

Workshop « Dose Modelling » du 12 décembre 2019

Compte-rendu des tables rondes

Table Ronde : Apport de la biologie

Animée par Fabien Milliat et Emilie BAYART

32 personnes étaient présentes, parmi elles 2 oncologues radiothérapeutes, qui ont permis de mener des débats pertinents avec les problématiques et préoccupations cliniques.

En particulier, ont été évoqués les principaux organes qu'il est primordial de protéger et sur lesquels les projets de recherche sont à mener : poumon, cœur, système nerveux, os et rectum.

De plus, il a été largement évoqué la problématique des ré-irradiations, de plus en plus fréquentes au cours des traitements. En effet, se pose la question de la « mémoire biologique » après traitement, notamment en fonction du patient (contexte, Age, sensibilité,...). Il existe une « mémoire » des tissus sains, cependant, les cancers secondaires ne sont pas majoritairement la conséquence de la première irradiation. Dans 80% des cas, il s'agit de récurrences. Les données des premières irradiations peuvent donner des informations pour redéfinir les protocoles de ré-irradiations. Les débats de la table ronde n'ont pas permis d'identifier des programmes déjà existants sur cette problématique, cependant il est tout à fait envisageable de développer ces projets en utilisant les outils d'irradiations précliniques du type SARRP ou XRAD. En revanche, il est rappelé que certains organes ne pourront être ré-irradiés (ex moelle), et qu'il est primordial d'être très vigilant sur le volume irradié (plan de traitement adapté).

Pour les recherches sur la toxicité pulmonaire, il existe des modèles différents (hémithorax / thorax entier). Le modèle « thorax entier » est le plus simple pour des études réparties entre différents laboratoires, cependant l'irradiation d'un seul côté pourrait permettre de réaliser un programme de radiobiologie physiologique différentielle.

Concernant la moelle épinière, l'utilisation de modèles gros animaux serait plus adaptée pour pallier à l'espérance de vie trop courte des modèles murins. Dans ce contexte, il a été rappelé que le petit primate non-humain (marmouset) a tout son intérêt car il présente une espérance de vie assez longue, est de petite taille, l'élevage est facile et sa physiologie (notamment cérébrale) est assez proche de celle de l'Homme. Il présente également un riche répertoire comportemental (intérêt pour les déficits cognitifs post-RT). Ce modèle d'étude est disponible à Caen (CERVOxy, CYCERON).

Il est nécessaire d'utiliser autant que possible des modèles qui sont maîtrisés par la majorité des équipes, en collaboration avec des plateformes communes pour décortiquer les mécanismes de générations des effets secondaires.

Se pose également la question des protocoles d'irradiation : première irradiation sans tumeur, puis ré-irradiation avec sous sans tumeur injectée ? En effet, il est rappelé qu'un tissu sain sans tumeur n'a probablement pas les mêmes propriétés qu'un tissu sain renfermant une tumeur, sans négliger des possibles effets abscopaux de la tumeur sur l'organisme. Des modèles de tumeurs spontanées pourraient également être utilisés. Une réflexion et une coordination des équipes sur la modélisation préclinique est un point important pour l'avenir.

Existe-t-il un phénotype identifiable des cellules qui ont été irradiées ? La sénescence apparaît comme un phénomène et processus très important à étudier en particulier. Ce statut « intermédiaire entre la

cellule vivante et la cellule morte » a été montré comme étant associé à l'apparition de fibrose, notamment radio-induites. Il existe cependant des données anti et pro tumorale de la sénescence. Il sera nécessaire de développer de nouveaux outils de détection de la sénescence.

Il a également été évoqué la nécessité d'effectuer des études à différents niveaux : génomique, expression cellulaire (transcriptomique globale et cellule unique), épigénétique, sécrétome et effet sur la transition épithélium-mésenchyme (EMT) et la création d'un environnement inflammatoire et de la réponse immunologique associée (exemple activation voies CGAS/STING).

