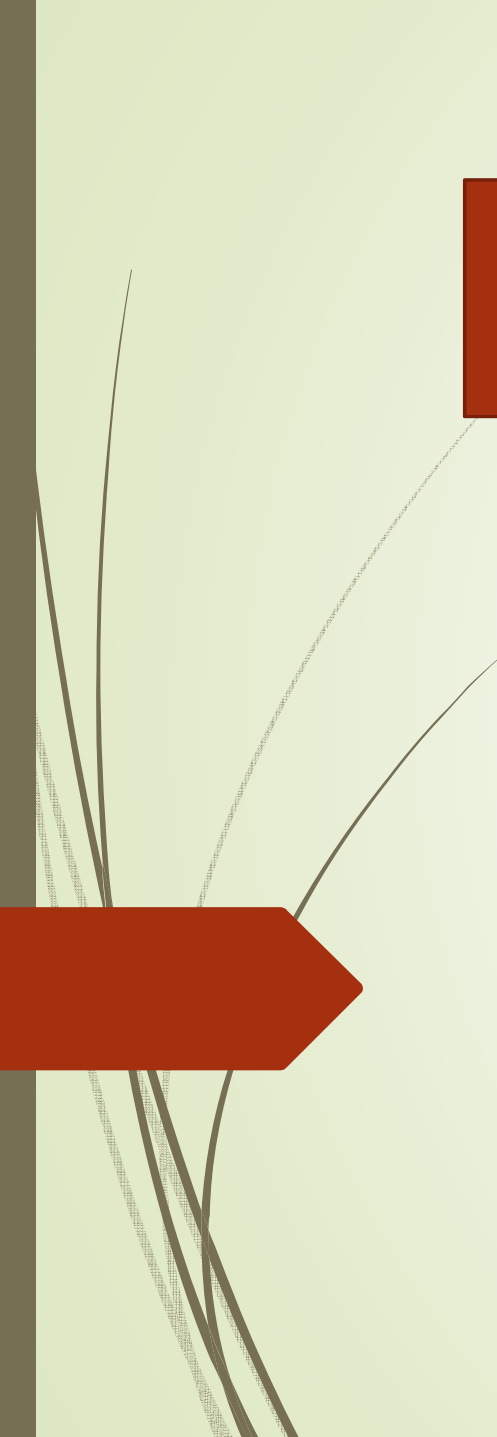
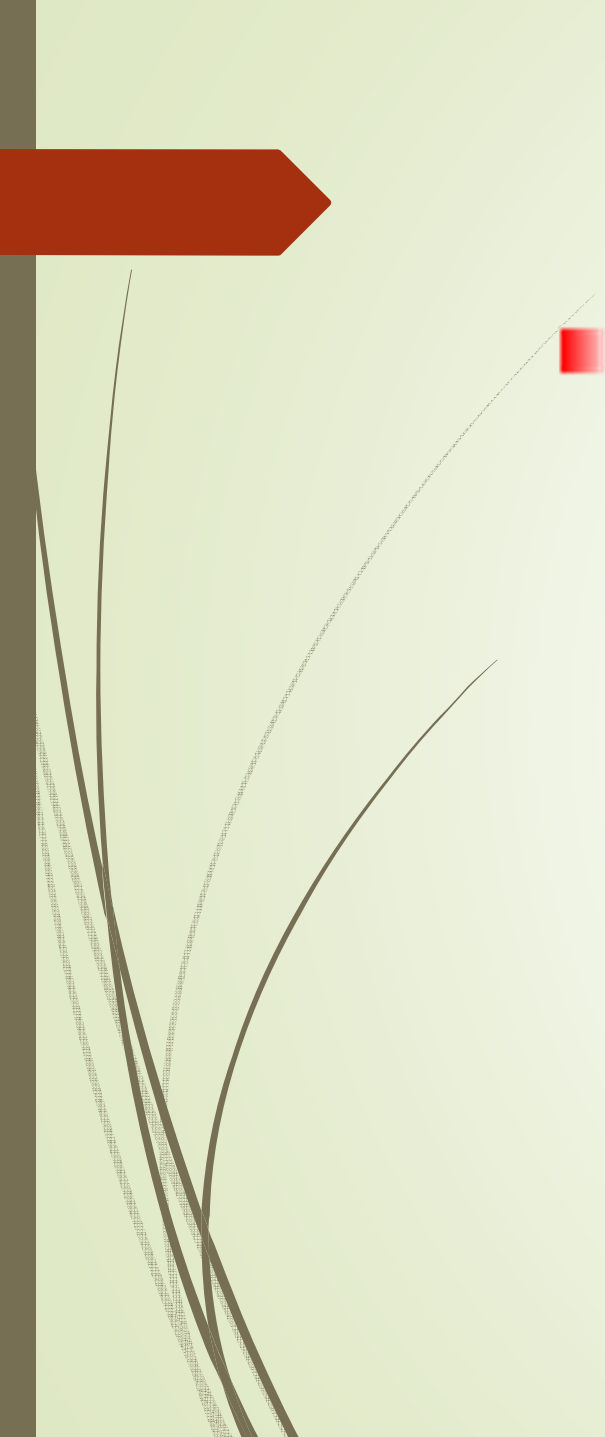




Cordoba 2016

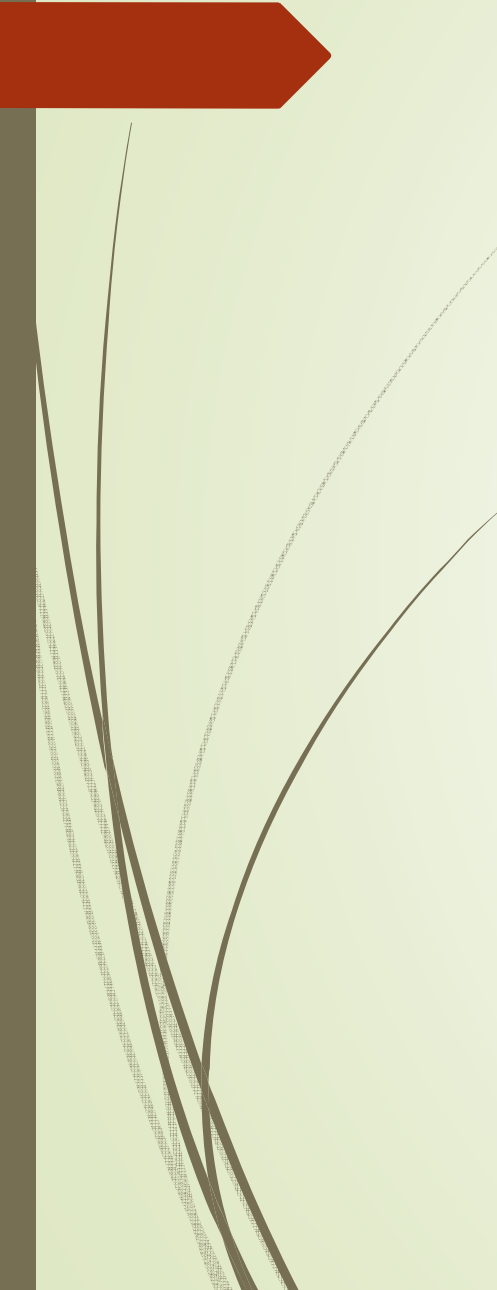
Radiobiologia del hipofraccionamiento

Jean-Marc Cosset



■ Tres cuartos de siglo de Radioterapia, desde H. COUTARD en 1934, pasando por las malas experiencias de la NSD en los años 70, nos han enseñado que las fuertes dosis por fracción:

