Projet Médical Centre Antoine-Lacassagne Protonthérapie Haute Energie

- Premier patient traité: fin 2015 – début 2016

- **Montée en charge progressive:**

Année 1: 75 patients

Année 2: 150 patients

Année 3: 250 patients

- **Montée en charge fonction**
  1. des possibilités d'élargissement des indications remboursées en France
  2. de l'acceptation de projets de recherche clinique
  3. de la collaboration française intercentres en hadronthérapie (envoi de patients d'autres centres)

Projet Médical Centre Antoine-Lacassagne
Protonthérapie Haute Energie

- **Evolution des traitements dans le temps:**

  Année 1: tumeurs fixes: intracrâniennes

  Année 2: tumeurs à mobilité limitée (≤ 5 mm, nécessité scanner 4D pour le déterminer)

  Année 3: tumeurs mobiles (> 5 mm; nécessité de scanner 4D, voire mieux, gating), traitements complexes (anesthésie générale de 2-3 enfants)

Indications actuelles

- Acte ZZNL045:
  « tumeurs primitives de l'œil, tumeurs de l'enfant, chordomes et chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis »

⇒ Convention signée avec Centre Léon Bérard (Lyon): traitement enfants Sud France (≈)

- Autres indications remboursées par extension: tumeurs du cavum (cylindrome), tumeurs malignes des sinus nasaux et paranasaux, chordomes pelviens et autres tumeurs conjonctives pelviennes/rachidiennes rares,

- **Tumeurs classiques (poumons, sein, prostate, etc …) non remboursées**

Possibles indications de protonthérapie

I) Indications pour augmenter la dose : ↑ la survie sans rechute (combien de mois ? années de survie ? est-ce « rentable» médico-économiquement; en France notion de SMR):

sein: non (techniques photons suf santes)
tumeurs pelviennes: problème de oxicités si escalade de dose
poumons: peut-être stade III; pas ade I (SBRT suffisant)
tumeurs ORL: problème de toxicit s
tumeurs digestives (estomac, foie pa une preuve de l'effet dose
mésothélium: peut-être

ESSAIS THERAPEUTIQUES

tumeurs cérébrales: peut-être (pa d'études dosimétriques comparatives)
sarcomes des membres: problème de toxicités si escalade de dose

sarcomes rétropéritonéaux: très probablement +++

situations où dose habituelle impossible: très probablement +++

Indications For Coverage

PBT is considered reasonable in instances where sparing the surrounding normal tissue cannot be adequately achieved with photon-based radiotherapy and is of added clinical benefit to the patient. Examples of such an advantage might be:

1. The target volume is in close proximity to one or more critical structures and a steep dose gradient outside the target must be achieved to avoid exceeding the tolerance dose to the critical structure(s).

2. A decrease in the amount of dose inhomogeneity in a large treatment volume is required to avoid an excessive dose "hotspot" within the treated volume to lessen the risk of excessive early or late normal tissue toxicity.

3. A photon-based technique would increase the probability of clinically meaningful normal tissue toxicity by exceeding an integral dose-based metric associated with toxicity.

4. The same or an immediately adjacent area has been previously irradiated, and the dose distribution within the patient must be sculpted to avoid exceeding the cumulative tolerance dose of nearby normal tissue.

PBT may offer dosimetric advantages as well as added complexity over conventional radiotherapy, 3D Conformal Radiation Therapy (3-D CRT) or Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Before applying PBT techniques, a comprehensive understanding of the benefits and consequences is required. In addition to satisfying at least one of the four selection criteria noted above, the radiation oncologist's decision to employ PBT requires an informed assessment of the benefits and risks including:

- Determination of patient suitability for PBT allowing for reproducible treatment delivery.
- Adequate definition of the target volumes and OARs.
- Equipment capability, including ability to account for organ motion when relevant.
- Physician, physicist and staff training.
- Adequate quality assurance procedures.

Editorial ASTRO 2014

Possibles indications de protonthérapie (2)

II) Indications où la protonthérapie permet une réduction des toxicités à dose équivalente

Cancers du sein et maladie de Hodgkin avec irradiation cardiaque, irradiation de grand volume (risque seconds cancers) et longue survie: très probablement ++++

Axe de négocation avec sécurité sociale française; à condition de la faisabilité technique (scanner 4D ou mieux, gating)

