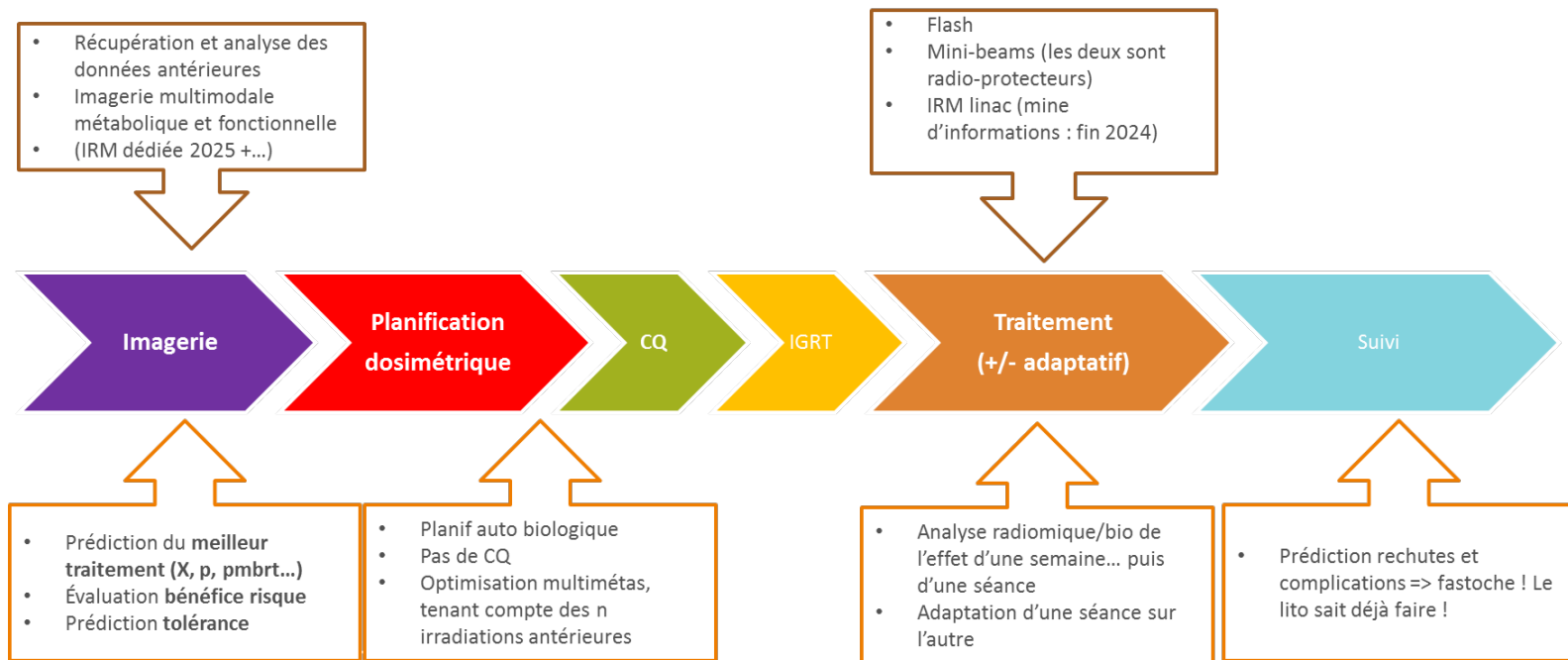


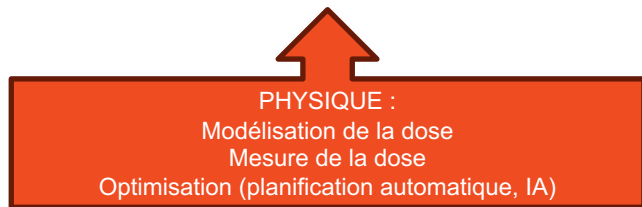
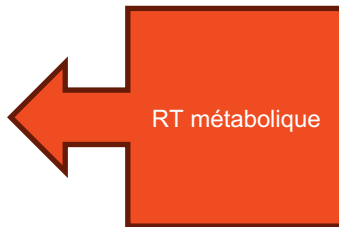
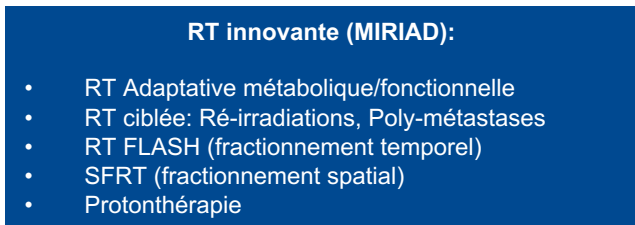
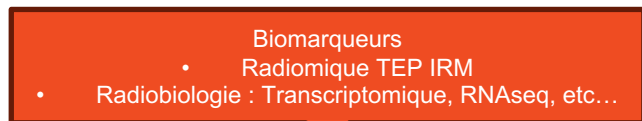