- a dosis iguales por otra parte,
- son responsables **de una aumento de la incidencia y severidad de las complicaciones tardías de la irradiación.**

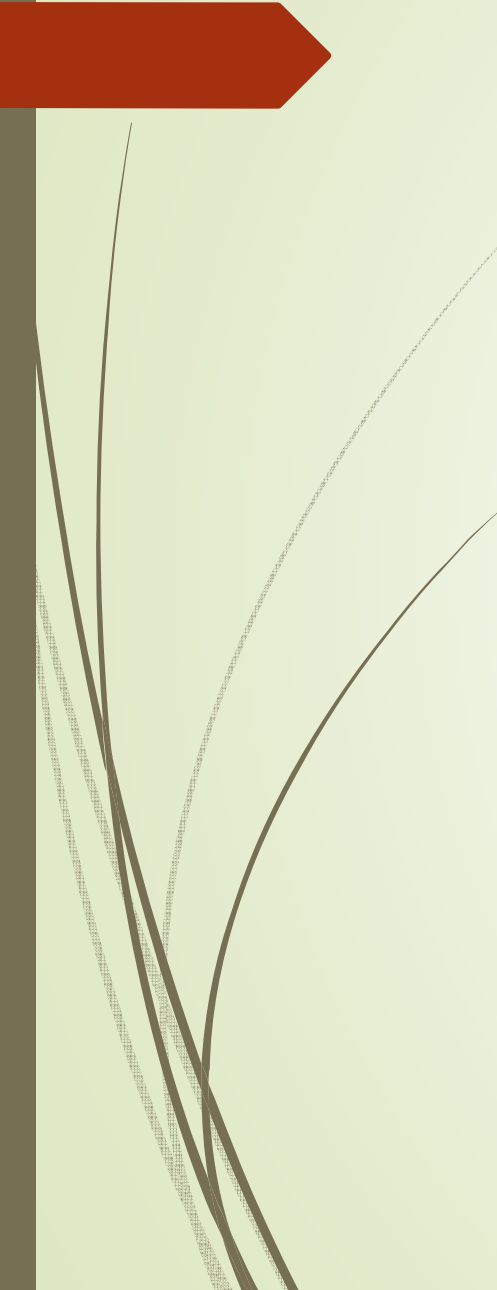


Porque ?

- **classicamente para tejidos sanos con reacciones tardías;**
- **α/β baja (2-5 Gy) ; alta sensibilidad al fraccionamiento**

Mientras que classicamente para tumores y tejidos sanos con reacciones agudas;

- **α/β alta (10-20 Gy) ; pobre sensibilidad al fraccionamiento ;**



■ **En los años 90'**

■ **DUCHESNE y PETERS son los primeros en plantearse las preguntas en relación al α/β en el cáncer de Próstata.**

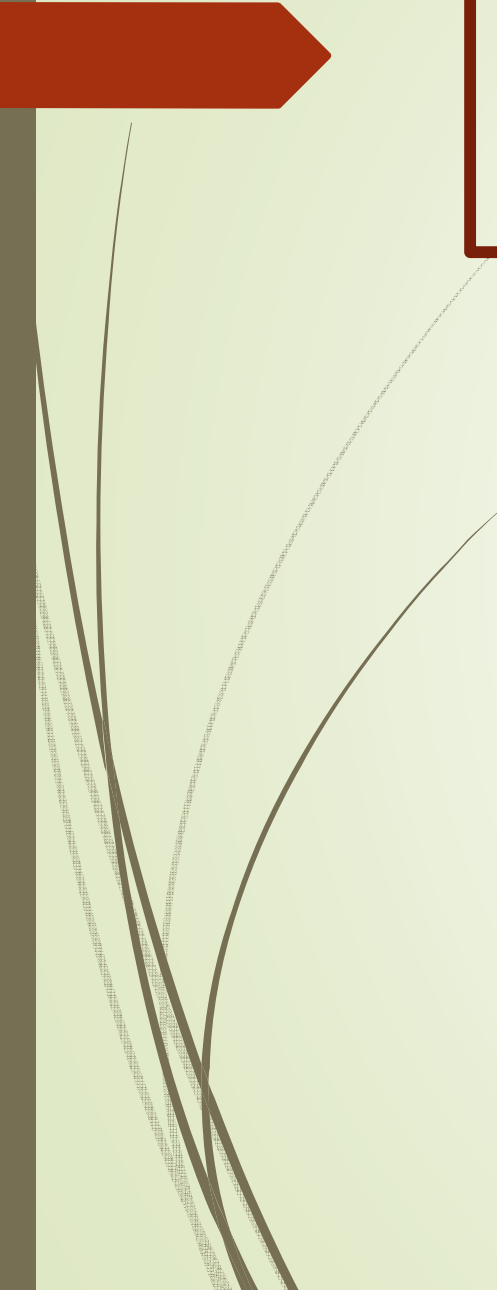
■ **Considerando las particularidades de este cáncer, particularmente en cuanto a su proliferación muy lenta...**

■ **Mas cerca de un tejido responsable de reacciones tardías (α alfa/beta bajo), que de tejidos responsables de reacciones precoces (alfa/beta elevado) (?)**



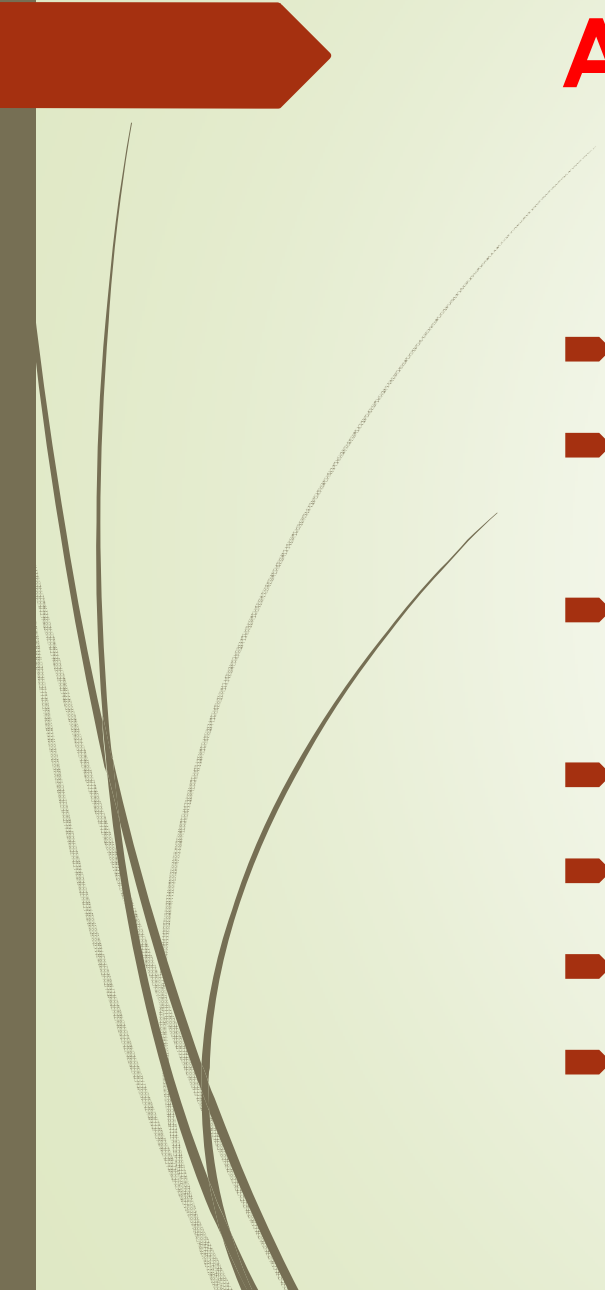
1999 : Brenner y Hall

- Se basaron entonces sobre la igualdad de resultados (*de hecho no tan clara !!...*) de 60-85 Gy en irradiación externa, y de 100-160 Gy en braquiterapia de baja tasa de dosis.
- Y calcularon *una relación α/β de 1.5 Gy (!)* para el cáncer de próstata.
- Un valor *más bajo* que para los tejidos responsables de las reacciones tardías (!!)