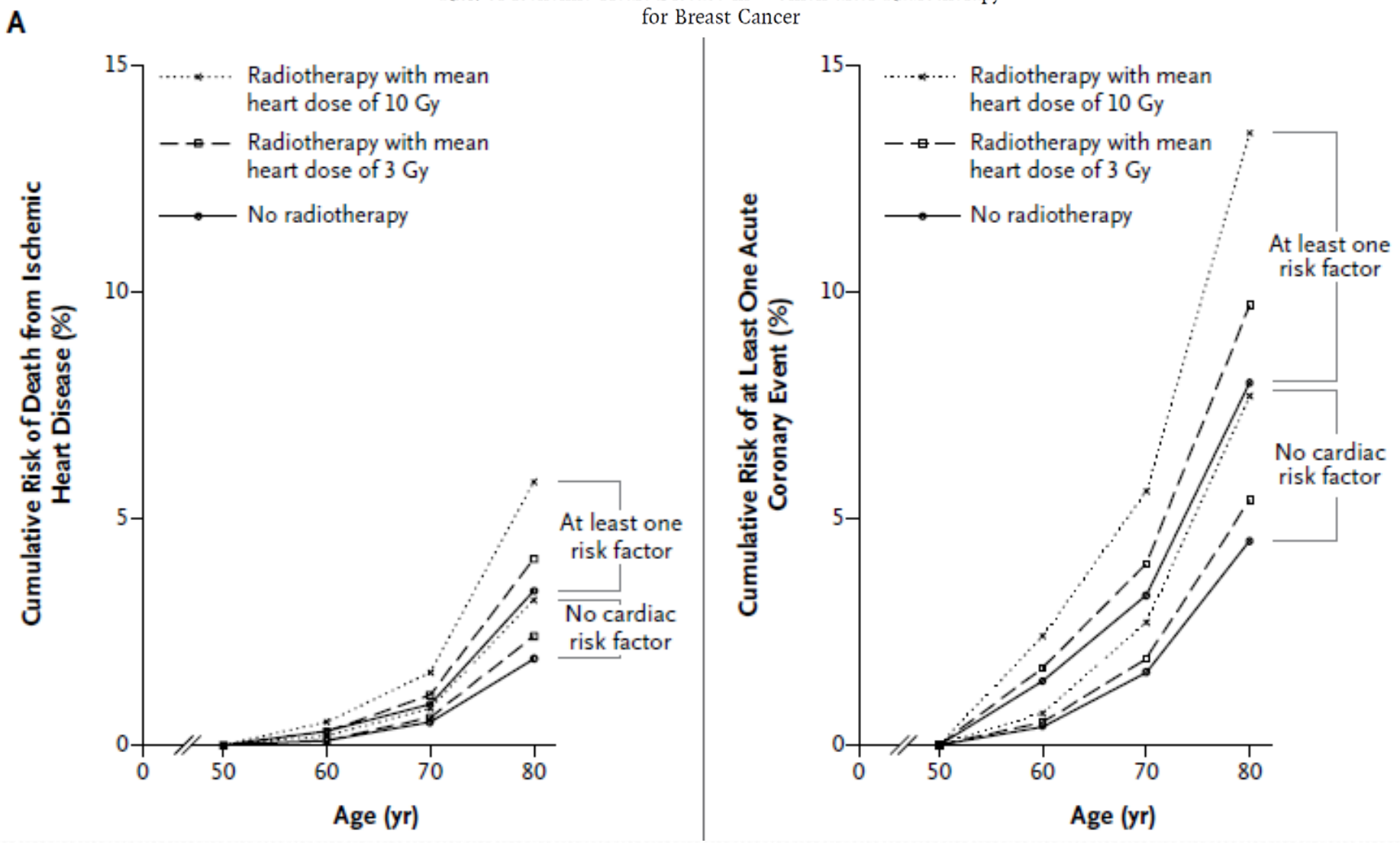
Situations où dose habituelle impossible: très probablement +++

Axe de négociation avec sécurité sociale française

Centre Antoine-Lacassagne
Centre de Lutte contre le Cancer

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 MARCH 14, 2013 VOL. 368 NO. 11

Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer



Centre Antoine-Lacassagne
Centre de Lutte contre le Cancer

Annals of Oncology 24: 2113–2118, 2013
doi:10.1093/annonc/mdt156
Published online 25 April 2013

Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma

M. V. Maraldo[1*], N. P. Brodin[1,2], M. C. Aznar[1], I. R. Vogelius[1], P. Munck af Rosenschöld[1,2], P. M. Petersen[1,3] & L. Specht[1,3]