## Nouvelles techniques pour la radiothérapie

# Les axes de traitement de demain

- 1 tumeur -> oligo-métastatique -> polymétastatique
- 2023 (25% de réirradiations) -> 2030 (>50% ?) => comment protéger les tissus sains
- Toujours plus d'hypofractionnement





## New Team inside LITO

**MIRIAD**

**Molecular  
Imaging**

**Radiation**

**Innovative RT**

**Artificial Intelligence**

**Dose delivery**

# Objectifs

- Développer de nouvelles méthodes d'irradiation pour rendre plus efficaces les traitements de radiothérapie
- Déterminer de nouveaux prédicteurs de toxicité sur les tissus sains ou de rechute tumorale pour la radiothérapie conventionnelle
- Compréhension/modélisation des mécanismes biologiques sous irradiation
- Meilleure maîtrise des procédés de radiothérapie (dosimétrie, qualité)

# Axes proposés

---

- Axe 1 : RT adaptative métabolique (TEP) ou fonctionnelle (IRM)
- Axe 2 : Fractionnement temporel et spatial
- Axe 3 : Ré-irradiations : optimisation de la balance bénéfices/risques
- Axe 4 : Combinaisons : nanoparticules, RIV, immunothérapies

# Originalités

- Plateformes d'irradiation disponibles (photons, électrons, protons) versatile, utilisables par physiciens, radiobiologistes, cliniciens, équipements divers.
- Utilisation et combinaisons d'outils de calcul/modélisation à la fois pour les applications cliniques/précliniques.
- Equipement de RT clinique/préclinique moderne voire à l'avant-garde (IRM linac)

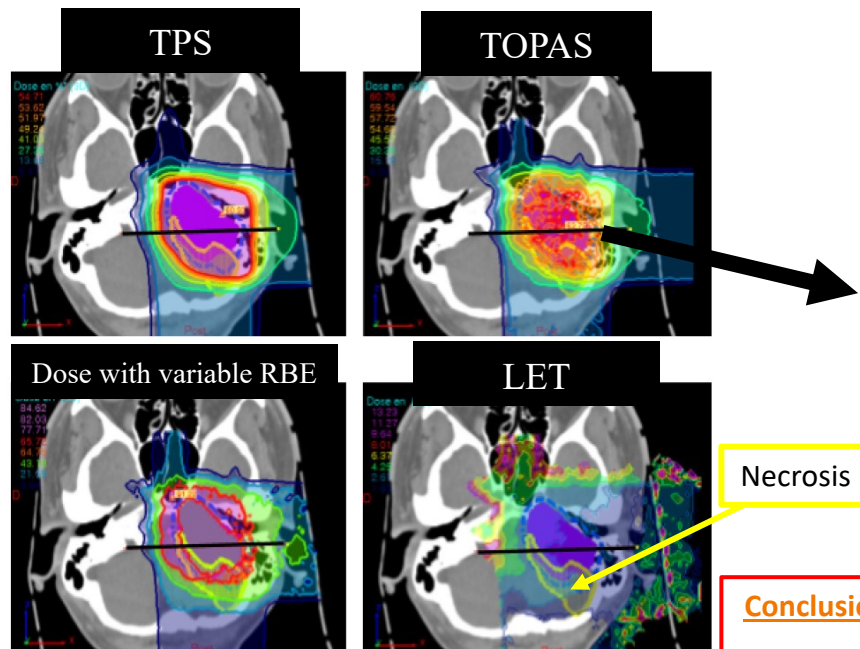
# Matériels et méthodes: quelques exemples