Si esta cifra es real, las consecuencias no son tan triviales !

- Un α/β para el cáncer de próstata **INFERIOR** a aquel de los tejidos responsables de las complicaciones tardías, implicaría **un rol beneficioso de un hipofraccionamiento.**
- **Es decir exactamente lo contrario al dogma clásico (!).**



A pesar de voces discordantes

- Kal HB y Van Gellekom MP IJRO 2003 ; **3.1 -3.9 Gy**
- NAHUM et al. 2003, **8.5 Gy** para las células tumorales bien oxigenadas, y **15.5 Gy** para las células hipóxicas...
- ORTON IJRO 2004 (Letter) ; **40 Gy** para las células hipóxicas !!!...
- Valdagni et al. RO 2005 ; **8.3 Gy**
- Williams IJRO 2007 ; **3.7 Gy**
- Pollack et al. ASCO-ASTRO-SUO 2009 ; **6.5 Gy**
- Nickers et al. RO 2010 ; **> 2.5 Gy**

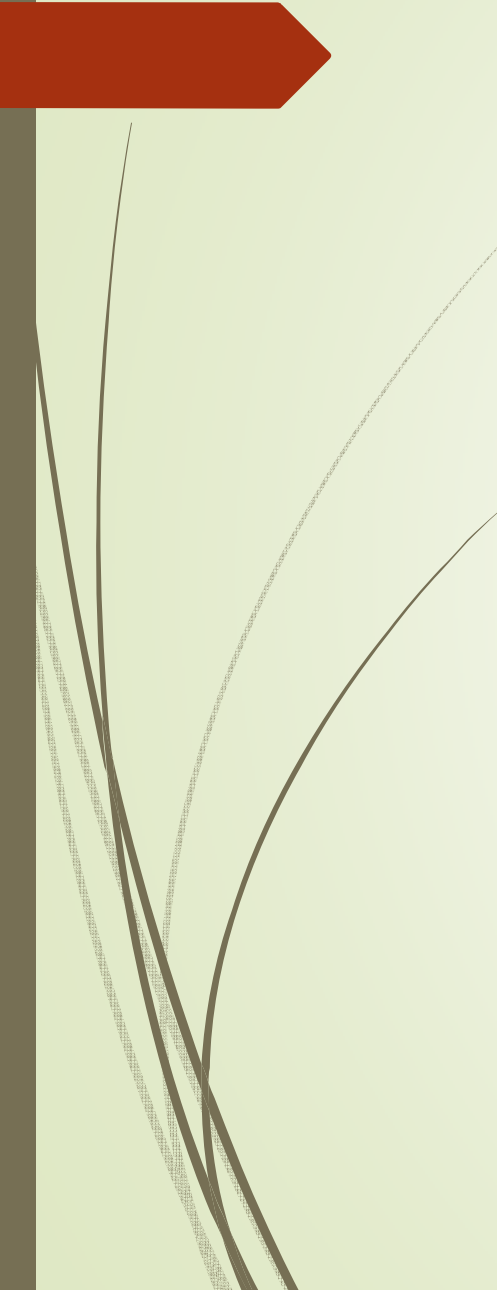
En 2016,

- Muchos ensayos de hipofraccionamiento !!
- Por el cancer de prostata pero tambien por el cancer de mama
- Pero con protocolos muy diferentes ...
- Ya con **esquemas poco hipofraccionados** (fracciones de 2.5 hasta 3 Gy ...)
- Ya con **esquemas MUY hipofraccionados** (fracciones > 5 Gy)
- **Ejemplo:**
- **Madsen et al ,**
- **Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 15;67(4):1099-105.**
- ***Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results.***
- ***Hoy dia ; a menudo 5 x 7 Gy (SBRT)***



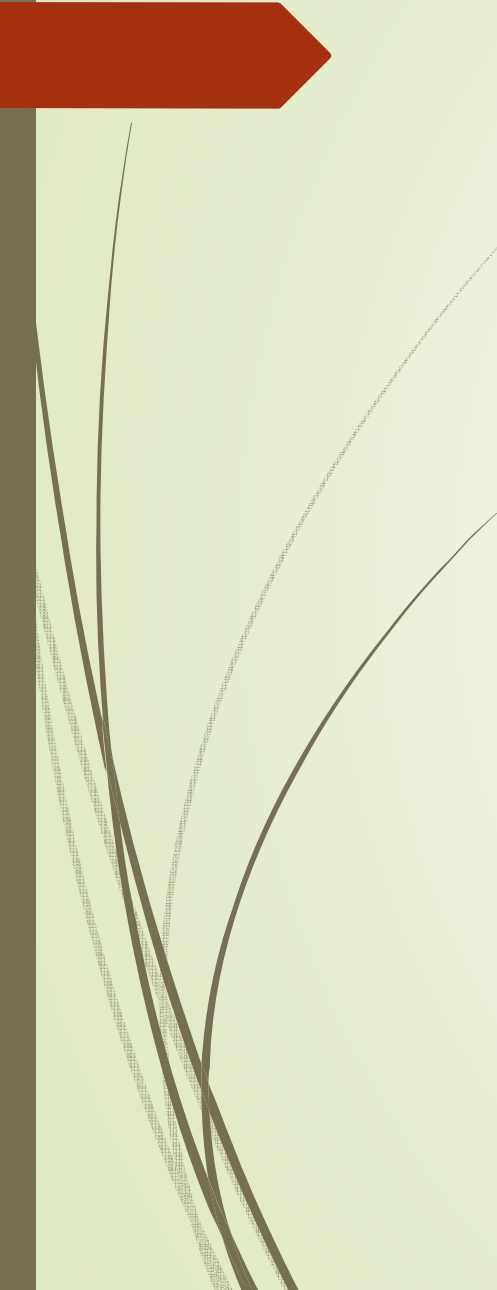
Radiobiologia ?