	3D CRT		VMAT		PT		MF		*P* value[a]			
										Pair-wise comparisons		
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range	all	3D CRT versus VMAT	3D CRT versus PT	VMAT versus PT
Risk estimates (%)												
Cardiac mortality (CMort)	1.0	(0.2–2.7)	1.1	(0.3–2.1)	0.9	(0.1–1.9)	2.9	(2.2–3.4)	<0.0001	0.528	0.0003	<0.0001
Cardiac morbidity (CMorb)	1.3	(0.5–7.1)	1.3	(0.6–4.0)	1.1	(0.5–3.3)	8.6	(4.6–14.3)	<0.0001	0.854	0.012	0.0002
Myocardial infarction (MI)	5.5	(0.7–30.1)	5.9	(1.1–23.8)	4.7	(0.4–20.4)	19.8	(6.9–37.7)	<0.0001	0.843	0.001	<0.0001
Valvular disease (VD)	0	(0–0.2)	0	(0)	0	(0)	0.4	(0–3.7)	<0.0001	0.338	0.246	0.035
Radiation-induced lung cancer (LC)	4.4	(2.4–9.7)	6.0	(3.1–11.4)	3.3	(1.4–9.7)	10.5	(6.3–15.1)	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001
Radiation-induced breast cancer (BC)	3.7	(0.2–11.8)	8.0	(0.6–13.4)	1.4	(0–8.1)	23.0	(7.5–34.5)	<0.0001	0.003	0.002	<0.0001
Life years lost (LYL)												
Total LYL	0.9	(0.2–1.6)	1.1	(0.2–2.3)	0.7	(0.1–1.6)	2.1	(0.6–3.6)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Possibles indications de protonthérapie (3)

III) Indications où la protonthérapie permet un hypofractionnement

Carcinomes bronchiques: très probablement ++++

Amini *et al. Radiation Oncology* 2012, **7**:33
http://www.ro-journal.com/content/7/1/33

RADIATION ONCOLOGY

RESEARCH Open Access

Accelerated hypofractionated radiation therapy compared to conventionally fractionated radiation therapy for the treatment of inoperable non-small cell lung cancer

Autres cancers, à étudier: œsophage, estomac, … (?) phases I

En pratique

- **Négociation prochaine avec CNAM pour:**

- Remboursement UCNT cavum,
- Liposarcomes rétropéritonéaux,
- Indications où dose par photons non délivérable (?),
- Cancers du sein et Hodgkin avec risque cardiaque (adulte jeunes) (?),

⇒ réflexion WP1 France Hadron
(J. Balosso, J.L. Habrand),

⇒ réflexion SFRO
(société savante de radiothérapie française),

⇒ réflexion UNICANCER
(groupes des centres anti-cancéreux France)

En pratique (2)

- **Participation aux essais existants du centre Orsay:**

- Protocoles adultes:
. chordomes base du crâne,
. chondrosarcomes base du crâne,
. chordomes (escalade de dose),
. méningiomes agressifs,
. PHRC sarcomes (J Balosso),

- Protocoles pédiatriques:
. Tumeurs cérébrales malignes (épendymomes localisés, médulloblastomes, PNET, ATRT),
. Tumeurs cérébrales bénignes (gliomes de bas grade, craniopharyngiome)

En pratique (3)

- **Proposition de PHRC dans le cadre de pathologies remboursées, ou demandant peu de patients (phases I):**

- phase II : traitement des UCNT du cavum à haute dose par fraction
(70 Gy, 2.34 Gy par séance, 30 séances +- CT)
(si meilleure dosimétrie photon <)

- phase II : traitement des méningiomes à haute dose par fraction
(4 Gy X 10)
(si meilleure stéréo <; ex: Cyberknife)

- phase II : liposarcomes rétropéritonéaux, traitement haute dose (74 Gy)

- phase I : escalade de dose œsophage (2.5 Gy X 20 / 2.7 Gy X 17 / 3 Gy X 15) avec chimiothérapie FOLFOX
(Fibonacci, 36 patients, 6 patients par palier, 500 000€ trt)

En pratique (4)

- **Création d'un registre national des cas traités hors indication classique:**

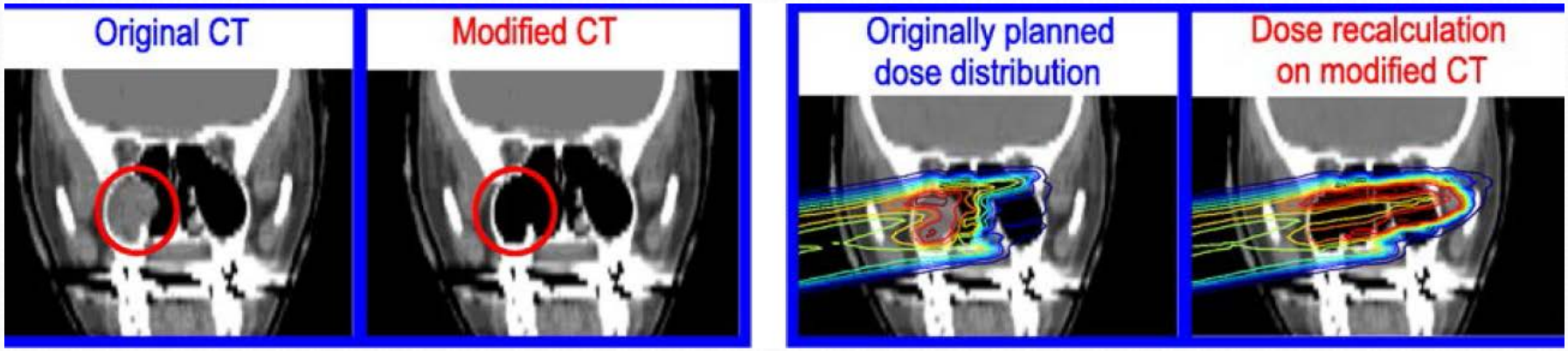
- recueillant tous les cas traités hors indication,
- incluant dosimétries comparatives photons/protons,
- recueil prospectif des données de survie et de toxicité,
- base pour l'analyse rapide des cas traités,
- pour confirmer l'avantage, à posteriori, du choix de la protonthérapie,
- financement: INCA, France Hadron (temps ARC),
- création d'un réseau informatique national :
  PROTONSHARE en partenariat avec la société Aquilab
  (dont sont équipés tous les centres avec pédiatrie dont Nice):