- Optimisation multi-échelles (spatio-temporelle) de la radiothérapie

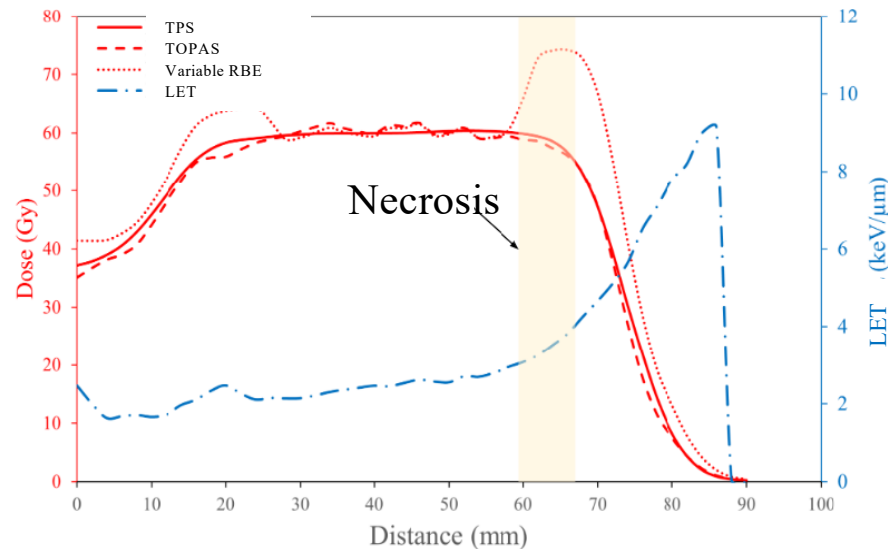
|                                              | <b>Spatial</b> optimisation<br>of the irradiation                                                                                                              | <b>Temporal</b> optimisation<br>of the irradiation                                                                                                           |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Simulation</b><br>(radiation modelling)   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dose calculation and optimization algorithms<ul style="list-style-type: none"><li>- Image analysis</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Bio-chemistry to be modelled (eg geant4-DNA)<ul style="list-style-type: none"><li>- 4D modelling</li></ul></li></ul> |
| <b>Measurements</b><br>(radiation dosimetry) | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dosimeters with high spatial resolution</li></ul>                                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dosimeters for ultra-high dose-rates<ul style="list-style-type: none"><li>- Radiobiology</li></ul></li></ul>         |
| <b>Production</b><br>(particle acceleration) | <ul style="list-style-type: none"><li>- Beamlines with improved parameters (minibeams, IRM linac)</li></ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>- News treatment systems with (ultra)-high dose-rates (protons, electrons, VMAT)</li></ul>                             |

# Illustration n°1 : Radiation-induced toxicities par Anthony

**Goal:** Retrospective studies for clinical patient treatments using Monte Carlo simulations to calculate biological quantities such as LET and variable RBE which could explain the onset on radiation-induced toxicities (necrosis) following proton therapy treatments



Top: Dose distributions from TPS and TOPAS (Monte Carlo)  
Bottom: Distributions of dose with variable RBE and LET



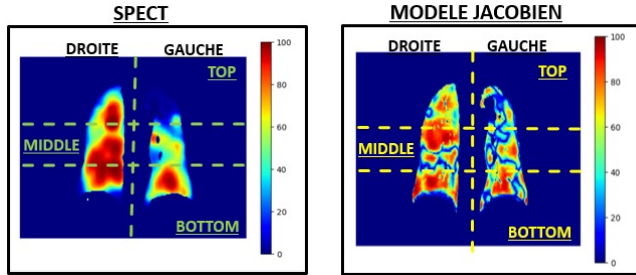
Profiles of dose from TPS, TOPAS, dose with variable RBE and LET

**Conclusion:** Dose with variable RBE as well as LET distribution increase within the necrosis → probably one of the many factors playing a role

**Future perspective:** Perform radiomics analysis on pre- and follow-up MRI images to highlight potential signs triggering the onset of radiation-induced toxicities

