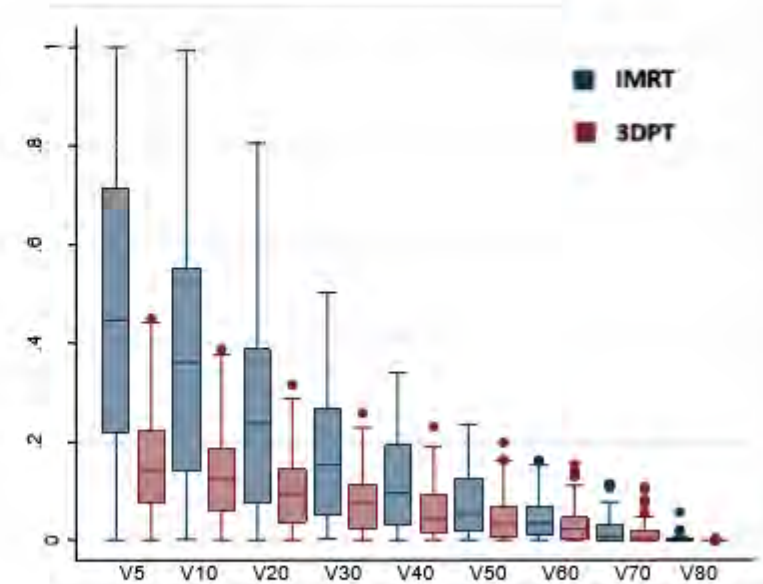
Auteurs	Stade	TEP-CT	Rec gangl.isolée
Chi	I	Oui/Non	5 à 12 %
Soliman	T1-T3N0	Non	9 / 144
DeRuysscher	I à III	Oui	1 / 44
Kepka	I à III	Non	8 / 61
Senan	III	Oui	0 / 43
Sulman	I à III	Oui	2 / 144
Rosencweig	I à III	Oui/Non	32 / 524

Lung and Heart V5-V80

Lung V5 – V80



Heart V5 – V80

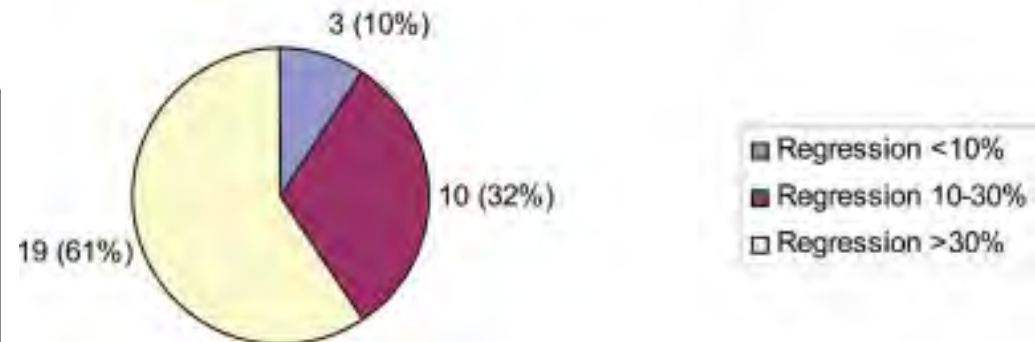
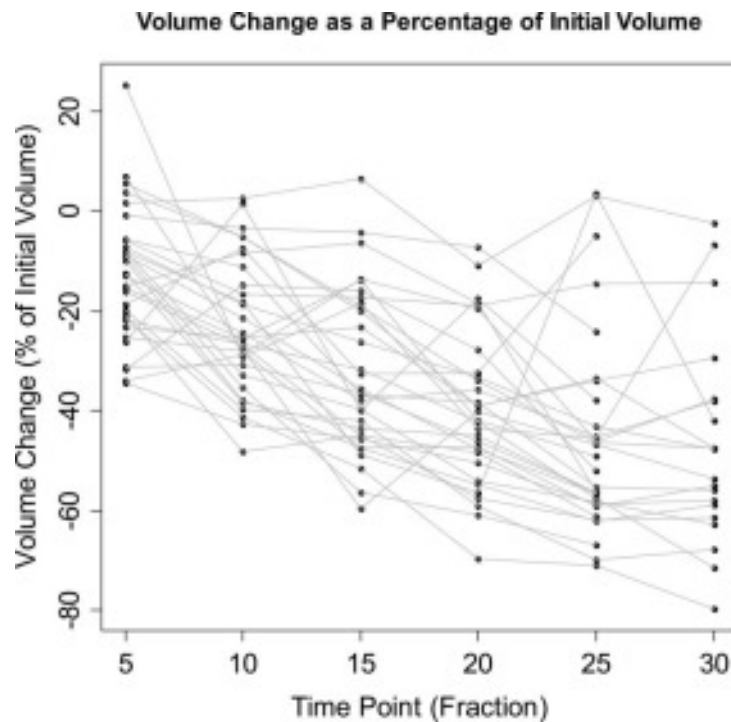