. Pour le partage facilitée des données de dosimétrie,

. Pour la discussion collégiale des cas à traiter,

Challenges techniques

- **Variations ++ des propriétés des protons en fonction des densités traversées :**



⇒ Nécessité de DEPISTER précocément ces variations:
CBCT quotidien si dosimétrie à risque, sinon hebdomadaire et replannification systématique à mi-traitement et privilégier les traitements courts,

⇒ Privilégier les techniques homogènes: MFO, SFUD si pas de précision néc,

⇒ Pour REFAIRE une replannification RAPIDE

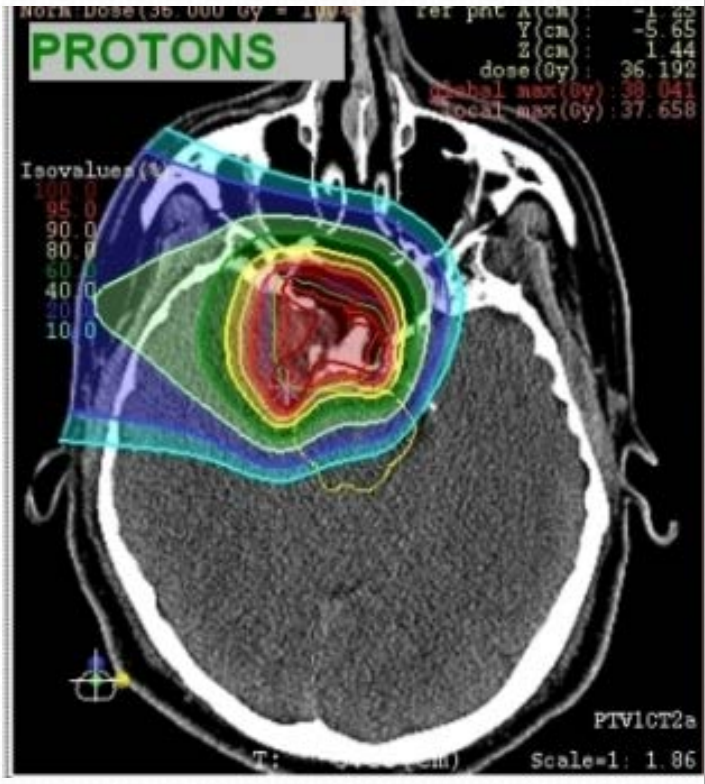
privilégier TPS pour recontourage automatique et redosimétrie rapide

Challenges techniques

- Augmentation des doses de prescription en proton (74-76 Gy) à côté de structures à risque sensibles +++

  ⇒ nerfs de la base du crâne,
  ⇒ moëlle,
  ⇒ chiasma, etc …

  ⇒ nerfs de la base du crâne,



- Positionnement au mm près (idem stéréo)
- Vérifier la position à chaque séance:

  CBCT pour dosimétries à risque

Challenges techniques

- **Cibles mobiles:**

- Modification de la distribution des protons au cours de la séance d'irradiation,
- Diminution si traitement homogène (pas d'IMPT), ou faire repainting,
- Diminution si prise en compte des mouvements: évaluer les mouvements (scanner 4D), dessiner ITV,
- Limiter les mouvements: gating /compression abdominale,
- Beaucoup de publications établissent un « worst case scenario » pour évaluer l'impact des mouvements sur la dosimétrie

Etudes récentes rassurantes

Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis

Samir H Patel, Zhen Wang, William W Wong, Mohammad Hassan Murad, Courtney R Buckey, Khaled Mohammed, Fares Alahdab, Osama Altayar, Mohammed Nabhan, Steven E Schild, Robert L Foote