# Illustration n°2 : IGRT for lung cancer par Emilie/Romaric

FUNCTIONAL LUNG AVOIDANCE image GUIDED RADIOTHERAPY for Lung cancer WITH 4DCT

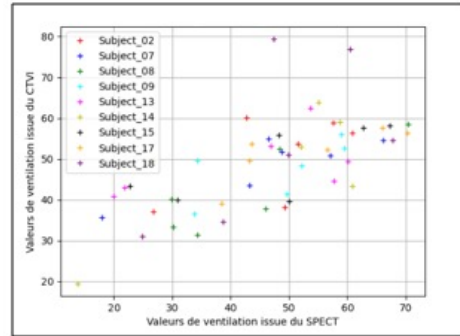


Génération de CTVI à partir des phases inspi/expir

*The VAMPIRE challenge: A multi-institutional validation study of CT ventilation imaging. J.Kipritidis*

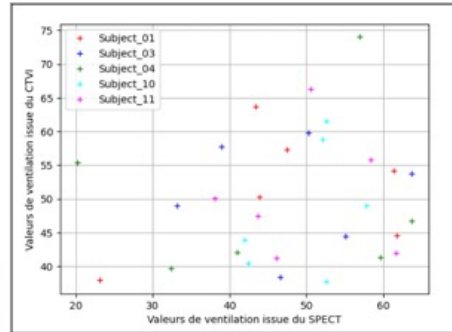
Corrélation « aléatoire » en fonction des patients

Modèle  
Jacobien

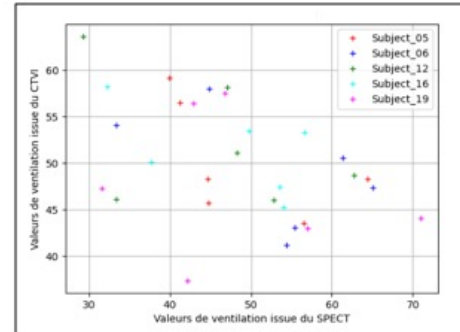


Corrélation moyenne

**0.72**



**0.18**

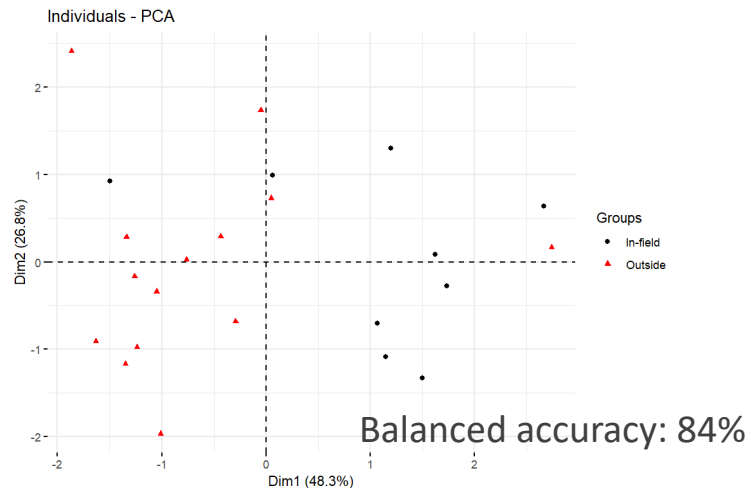


**-0.48**

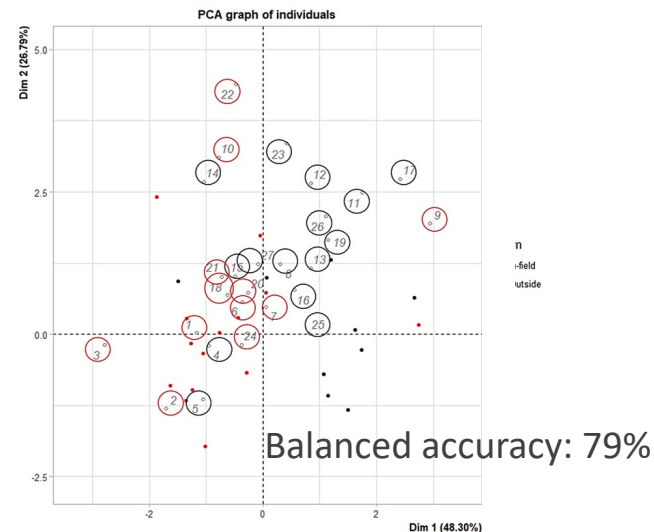
# Illustration n°3 : Relapse prediction after re-irradiation par Arnaud

