

LESIONS PULMONAIRES APRES IRRADIATION STEREOTAXIQUE : MODELISATION PRECLINIQUE ET ASPECTS RADIOPATHOLOGIQUES

Annaïg BERTHO, Morgane DOS SANTOS, Fabien MILLIAT et Agnès FRANCOIS

IRSN

31 Avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses
annaïg.bertho@irsn.fr

L'implémentation technique des accélérateurs linéaires avec des collimateurs multilames, des systèmes d'imagerie embarquée ou d'asservissement respiratoire ont permis une amélioration considérable de la balistique et une diminution du volume de tissus sains irradiés. En revanche, les protocoles d'administration de la dose prescrite à la tumeur n'ont que très peu évolué. Une grande majorité des protocoles sont dits « normofractionnés », c'est-à-dire qu'ils délivrent une dose quotidienne de 2 Gy, 5 jours par semaine, pour des doses totales allant de 40 à 80 Gy, en fonction du type de tumeur. Depuis 1990, la radiothérapie stéréotaxique s'est développée pour le traitement curatif des tumeurs intracrâniennes, et consiste à effectuer une irradiation millimétrique grâce à la convergence de mini-faisceaux au centre de la cible, précision permettant la délivrance de doses ablatives par fraction de 6 à 20 Gy. Depuis une dizaine d'années, la radiothérapie stéréotaxique est utilisée pour des tumeurs extra-crâniennes dont les tumeurs broncho-pulmonaires.

Chaque année en France, 30 000 nouveaux cas de cancers pulmonaires sont diagnostiqués, dont 85% sont des cancers pulmonaires non à petites cellules (NSCLC). Dans 25% des cas, le diagnostic est précoce (stades 1 et 2), et la prise en charge thérapeutique consiste en une résection lobaire ou infralobaire par thoracotomie ou chirurgie mini-invasive. Cette technique est associée à un bon contrôle tumoral et une faible morbidité. Néanmoins, environ 30% des patients sont à risque chirurgical et considérés comme inopérables. Depuis 10 ans, la radiothérapie stéréotaxique (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy) est proposée à ces patients et consiste à exposer la tumeur à une dose totale qui sera délivrée sur un très petit volume et en un très faible nombre de fractions (exemple : 48 Gy en 4 fractions). L'excellent contrôle local obtenu avec la SBRT (95% à 2 ans) encourage de plus en plus l'utilisation de cette technique de radiothérapie, avec encore assez peu de recul sur sa toxicité. On sait néanmoins que certaines conditions sont des contre-indications à la SBRT, comme une irradiation antérieure de la même zone, une pneumonie ou fibrose pulmonaire pré-existante, un diabète sévère ou encore la prise régulière de stéroïdes. Globalement, la toxicité majeure associée à la SBRT, est la pneumopathie radique (RP, Radiation Pneumonitis), que l'on retrouve également après radiothérapie conventionnelle, qui peut évoluer vers une fibrose radique à plus long terme. Le taux de RP symptomatique est de 10% à 20% de RP de grade 3 ou plus à 2 ans après SBRT. Vu son efficacité sur le contrôle tumoral, des questionnements sont en cours sur une possible utilisation de la SBRT en première intention chez les patients opérables mais également sur la possibilité d'utiliser des champs plus larges pour traiter des tumeurs plus grosses, ce qui va dans le futur aboutir à un nombre croissant de patients concernés. Au niveau radiobiologique et radiopathologique, les connaissances sur ces doses ablatives ne sont que parcellaires et on a très peu de recul actuellement sur la réponse de petits volumes de tissus sains pulmonaires exposés à de très fortes doses par fraction (jusqu'à 20 Gy) mais également de grands volumes recevant des doses plus faibles. L'amélioration des connaissances radiobiologiques sur ces points pourrait apporter des clés dans la compréhension des mécanismes responsables du développement des séquelles associées à la SBRT. Ces avancées pourraient favoriser une meilleure prise en charge thérapeutique ainsi qu'une meilleure appréhension de la réponse individuelle au traitement.