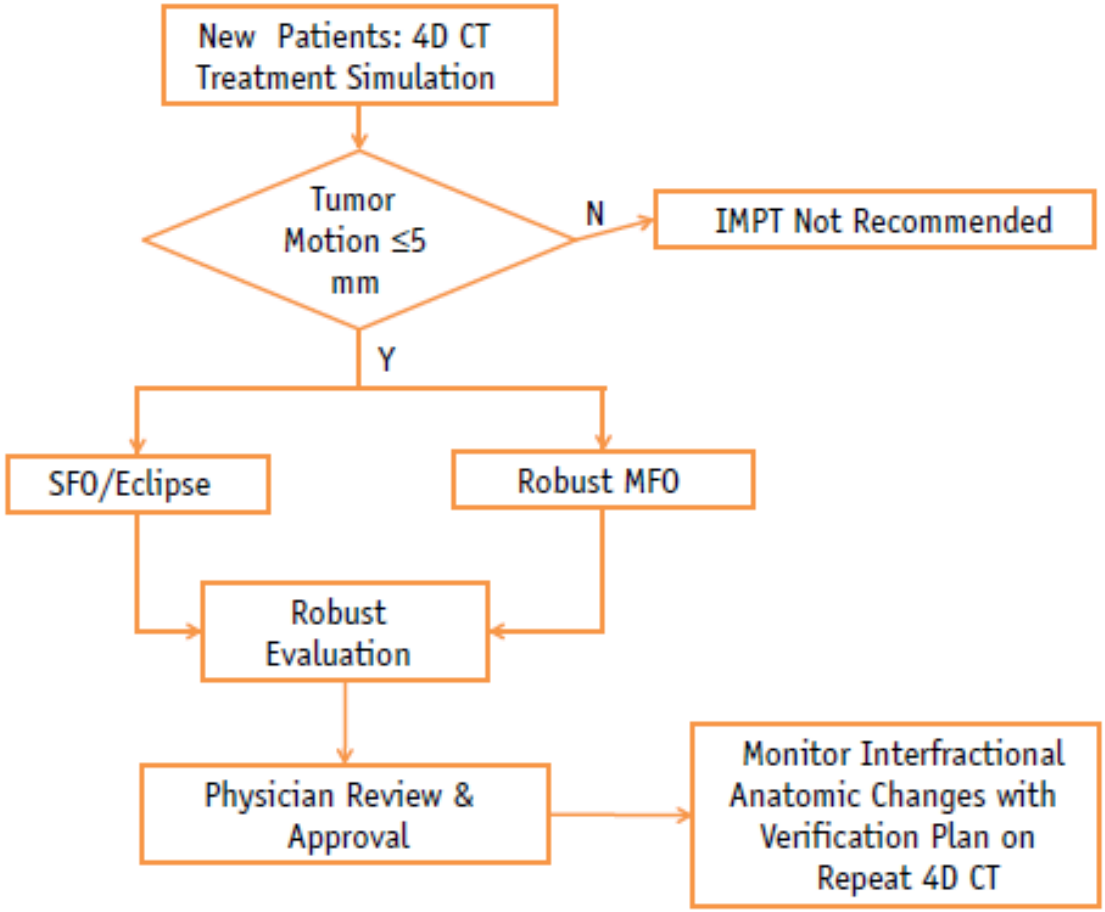
5-year disease-free survival						
PBT	1	36	0·72 (0·59–0·89)	--	1·44 (1·01–2·05)	0·045
IMRT	3	187	0·50 (0·38–0·67)	69·3%	--	--

Centre Antoine-Lacassagne
Centre de Lutte contre le Cancer

Clinical Implementation of Intensity Modulated Proton Therapy for Thoracic Malignancies

Joe Y. Chang, MD, PhD,* Heng Li, PhD,† X. Ronald Zhu, PhD,† Zhongxing Liao, MD,* Lina Zhao, MD,* Amy Liu, MS,† Yupeng Li, PhD,†,‡ Narayan Sahoo, PhD,† Falk Poenisch, PhD,† Daniel R. Gomez, MD,* Richard Wu, MS,† Michael Gillin, PhD,† and Xiaodong Zhang, PhD†

*Department of Radiation Oncology and †Department of Radiation Physics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas; and ‡Applied Research, Varian Medical Systems, Palo



Worst case scenario:

si variations >5% par rapport à la dose prévue, réoptimisation

Scanner 4D, pas de gating

MacDonald *et al. Radiation Oncology* 2013, **8**:71
http://www.ro-journal.com/content/8/1/71

RADIATION ONCOLOGY

RESEARCH **Open Access**

Proton radiotherapy for chest wall and regional lymphatic radiation; dose comparisons and treatment delivery

Shannon M MacDonald*, Rachel Jimenez, Peter Paetzold, Judith Adams, Jonathan Beatty, Thomas F DeLaney, Hanne Kooy, Alphonse G Taghian and Hsiao-Ming Lu