**Prediction** of relapse location after re-irradiation of H&N cancer patients from FDG PET/CT scans

Original model designed on a cohort from Paris



Patients from Boston are well classified using exactly the same model

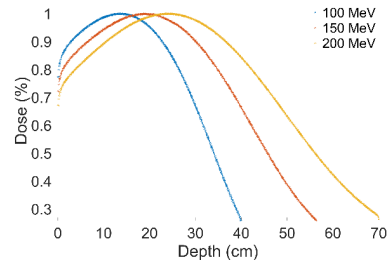


*Beddok et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2023*

*Beddok et al, submitted*

# Illustration n°4 : VHEE Radiotherapy par Maria-Grazia

**Objective:** Study the feasibility of **Very High-Energy Electrons (VHEE)** irradiations to highlight the specificities and the clinical interest of an ultra-high dose rate irradiation (FLASH) by VHEE.

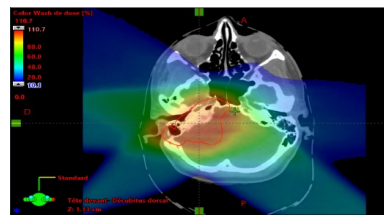


**Ultra-high dose  
rate irradiations**

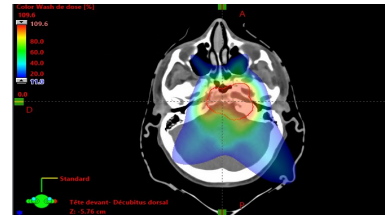
Dose Rate > 40Gy/s

Irradiation Time < 100ms

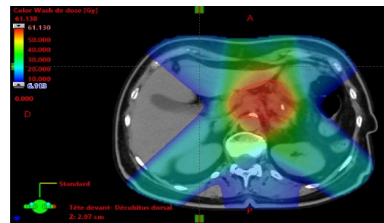
**Brain adolescent**



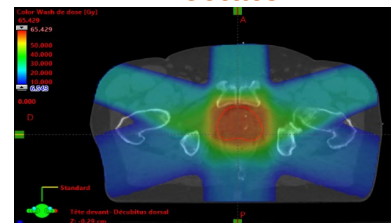
**Brain adult**



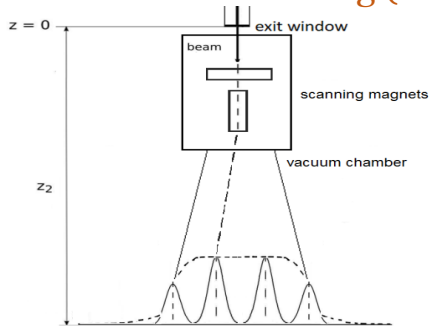
**Pancreas**



**Prostate**

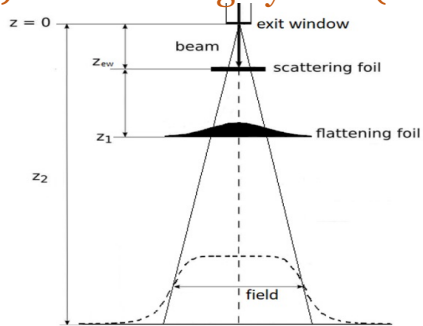