- Completamente diferente si
- **esquemas poco *hipofraccionados***
- **esquemas *MUY hipofraccionados***



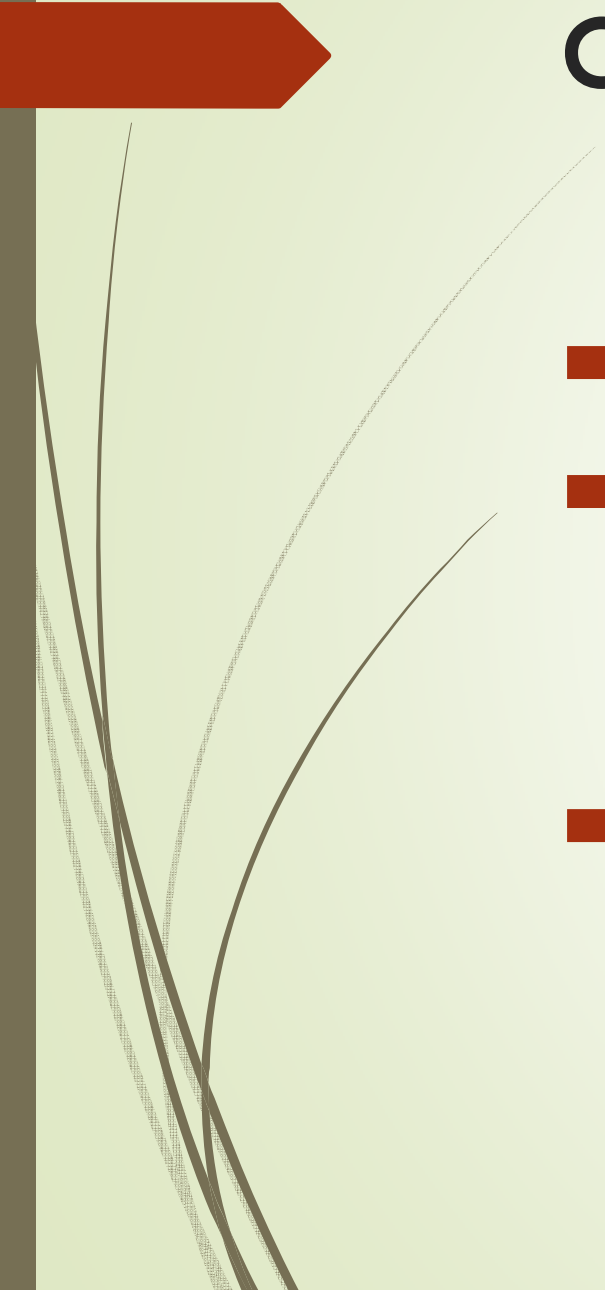
Esquemas poco *hipofraccionados* (*fracciones de 2.5-3 Gy*)

- Se pueden calcular esquemas iguales a los esquemas clásicos (modelo LQ)
- Esperando una ventaja para el control del tumor
- por prostata y mama



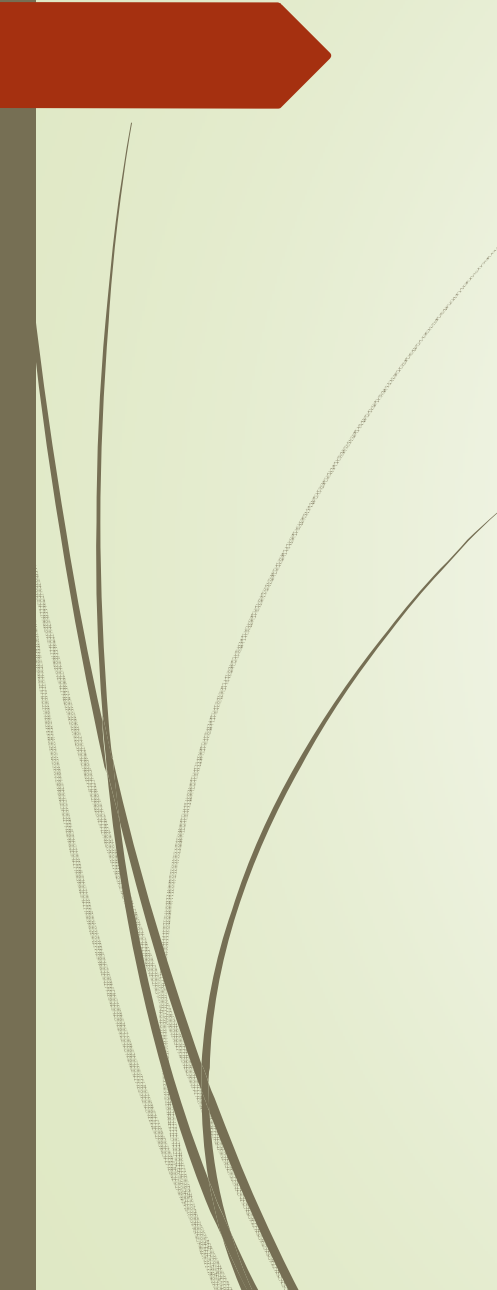
Cancer de mama :

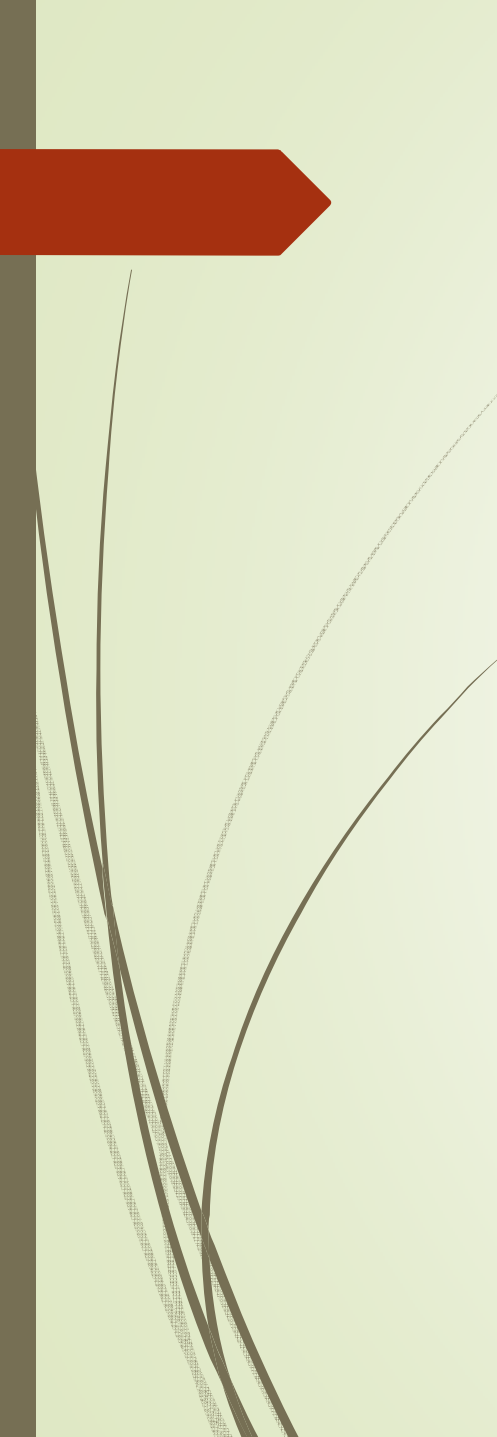
- “In START-A, a regimen of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks was compared with **41.6 Gy or 39 Gy in 13 fractions over 5 weeks**. In START-B, a regimen of 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks was compared with **40 Gy in 15 fractions (of 2.66 Gy) over 3 weeks**”
- “Long-term follow-up confirms that appropriately dosed hypofractionated radiotherapy is safe and effective for patients with early breast cancer...”
- **The results support the continued use of 40 Gy in 15 fractions, which has already been adopted by most UK centres as the standard of care for women requiring adjuvant radiotherapy for invasive early breast cancer.”**



Cancer de prostata

- **Muchos ensayos ! ;**
- **Resultados a menudo iguales (al esquema clasico) en termino de control del tumor**
- **Pero en ciertos ensayos ; un poco mas toxicidad co n el hipofraccionamiento ...**