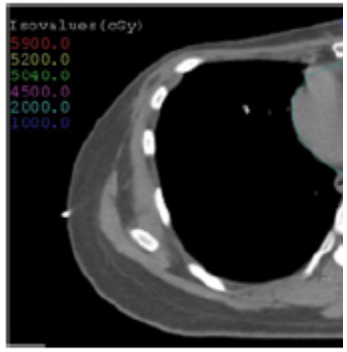
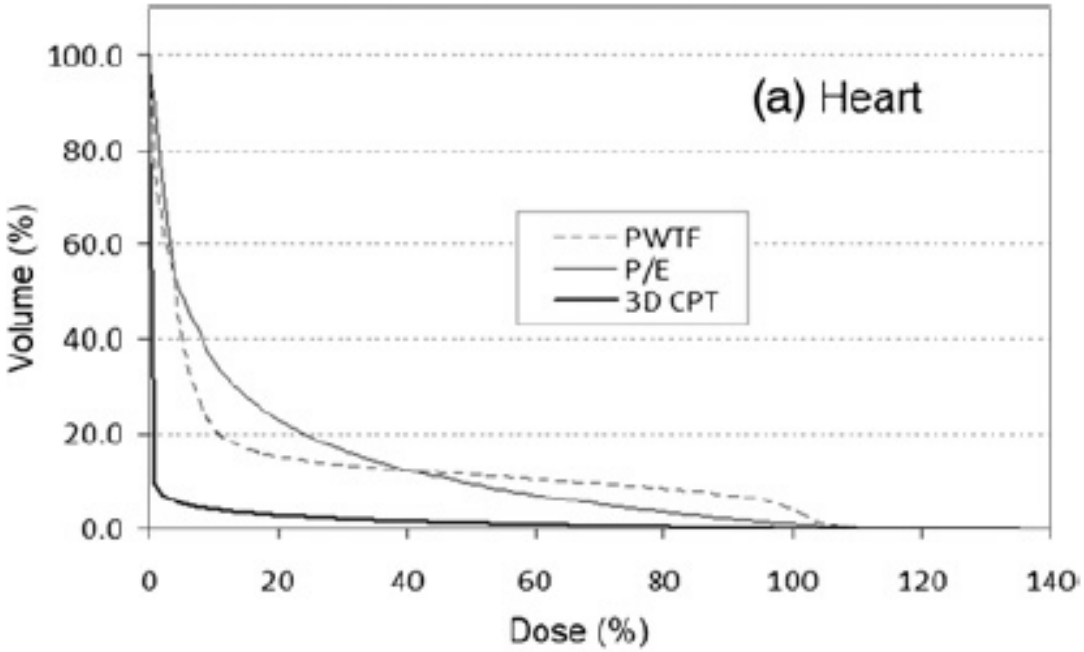
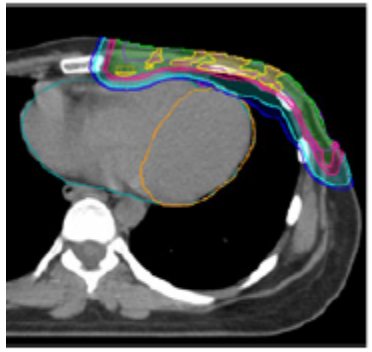


Figure 1 Axial images at … fields (middle), and protons (right).





Proton Therapy for Breast Cancer After Mastectomy: Early Outcomes of a Prospective Clinical Trial