**Pencil Beam Scanning (PBS)**



Energy : 50-200 MeV

**Scattering System (SS)**

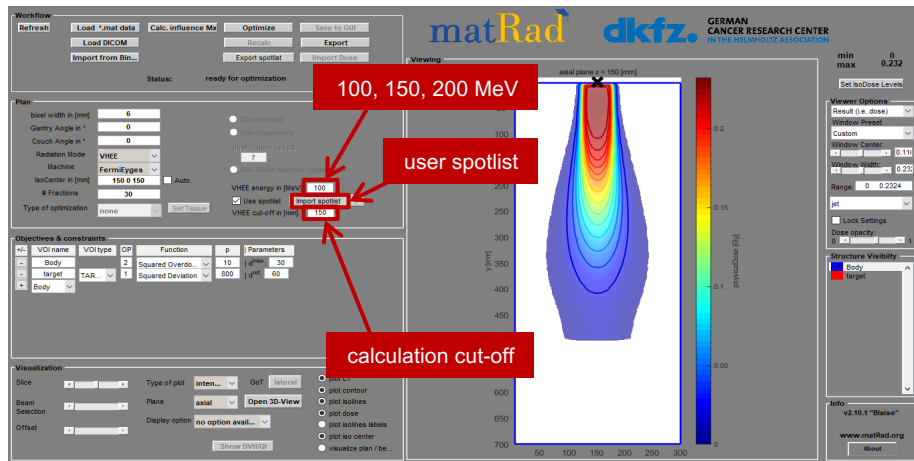


Energy : 100 and 150 MeV

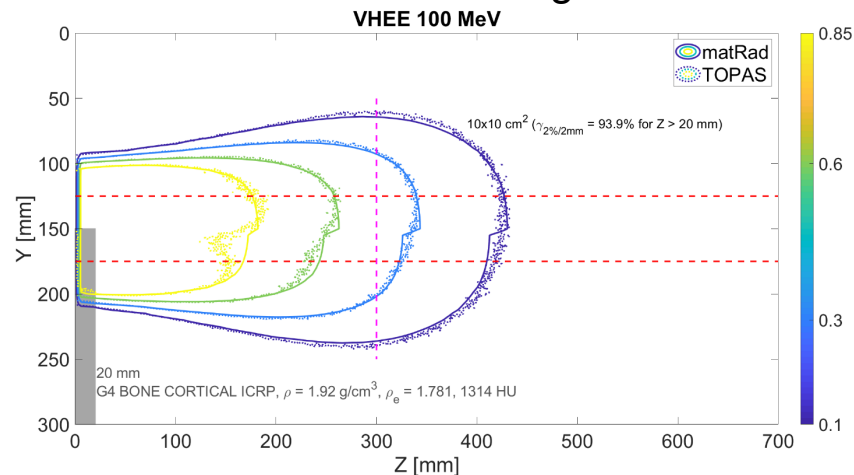
**Conclusion:** VHEEs are confirmed as a promising technique for translating FLASH irradiation into the clinic. The feasibility of both SS and PSB VHEE-FLASH treatment plans was demonstrated in four clinical cases.

# Illustration n°5 : VHEE dans matRad TPS par Mateusz

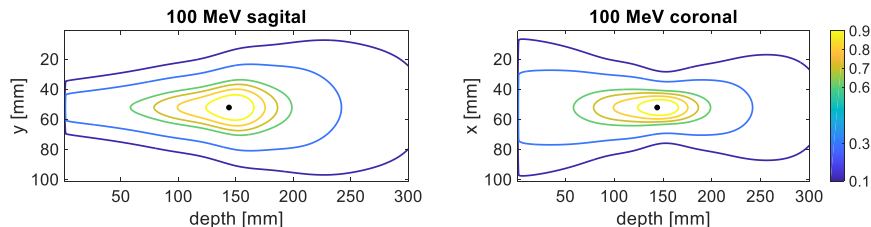
## ✓ Implémentation de VHEE à matRad



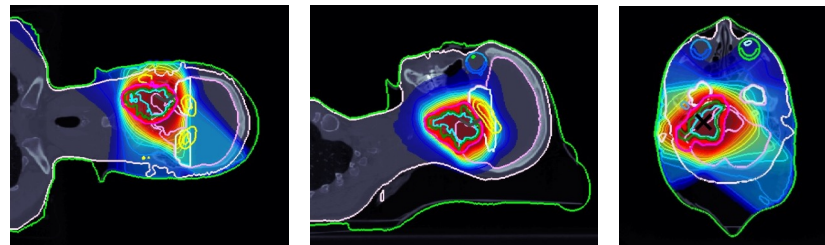
## ✓ Vérifié dans l'eau + hétérogénéités



## ✓ Implémenté pour des faisceaux focalisés



## ✓ Testé dans les patients



# Illustration n°6 : FLASH modelling and optimisation par Flavia

**Objective:** Define a physically-motivated PBS dose rate.

## Physicochemical model of reaction kinetics [2]

Input

Dose rate(t), initial O<sub>2</sub> conc.  
dD/dt (t), [O<sub>2</sub>](t=0)

Model

9 Differential Equations

d[eaq-]/dt = ...  
d[O<sub>2</sub>]/dt = ...  
d([ROO])/dt = ...  
...