Le SARRP (Small Animal Radiation Research Platform) est un système de micro-irradiation guidée par l'image et couplé à un logiciel de plan de traitement qui nous permet de simuler la radiothérapie stéréotaxique chez la souris. Notre objectif est d'acquérir *in vivo* des données radiopathologiques, considérant l'effet du volume irradié, de la dose totale délivrée ainsi que du fractionnement.

Les 1ères irradiations, réalisées chez la souris, ont permis d'observer l'effet du volume irradié grâce à l'utilisation de 4 collimateurs : 10x10 mm², 7x7 mm², 3x3 mm² et Ø1 mm, pour une dose unique de 90 Gy délivrée en arc-thérapie, centrée sur le poumon gauche. Une bronchiolite oblitérante et une inflammation pulmonaire massive sont générées par l'irradiation avec les collimateurs 7x7 et 10x10 mm², compromettant la survie des animaux. L'irradiation avec le collimateur Ø1 mm ne génère que très peu de lésions aiguës (1 mois) et tardives (12 mois), illustrant la capacité de cicatrisation du parenchyme pulmonaire lorsque le volume d'irradiation est réduit. L'irradiation avec le collimateur 3x3 mm² génère une pneumopathie aiguë de type inflammatoire puis le développement d'une fibrose pulmonaire avec rétractation cicatricielle importante, restreinte au volume cible. Néanmoins et malgré la précision balistique du SARRP, les répercussions en dehors du volume cible sont importantes. On note en effet une réaction sévère du parenchyme pulmonaire (objectivée par différentes mesures anatomopathologiques), probablement liée à la fois à la dose déposée et à la présence du patch lésionnel.

La configuration avec le collimateur 3x3 mm² (associée à des lésions aiguës et tardives, et bien tolérée) a été choisie pour étudier l'effet de la dose d'irradiation (1 et 6 mois après exposition). Une gamme de 6 doses uniques a été étudiée (20, 40, 60, 80, 100 et 120 Gy). L'étude montre que le volume pulmonaire irradié dans cette configuration tolère de très fortes doses, puisqu'il est compatible avec la survie des animaux jusqu'à 6 mois quelque soit la dose. La réaction du parenchyme pulmonaire et de l'épithélium bronchiolique est sévère à partir d'une dose de 60 Gy, avec une répercussion, plutôt tardive, dans le poumon contralatéral à partir de 60 Gy. La dose nécessaire pour générer une fibrose pulmonaire se situe entre 40 et 60 Gy.

Une étude sur l'effet de fractionnement de la dose est en cours. Des souris ont été irradiées avec le collimateur 3x3 mm² avec des protocoles de fractionnement choisis pour faire varier la BED₃ (Biological Effective Dose) en gardant un nombre constant de fractions pour ne pas modifier l'étalement. Les protocoles sont délivrés en 3 fractions sur une semaine, avec des doses par fraction de 20, 28, 40 ou 50 Gy afin de délivrer à proximité du volume cible (à l'isodose 30%, zone de répercussion des dommages en dehors du volume cible) des BED₃ de 60, 108, 208 et 300 Gy. Les prélèvements et analyses sont en cours.

Pour tous ces protocoles *in vivo*, l'expression d'une dizaine de gènes au sein du volume cible, à proximité du volume cible, en zone pleurale et dans le poumon contralatéral a été mesurée. Les analyses sont en cours.

Enfin, *In vitro*, afin de déterminer la réponse cellulaire aux fortes doses par fraction, différentes lignées cellulaires pulmonaires sont irradiées suivant 5 protocoles de fractionnement, à dose par fraction variable et à BED constante, et analysées 7 jours post-irradiation. Une carte à façon rassemblant 44 gènes a été construite et les analyses sont en cours. L'expression protéique ainsi que des mesures multiples (apoptose, senescence et cycle cellulaire) permettront d'obtenir une cartographie de la réponse des différents types cellulaires pulmonaires aux fortes doses par fraction.

La modélisation préclinique de la SBRT a longtemps fait face à un verrou technologique. Elle est maintenant possible grâce au SARRP. Cette modélisation permet d'acquérir des données radiobiologiques *in vivo*, qui associées aux données radiobiologiques sur les différents types cellulaires pulmonaires *in vitro* permettront de mieux comprendre les risques et les effets de la radiothérapie stéréotaxique sur les tissus sains.