Un paramètre méconnu et peu étudié, qui doit également avoir son importance, concerne l'effet des irradiations sur les macromolécules et leur fragmentation. Les différents paramètres étudiés devront permettre de différencier les effets directs des irradiations sur les molécules et les tissus ainsi que l'effet indirect, en particulier celui du stress oxydant. D'autant qu'il est connu que le stress oxydant de la tumeur est très différent de celui du tissu sain. En effet, de plus en plus de lien entre stress oxydant, sénescence, sécrétome et réponse inflammatoire mais également l'expression d'ARN cytosolique ont été démontrés.

Il est nécessaire de structurer les analyses complexes (ex analyses sur cellule unique), peut-être par la création d'infrastructures dédiées via RadioTransNet. Il faudrait aussi créer des bases de données partagées avec des annotations clairement définies et la définition d'analyses minimales. Il faut également améliorer le contrôle qualité, et la traçabilité des données (à l'image des « genomes centers »). Il existe également un problème de pérennité des savoir-faire, notamment concernant les bioanalyses, et les biostatisticiens. La création d'un groupe de travail de bioinformaticiens/bioanalystes en radiobiologie a été évoquée.

Des études systématiques et organisées en fonction du type d'irradiation (particules, énergie, débit, dose par fraction ...). Ces études devront pouvoir permettre de savoir comment additionner (ou non) les doses kilovolt liées à l'imagerie diagnostique et de repositionnement aux doses mégavolt du traitement (facteur de qualité).

L'impact du fractionnement : classique, hypofractionnement, hypofractionnement sévère (au détriment du tissu sain) doit également pris en compte et a été discuté notamment avec l'augmentation importante des indications en radiothérapie stéréotaxique.

Ces études doivent aboutir à une redéfinition des paradigmes acquis, en particulier une redéfinition multiparamétrique de l'EBR qui ne peut se fonder exclusivement sur la survie clonogénique ainsi qu'à des moyens d'évaluation de la radiosensibilité individuelle et par organe.

Enfin, il faut investiguer les moyens de protection chimique des tissus (ex amisfostine), sans protéger la tumeur. De manière générale, il a été mentionné l'importance de trouver des solutions thérapeutiques pour protéger les tissus sains sans protéger la tumeur, radio-sensibiliser les tumeurs sans pour autant augmenter la toxicité aux tissus sains, d'où l'importance de projets intégrés tumeurs/tissus sains.

En parallèle, il est primordial d'avoir un accès facilité aux prélèvements de patients. A l'heure actuelle, les démarches sont très complexes (CRB) et très onéreuses. En effet, une nouvelle analyse, d'un type différent des précédentes, sur des échantillons déjà existants, requiert de nouvelles demandes. Les CRB sont organisés au niveau national, mais pas au niveau régional et local. La mise en place d'évaluations scientifiques indépendantes des CRB (du type comité d'éthique animal) pourrait peut-être permettre de faciliter ces accès.

Il est également crucial de collecter des informations sur des cas d'hypersensibilités avérées.

Il se pose également le problème du traitement de la toxicité, et en particulier la remédiation et du traitement curatif des séquelles : pour prendre en charge des effets avérés il est important de pouvoir formuler des hypothèses pharmacologiques ou autres (par exemple par thérapie cellulaire).

Un des problèmes actuels réside dans le fait que l'utilisation de nouveaux médicaments ou traitements se fait souvent en dernière ligne, sur des patients métastatiques qui ont déjà des complications et des associations avec la radiothérapie.

Il faut pouvoir établir si certains symptômes sont vraiment des effets secondaires (ex initiative onconeurotox).

Au cœur des préoccupations cliniques reste le choix d'irradier de plus grand volumes à faibles doses ou de plus petits volumes à fortes doses, vis-à-vis des risques stochastiques. Ainsi que le coût de la gestion des effets secondaires par rapport au coût des machines les plus adaptées.

Table ronde sur la radiotoxicité en RT du point de vue du physicien médical tenue le 12/12 lors du 3^{ème} workshop RadioTransNet (IRSN, Fontenay aux Roses). Animée par Carmen Villagrasa et Thomas Lacornerie

- Les schémas hypofractionnés doivent être investigués de manière plus exhaustive. Est-ce qu'il y a des radiotoxicités spécifiques à l'hypofractionnement? Dans ce cadre, les débits flash peuvent permettre d'étudier les mécanismes de cette radiotoxicité. De manière plus générale, il est nécessaire de mieux comprendre la relation entre le débit et la réponse tissulaire.