Shannon M. MacDonald, MD,* Sagar A. Patel, BS,* Shea Hickey, BS,*

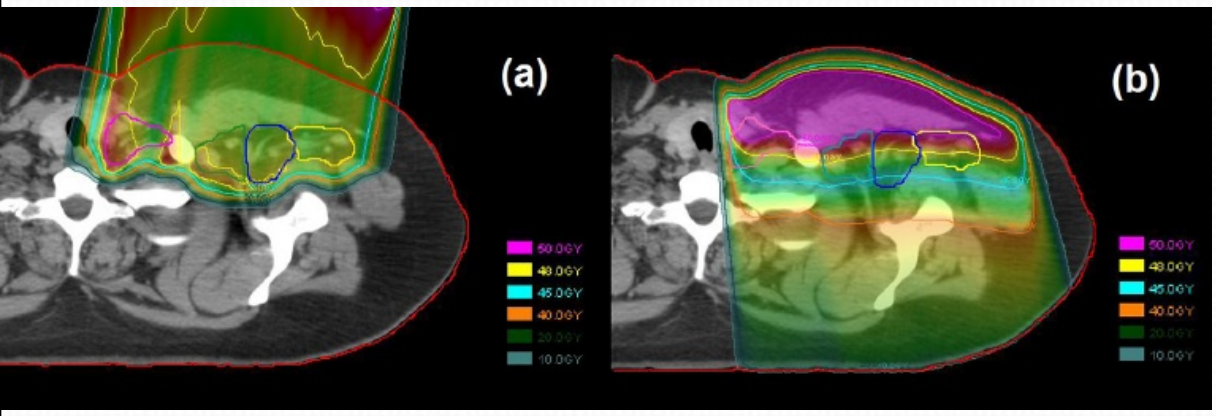
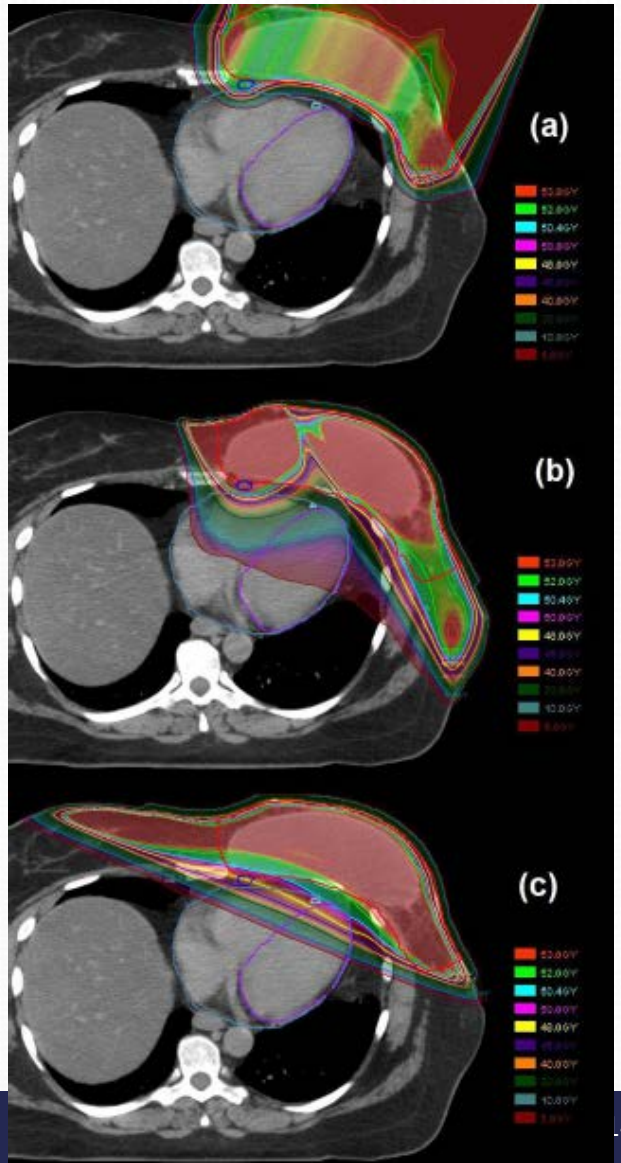


Figure 2 shows the average DVH for avoidance structures where these doses include the effect of the range uncertainty as explained earlier. In the left-sided RT group (11 patients), the average mean dose to heart was 0.44 Gy (range, 0.1-1.2 Gy), and the average mean volume of heart receiving 20 Gy (V_{20}) was 0.01% (range, 0%-2.4%). The average mean dose to the left ventricle (LV) was 0.09 Gy (range, 0-0.37 Gy), and the average mean V_{20} of the LV was 0.0004% (range, 0%-0.2%). In all 12 patients, the average mean dose to lung was 6 Gy (range, 2.4-10.1 Gy), and the average mean V_{20} of lung was 12.7% (range, 4.4%-22.1%).