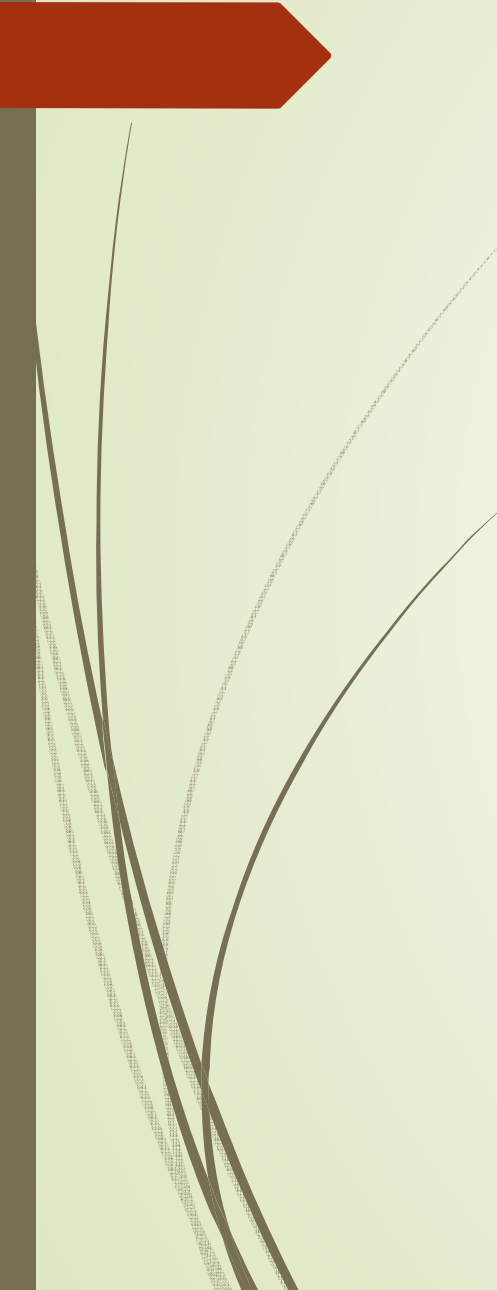
- 
- **ASTRO 2015 San Antonio;**
 - **The HYPRO trial (Incrocci, plenary session October 18, 2015)**
 - 39 x 2 Gy (normo) versus 19 x 3.4 Gy (Hypo)
 - T1b-T4, Gleason > or = 6, PSA<60 ng/ml , concomitant ADT accepted
 - 804 patients
 - Median Follow-up 60 months
 - Overall survival ; 86 % in both arms
 - RFS ; 77 % normo, 80 % hypo ; **NS**
 - **Higher GI toxicity at 4 and 6 months in the hypo arm**

- 
- **ASTRO 2015 ;**
 - **RTOG 0415 Robert Lee, educational session October 19, 2015**
 - 73.8 Gy with 1.8 Gy fractions in 8.2 weeks
 - 70 Gy with 2.5 Gy fractions in 5.6 weeks
 - No androgen suppression
 - 1092 patients
 - Median Follow-up 5.8 years
 - **DFS ; 86 versus 85 % ...**
 - **Late GI toxicity ; more in the hypofractionated arm**



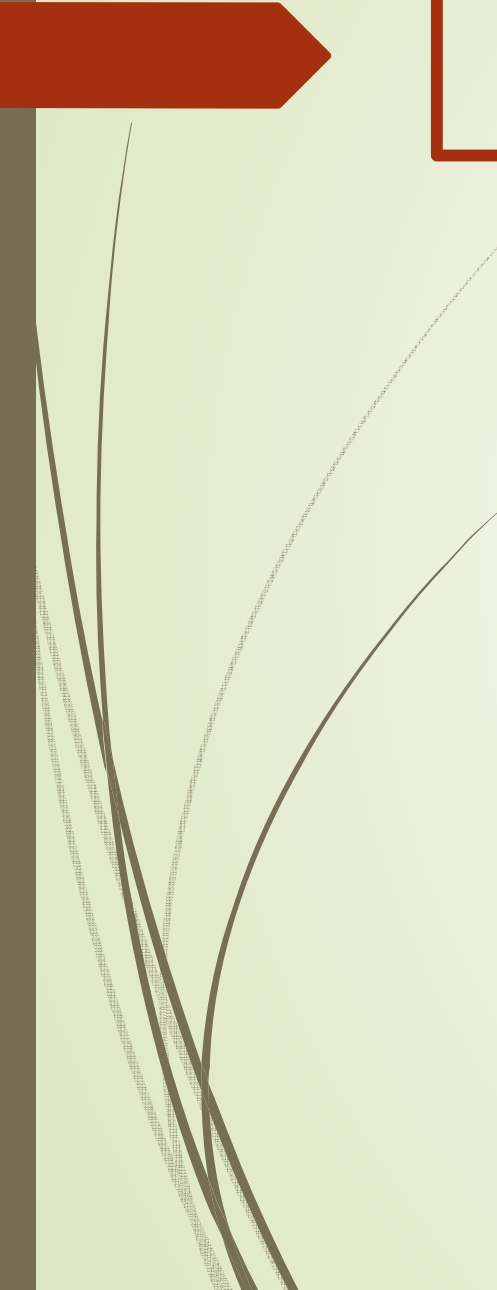
Esquemas *MUY hipofraccionados* (*fracciones de 5-7 Gy*)

- ➡ **Una otra radiobiología !**
- ➡ **No bien conocida !**



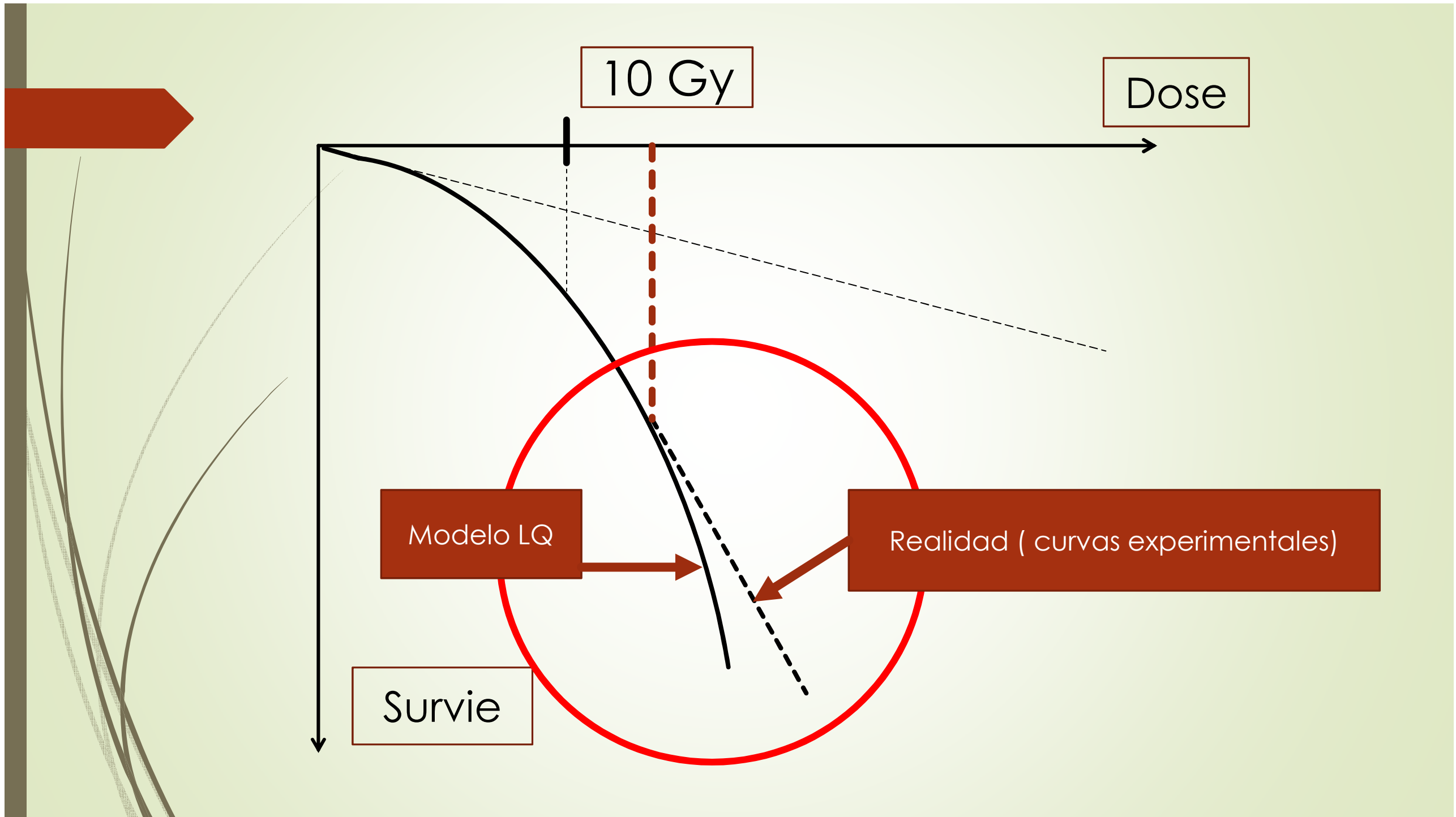
Que hacer con :