Note: Analysis carried out using the Wilcoxon rank-sum test (also known as Mann-Whitney Two Sample Statistic)

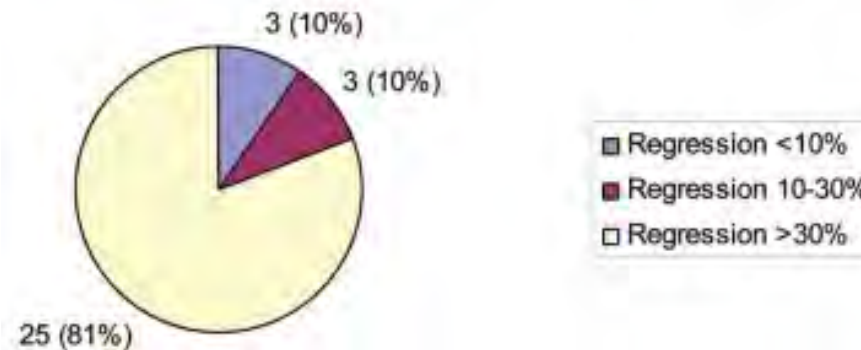
Tumor regression during radiochemoth of NSCLC

Lim G. J Thorac Oncol 2011

Tumour Regression at Fraction 15

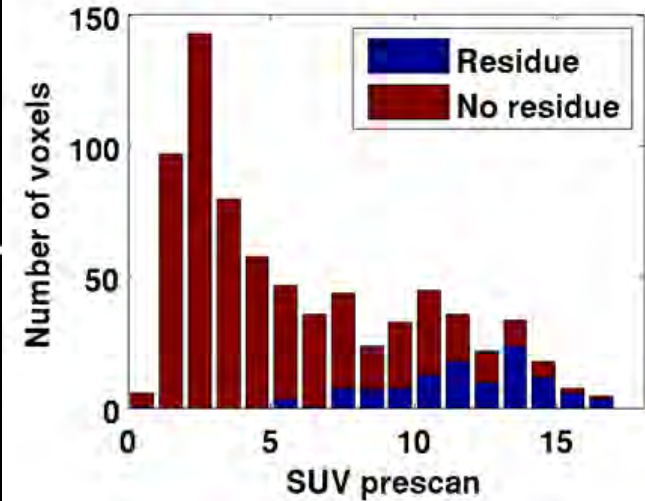
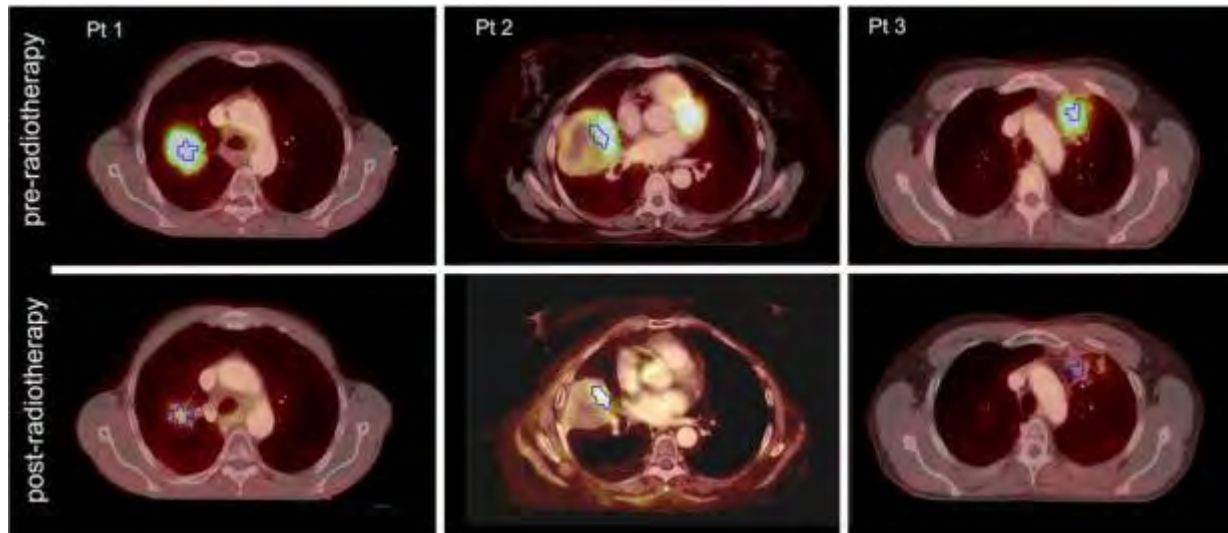