Afin d'améliorer la corrélation entre la dose et les effets, il faudrait mieux connaître la distribution de la dose à l'organe. En principe, le seul HDV à l'organe entier ne contient pas assez d'information puisque l'information spatiale est perdue. La création de sous-volumes pour mieux décrire les effets, comme par exemple pour le cœur, pourrait permettre une description plus fine des effets dose/volume en attendant d'être capable d'utiliser la cartographie 3D complète.

- Les modèles NTCP utilisent plusieurs paramètres qui, ensemble, apportent une prédiction de la radiotoxicité. Mais les données pour bien valider ces modèles sont manquantes. Pour ce faire, il conviendrait de standardiser les pratiques, plus spécialement celles concernant les techniques les plus récentes.

Il faut noter que pour le moment nous n'avons accès qu'à la dose prévisionnelle calculée par les systèmes de planification de traitement et qu'il faudrait connaître la dose effectivement délivrée. Ce point nous renvoie à la problématique du cumul de dose qui a été abordé lors du workshop dose modelling.

- Lien entre observations cliniques et recherche préclinique : Dans le cas des effets déterministes, il est nécessaire d'identifier les protocoles versus les complications qui en découlent. Dans ce sens, il y a consensus sur le besoin de disposer de bases de données harmonisées et de registres permettant la corrélation entre les doses et les effets observés. Plusieurs initiatives ont vu le jour récemment comme PédiaRT ou deux registres qui vont s'ouvrir en stéréotaxie : 1 initié par l'ESTRO et l'autre par la SFRO qui va être bientôt ouvert. Il faudrait également favoriser les interfaces avec des spécialistes du deep learning ou l'IA afin de rendre ces registres exploitables par ces techniques. Mais les complications peuvent être très tardives, comme les complications cardiaques après un traitement de cancer du sein par radiothérapie, ce qui rend presque impossible d'établir des corrélations applicables aux techniques en cours. Il faut donc encourager la recherche sur les biomarqueurs notamment venant de l'imagerie, qui doivent être validés en parallèle des essais cliniques [1].

- Problématique des facteurs confondants (chimio, etc.). Est-ce que l'on sait « additionner » les effets des différents facteurs ? (incluant la ré-irradiation). Ces facteurs ne sont pas systématiquement pris en compte dans les « historiques » des patients et il faudrait les inclure dans les bases des données afin d'avancer dans cette recherche. Le workshop à venir les traitements combinés devrait notamment réfléchir sur les données pertinentes à collecter.

- Problématique concernant la transposition du modèle du petit animal utilisé en recherche préclinique à la prédiction du risque chez l'humain : comment étudier les effets à long terme quand les systèmes immunitaires sont très différents ? Comment combiner nos résultats obtenus à partir d'expériences sur des tissus sains et tumoraux de manière séparée alors que, pour le traitement du cancer, les deux sont souvent ensemble ? Comment simuler au mieux les nouvelles techniques d'irradiation en clinique lors des expériences avec des petits animaux (nouveaux irradiateurs pour le petit animal), etc.

- L'utilisation de la dose biologique associée aux résultats cliniques est intéressante. Les outils de dosimétrie à l'échelle cellulaire (micro/nanodosimétrie) peuvent aider à mieux comprendre cette dose biologique, en particulière pour des irradiations avec des ions.

- Le besoin de recherche est très important en radiothérapie vectorisée afin d'améliorer le calcul de dose. Des « verrous technologiques » sont associés avec l'imagerie et l'analyse de ces images qui ne sont pas suffisamment quantitatives pour pouvoir faire une bonne dosimétrie. L'AI pourrait être utilisée pour améliorer la quantification de ces images. Des avancées sont également nécessaires concernant les différents vecteurs/radioisotopes.

[1] J. P. B. O'Connor *et al.*, "Imaging biomarker roadmap for cancer studies," *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 14, no. 3, pp. 169–186, 2017.