

Technique Flash



Dr Frédéric Miéville
physicien médical SSRPM

HESAV – Bsc-S4
25.03.2020

Frédéric Miéville, PhD | Service de radio-oncologie | 25.03.2020 | 1

Objectifs

- Connaître les principes physiques de base de la technique Flash
- Connaître les avantages et limitations de ce système
- A quoi faut-il faire attention ?
- Futur de cette technique



Frédéric Miéville, PhD | Service de radio-oncologie | 25.03.2020 | 2

Plan du cours

- Historique de cette technique
- Rappels de radiobiologie
- Qu'est-ce qu'est l'effet Flash ?
- Caractéristiques principales d'une machine Flash
- Avantages et limitations
- Améliorations possibles
- Futur de cette technologie



Rappel : historique de la RT Flash

- **8 novembre 1895**: Découverte des rayons X par Wilhelm Conrad Röntgen
- **A partir de 1950**: Développement d'accélérateurs compacts de hautes énergies → 25 MeV (Siemens, Varian, Elekta, etc.).
- 1959-1966 : Début de l'effet Flash...
- 1971 : Faisceau d'électrons à haut débit produit l'hypoxie* des cellules
- **2014** : 1^{ère} comparaison entre l'effet Flash vs la radiothérapie standard sur des souris
- **2019**

40 ans

First in Human

Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy

Jean Bourhis ^{a, b, c, d, e}, Wendy Jeanneret Sozzi ^a, Patrik Gonçalves Jorge ^{a, b, c}, Olivier Gaide ^d, Claude Bailat ^e, Frédéric Duclos ^a, David Patin ^a, Mahmut Ozsahin ^a, François Bochud ^e, Jean-François Germond ^e, Raphaël Moeckli ^{e, f, 1}, Marie-Catherine Vozenin ^{a, b, 1}

^a Department of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland
^b Radiation Oncology Laboratory, Department of Radiation Oncology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland
^c Institute of Radiation Physics, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland
^d Department of Dermatology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Switzerland

Received 1 April 2019, Revised 12 June 2019, Accepted 14 June 2019, Available online 11 July 2019.

*L'hypoxie est une inadéquation entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports



Notions brèves de radiobiologie

- La radiothérapie exploite le **fait empirique** que les tissus sains peuvent **recupérer** plus rapidement/mieux que les tumeurs
- Pas de différence de radiosensibilité mais de **recupération**

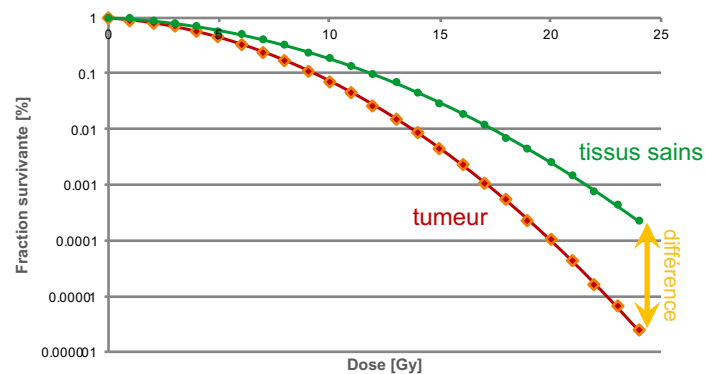
$$t_{\text{recupération tissus sains}} < t_{\text{recupération tumeurs}}$$

- Pourquoi ? Le système de réparation de l'ADN des cellules tumorales est **déficient** par rapport aux cellules normales (réparation des lésions sub-léthales moins efficace et ces cellules se divisent également anarchiquement et sans régulation)
- La tumeur contient plusieurs types de cellules
 - Cellules **différenciées** : ne se reproduisent plus
 - Cellules **clonogènes** : capacité de reproduction (prolifération)
- Les cellules **clonogènes** sont la cible de la radiothérapie
- Une cellule clonogène est considérée comme morte **si elle a perdu sa capacité de reproduction (prolifération) !**