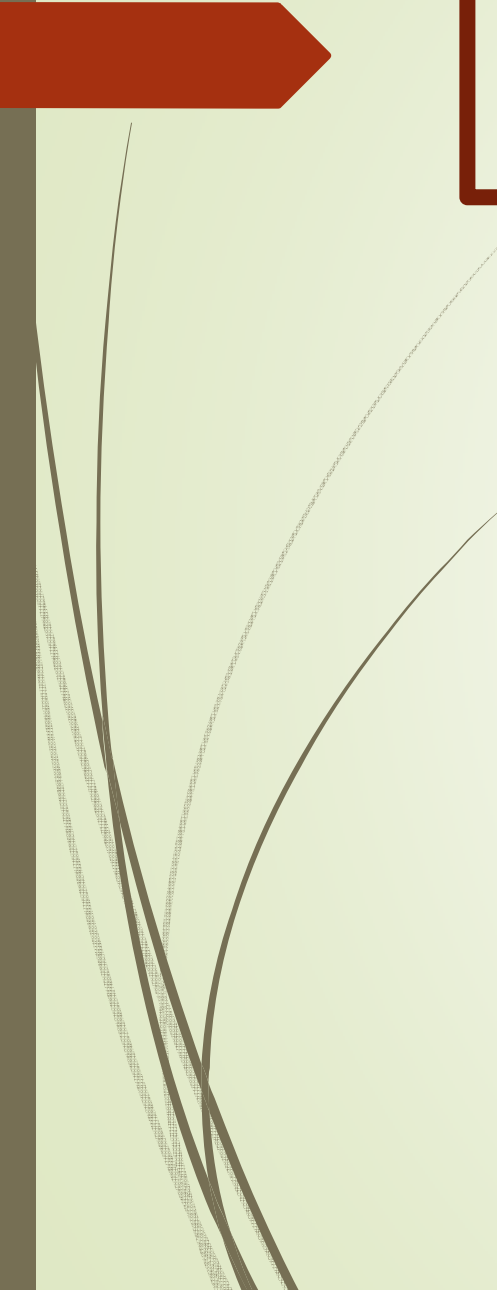
- **El modelo LQ ?**
- **la reparación durante les fracciones ?**
- **la reoxygenación ?**
- **Con el rol del stroma y del « microenvironment » ?**
- **Con el rol de l'immunidad ?**
- **Con la « red schell » ?**



El modelo LQ

- **Es el modelo LQ valido por valores « altas » de la dosis per fraccion ?**
- **Problema dado a conocer en 1990**
- **by Dutreix J, Cosset JM y Girinsky T., in Bull Cancer Radiother. 1990;77(2):125-34**
- **Modelo LQ : no valido si fracciones mas altas de 7-10 Gy**





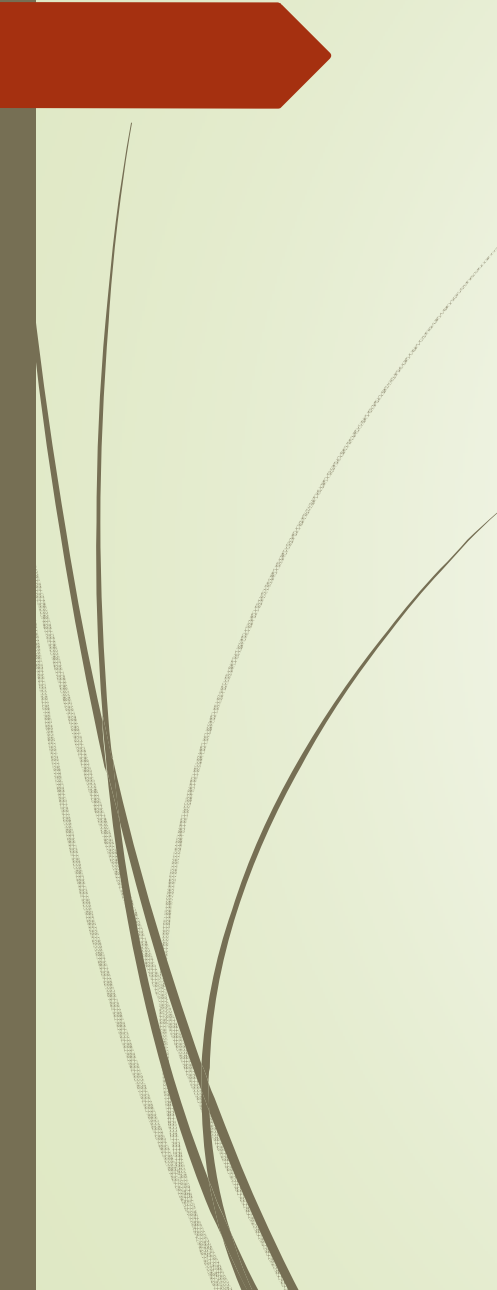
la reparación durante las fracciones ?

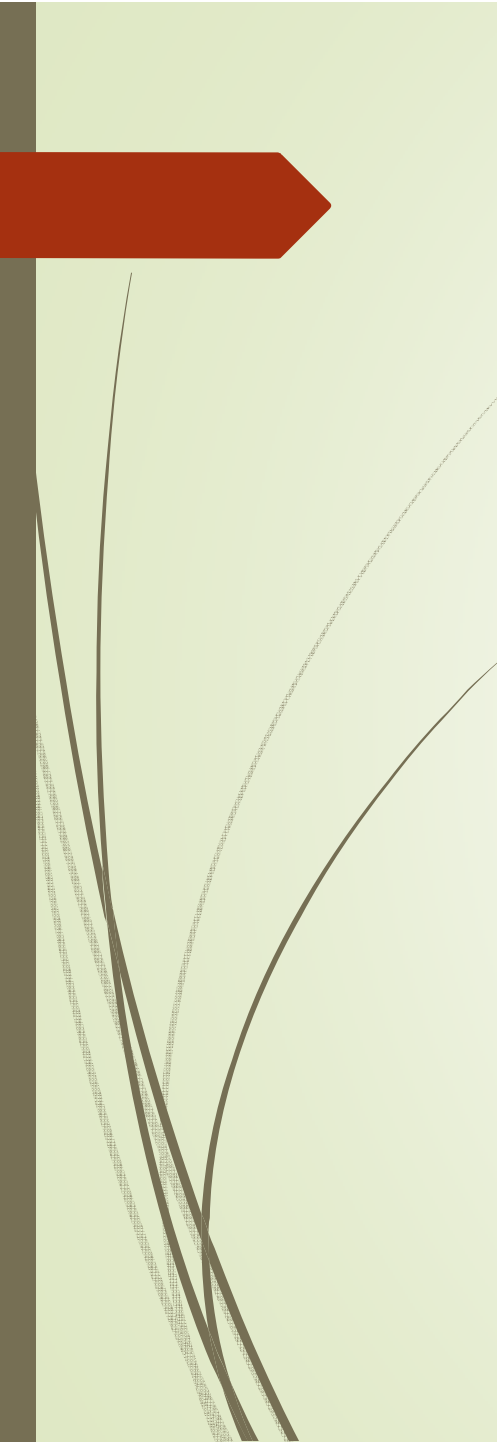
- No olvidar ;
- « Loss of biological effect in prolonged fraction delivery ».