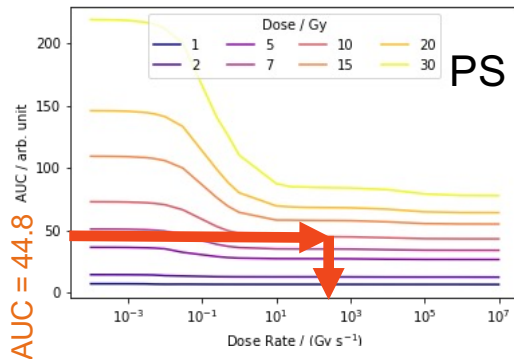
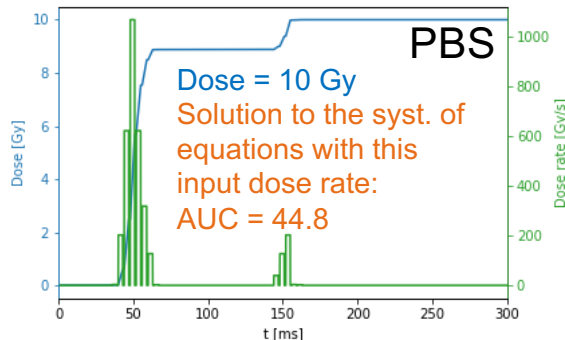
Output

Peroxyl radical conc. (t)  
[ROO](t)

**Model of damage:** Area under the curve (AUC) of [ROO](t)

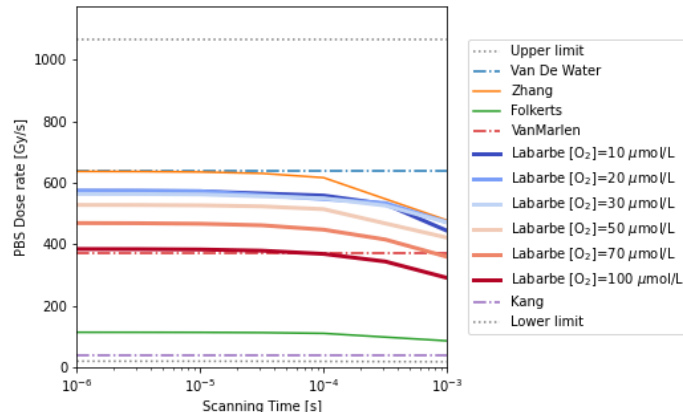
$$AUC_{ROO} = \int_0^{T_{sim}} [ROO](t) \cdot dt$$

Calculation of the isoeffective dose rate:



Isoeffective dose rate = 421 Gy/s

Comparison to other dose rate definitions, varying scanning time and initial O<sub>2</sub> conc.:



## Conclusions:

- The **scanning time is relevant** in the definition of PBS dose rate, specially for longer scanning times.
- Decreasing the **scanning time below 0.1ms does not increase dose rate significantly.**
- A **more hypoxic** condition implies a **larger isoeffective dose rate**. The oxygen effect is larger than that of the scanning time.

# Autres illustrations



- Prédiction de la non-réponse à la radiothérapie stéréotaxique à partir de la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 chez les patients porteurs de cancer de prostate oligométastatique
- Essai clinique et développements des techniques de protonthérapie par mini-faisceaux (**pMBRT**) (Marcin)
- **Dosimétrie pour les ultra-hauts débits de dose (FLASH)**: scintillateurs et SiPM, spectrométrie RPE, calorimétrie, diamants (Ludovic)
- Développement d'une machine **FLASH-VHEE** (Kateryna)
- **Optimisation automatique** des plans de traitement du sein (Jérémi)
- Prédiction de la **radiosensibilité intrinsèque** (Pierre)
- **Méningiomes** de haut grade / Tep-Choline, radiomique des **chordomes**, exploitation des données du PHRC Protonchordes (Hamid)

# Perspectives envisagées sur lesquelles cogiter

- Nouveaux modèles de calcul et d'optimisation (LBTE, MC, 4D, etc)
- Radiobiologie et évolution des modèles (fractionnement, réirradiation)
- Radiomics/dosiomics pour une meilleure prescription/réponse à la RT

# Ce qui n'est pas prévu

- Contourage et planification automatique => marché industriel déjà établi et en pleine évolution
- Modèles de calcul conventionnels pour logiciels commerciaux (mais nécessité que nous continuions à développer des modèles avancés qui seront la référence pour FLASH, minibeam, dosimétrie...)
- L'adaptatif morphologique « simple » : déjà fait ! l'objectif est de prédire l'évolution avant le changement morphologique