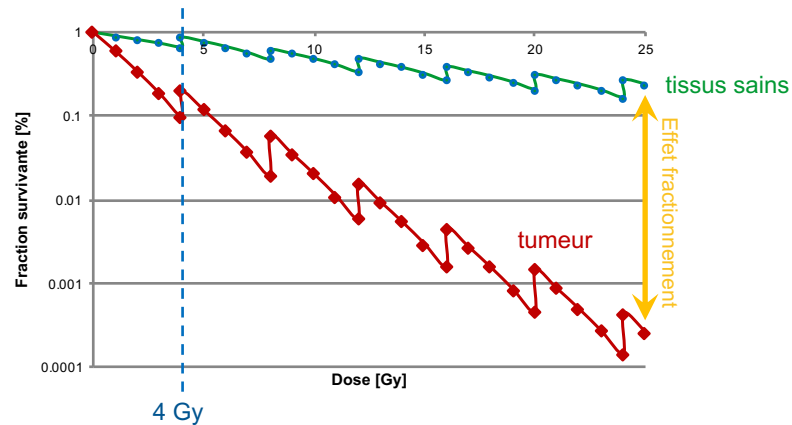
Notions brèves de radiobiologie

- Cet effet différentiel peut être amplifié par divers facteurs dont :
 - Le **fractionnement** de la dose totale
 - Avec **2 Gy/fractions** ont a de bons résultats, c'est le **standard** !
- Courbe de survies cellulaires (cellules de mammifères), **une seule fraction**



Notions brèves de radiobiologie

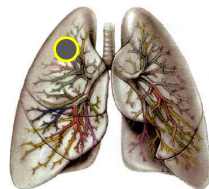
- Courbe de survies cellulaires (cellules de mammifères), **dose multifractionnée**
- Exemple : 4 Gy/fraction



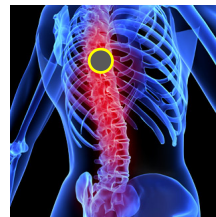
Notions brèves de radiobiologie

- Bien que l'effet du fractionnement soit le plus connu et le plus significatif, les cellules sont également sensibles à d'autres facteurs :
 - L'effet de l'**oxygène**
 - Du **type** de rayonnement (transfert d'énergie linéique)
 - Combinaison avec **d'autres modalités** de traitement (chimiothérapie)
 - L'effet du **volume** (tolérance structurelle)

Architecture parallèle



Architecture sérielle

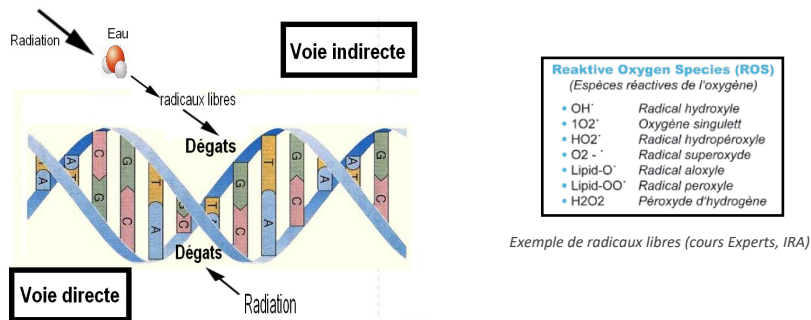


- Et l'effet du **débit de dose** ?



Lien entre radiation et dommage à l'ADN

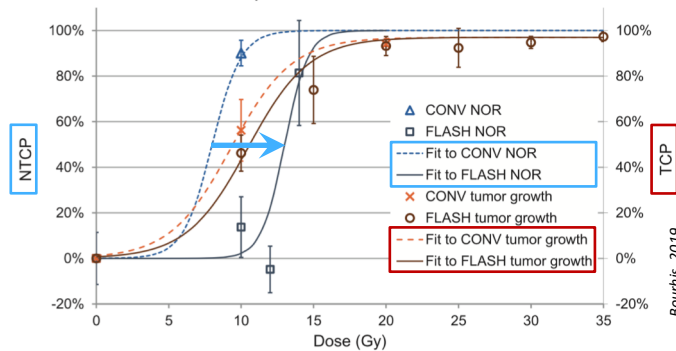
- **Rappel** : l'ADN peut être endommagé par l'effet direct ou indirect des radiations ionisantes
 - Direct** : la radiation apporte de l'énergie qui casse les brins d'ADN
 - Indirect** : la radiation ionise des **radicaux libres** qui ont la particularité de réagir fortement avec les molécules d'ADN (production de lésions ou modifications de l'ADN)



Qu'est-ce que l'effet Flash ?