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... »*

- 
- Confirmado por otros :
 - 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 reoxygenación

- Impedida (?) o reducida (?) a causa de la reducción del tiempo total de la radioterapia :
- 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.

**Rol del stroma y del
« microenvironment » ; vascular
endothelium y « bone marrow dendritic
cells (BMDCs)».**

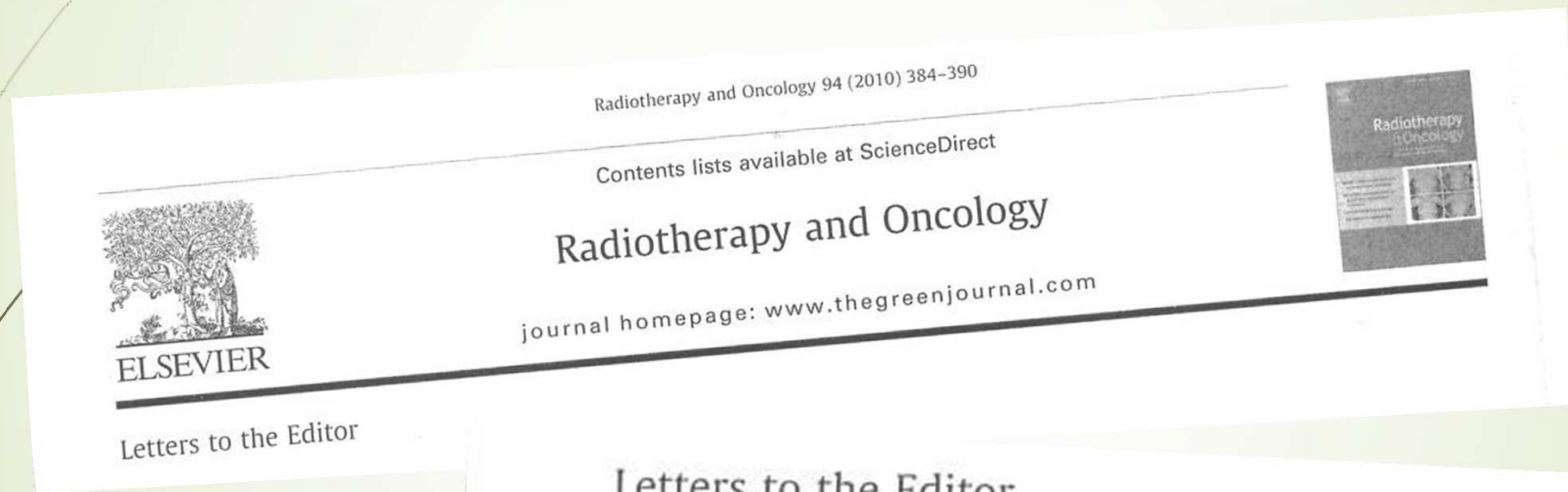
- **No bien conocido !**
- **Si radioterapia MUY hipofraccionada, algunos datos sugieren que el blanco no es el tumor , pero sus microvasos !!**
- **Que mueren de apoptosis (en 1 a 6 horas ; Garcia-Barros 2003)**
- **Este podria cambiar completamente nuestra idea de la radiobiologia !!**



La inmunidad

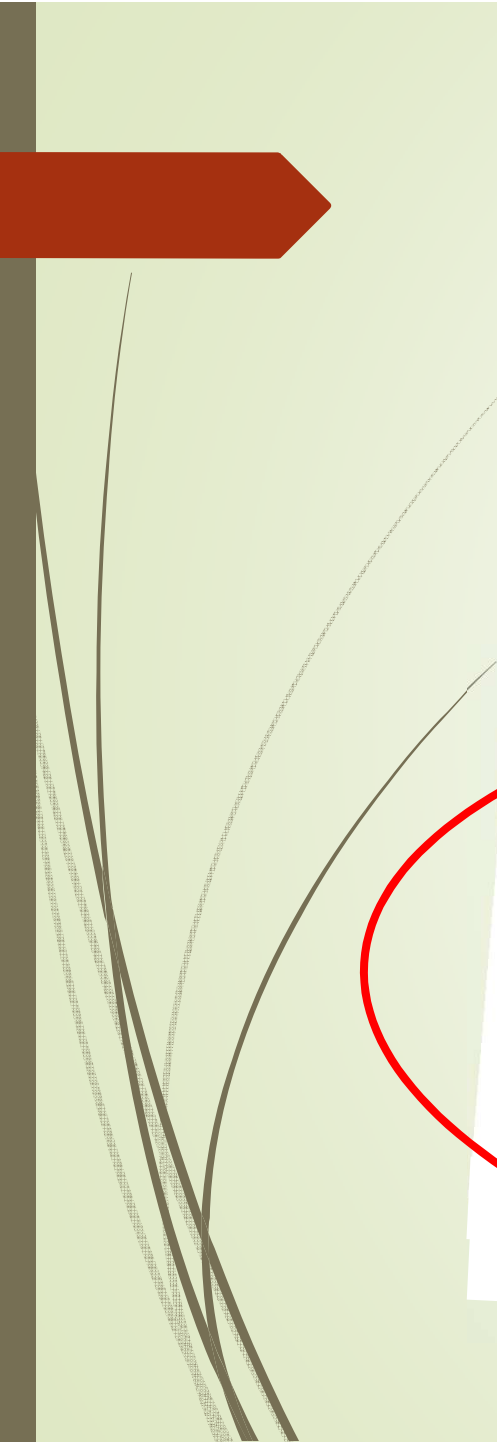
- El efecto « abscopal » , a distancia de la irradiación
- Discutido !
- Dewan et al, 2009:
- *« Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect ... »*
- Pero Lee et al , 2009 , ha publicado el contrario ...