Tumour Regression at Treatment Completion

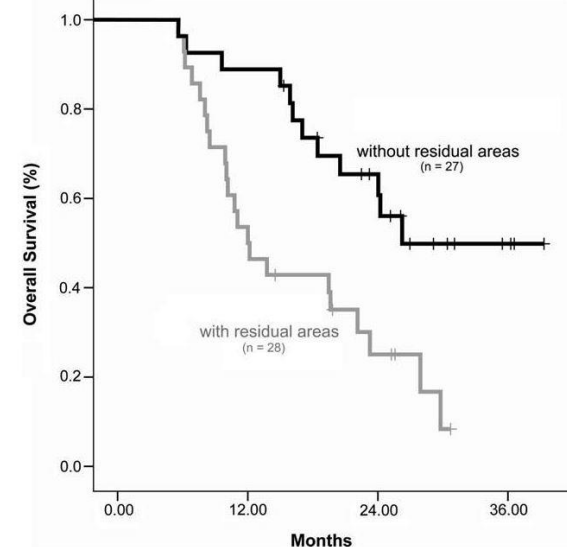


F-FDG TEP avant et après RT

Aerts Radioth Oncol 2009



L'activité résiduelle était située dans la grande majorité des 22 patients dans la zone présentant un SUV élevé mais aussi à un effet péjoratif sur la survie



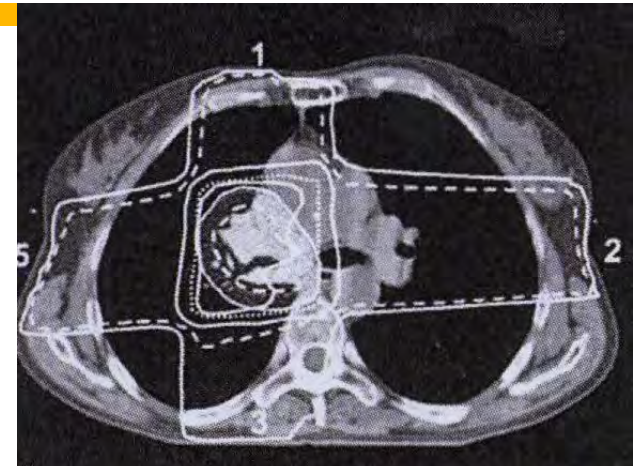
Optimizing RT using lung perfusion information

Seppenwoolde
RO 2002

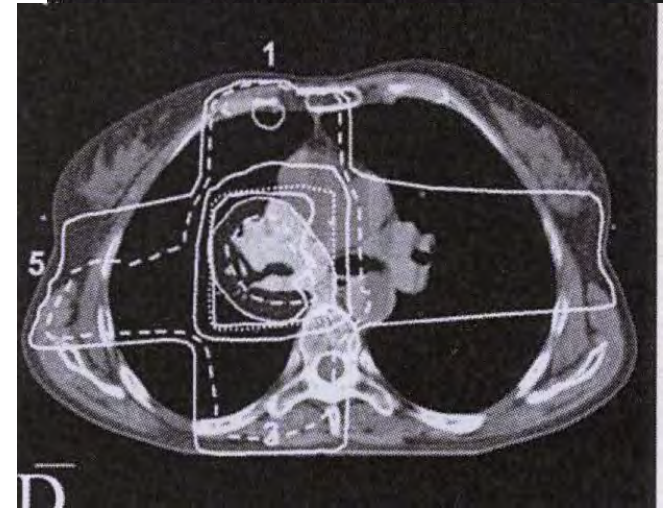
Pre-Rt perfusion distribution



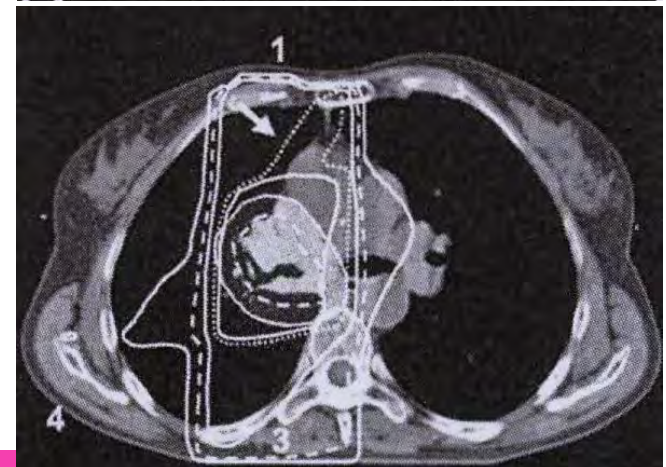
4 field technique



Optimized for the MLD



Optimized for the perfused MLD



Tumeur amygdale gauche avec adénopathies cervicales et effraction capsulaire RT et IMRT

Protection de la
parotide Dr