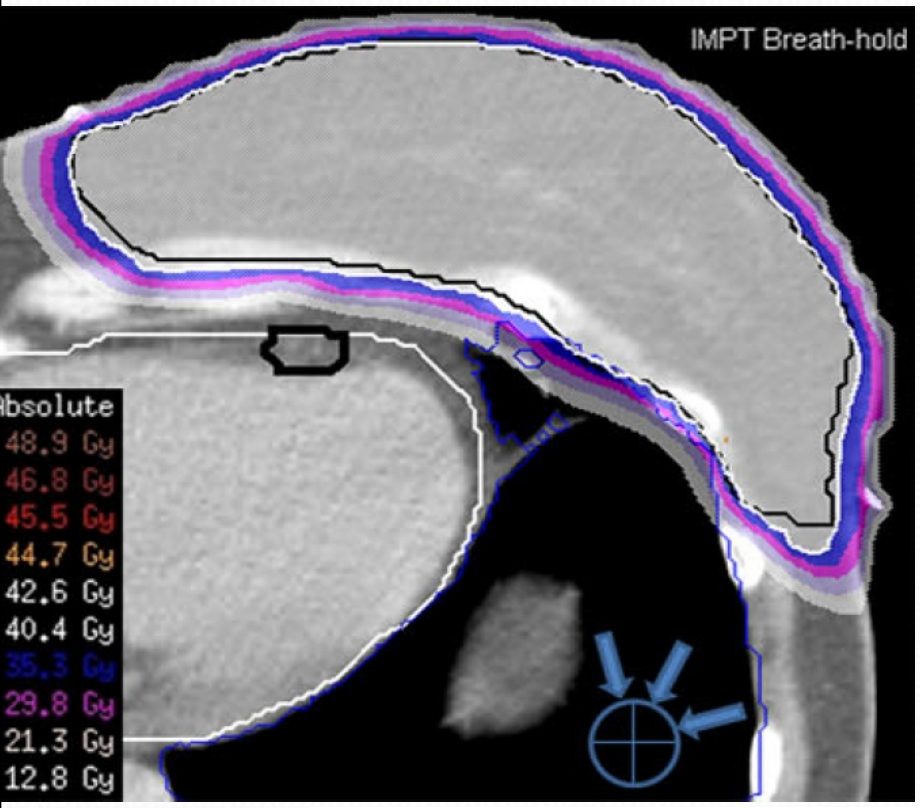


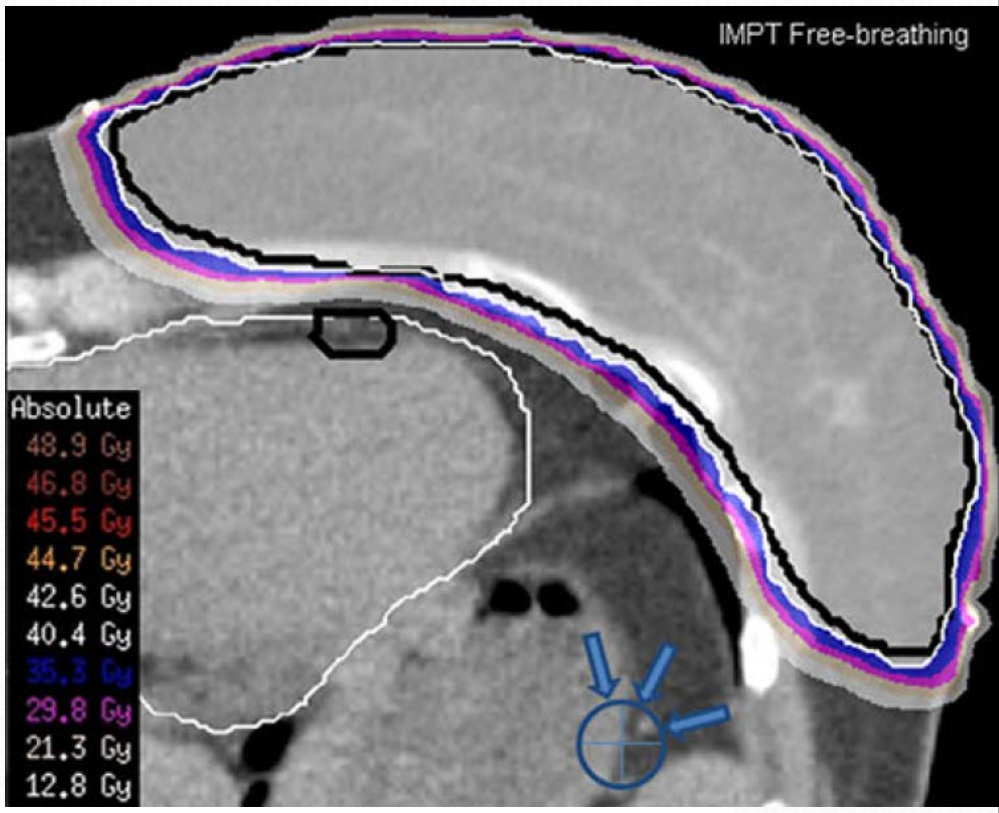
Breast Cancer Res Treat (2014) 148:33–39
DOI 10.1007/s10549-014-3149-6

Centre Antoine-Lacassagne
Centre de Lutte contre le Cancer

PRECLINICAL STUDY

Whole breast proton irradiation for maximal reduction of heart dose in breast cancer patients





Résultats quasi identiques: gating vs pas de gating

Conclusion

- **Phase de réflexion** avec sociétés savantes françaises
- **Pour faciliter les négociations CNAM** qui pourrait débuter sans cette première étape,

- **Essais cliniques des indications déjà validées ou très prochainement validée, ou essais avec peu d'effectif:**
- Phases II: cavum, méningiomes, liposarcomes rétropéritonéaux,
- Phase I œsophage, (phase I poumons ?),
- Registre pour trt hors essai: sein/Hodgkin, dose photon possible insuffisante (- 10% de la dose prévue par exemple),
- Privilégier hypofractionnement (diminution coûts ++++),

- **Challenges techniques:** scanner 4D, gating, repainting, replannification rapide, CBCT, worst case scenario, SFUD /MFO si possible