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

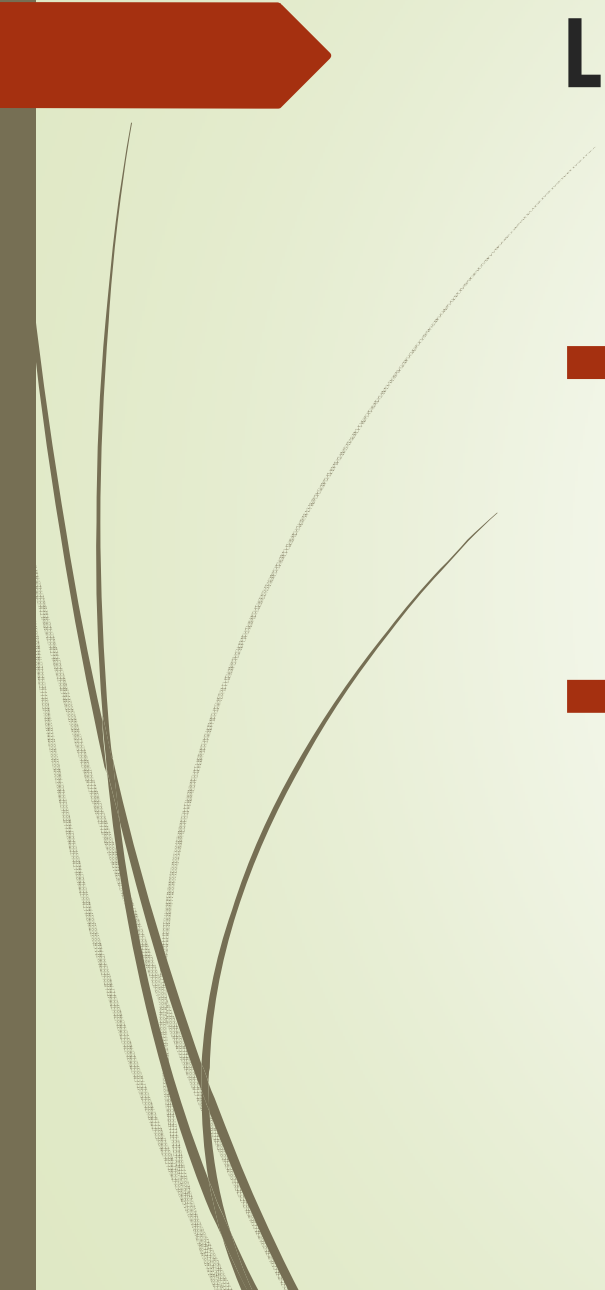


Letters to the Editor

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

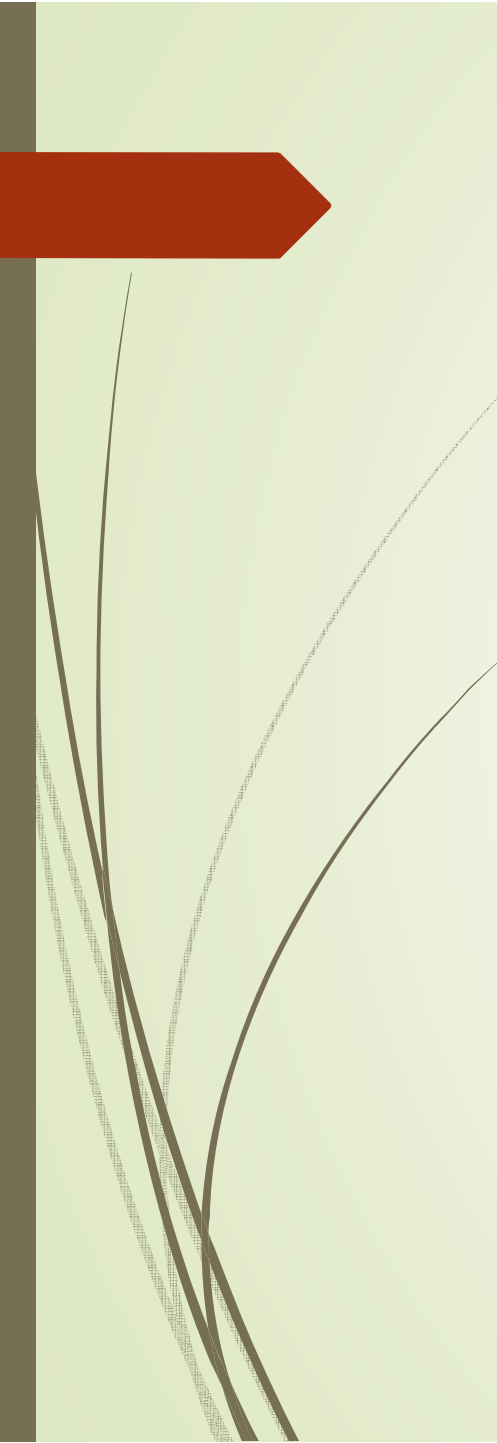
- 
- las dosis equivalentes en los milímetros de tejidos sanos alrededor del CTV pueden ser muy altas !

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.



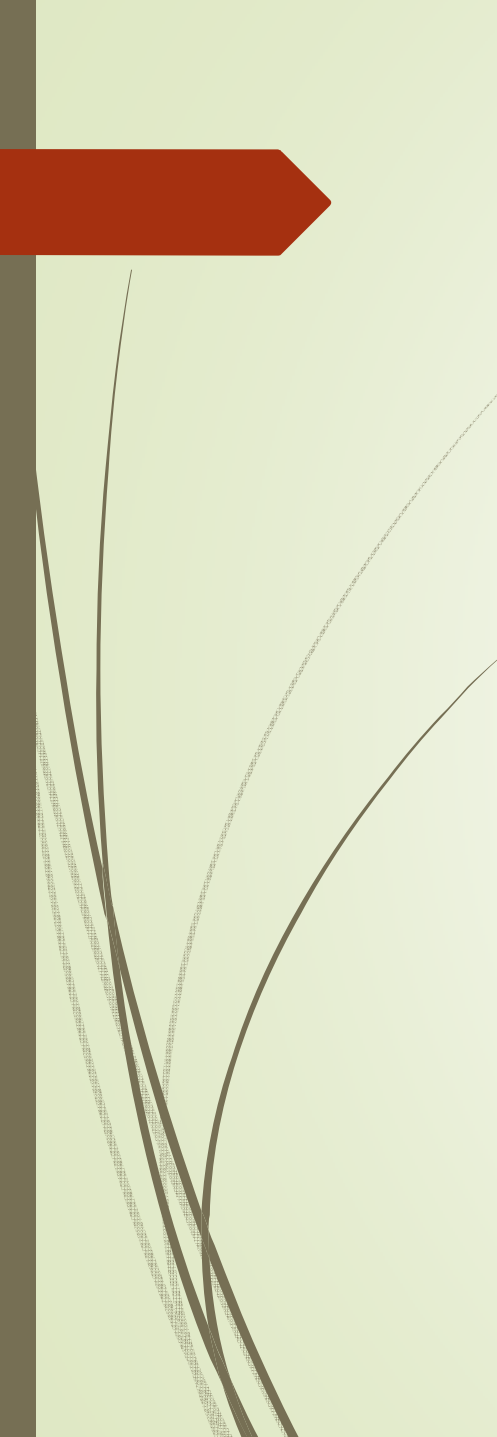
Luego

- Con un hipofraccionamiento « modico » ;
la radiobiologia clasica puede ser
utilizada...
- Con los hipifraccionamientos
« extremos », confrontamos una nueva
radiobiologia, que no conocemos
completamente !



Algunas frases vistas al ASTRO 2015 en San Antonio

- *« What if radiobiologists are wrong ? »*
- *« LQ model too simplistic ... »*
- *« LQ model cannot apply to a wide range of fraction size »*
- *« Uncertainties in the applicability of the LQ model for large fraction size »*
- *« If Alpha/Beta for toxicity is lower than the one for prostate cancer, we are in trouble !... »*



Conclusion

- **Hipofraccionamientos « extremos »:**
- **Prudencia !!**
- **Tecnica perfecta**
- **Volumenes reducidos (SBRT)**
- **Seguir los pacientes !... (complicaciones tardias ?)**
- **Ensayos randomizados ?**



➡ **Muchas Gracias !**