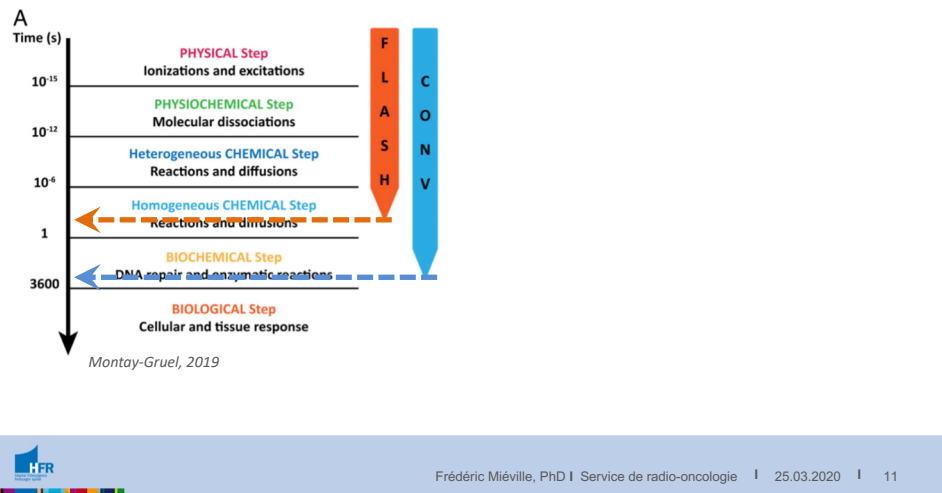
- L'Effet Flash est un effet qui permet une **meilleure protection des tissus sains** (comparé à la radiothérapie conventionnelle, 2Gy/fraction) lorsque la dose est délivrée dans un **temps extrêmement court**
- Il faut que le débit de dose soit **typiquement de 40 Gy/s** (0.01 Gy/s pour la radiothérapie conventionnelle) pour avoir l'effet Flash

Dose-response curves in brain and GBM



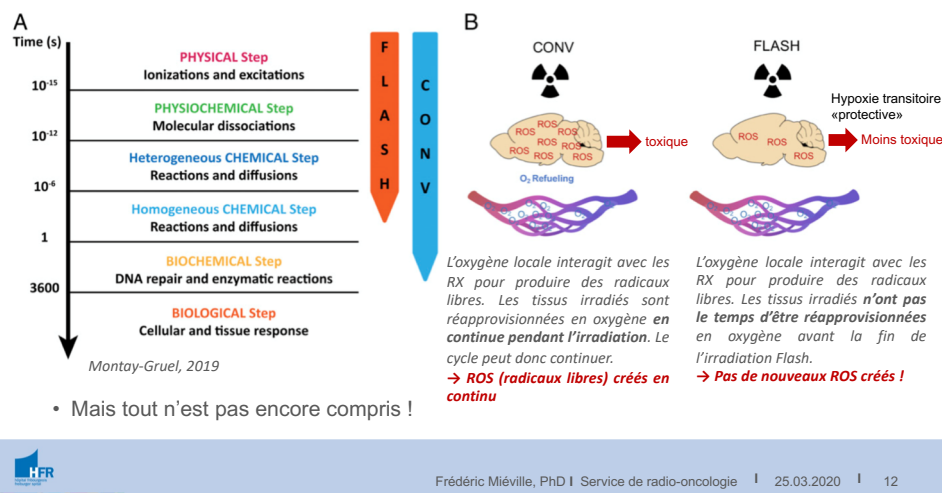
Pourquoi une meilleure protection des tissus sains ?

- «**Théorie Flash**» : L'irradiation Flash produit une **déplétion rapide de l'oxygène locale** qui n'a pas le temps de revenir à la tumeur avant la fin de l'irradiation. Les radicaux libres produits sont donc beaucoup **moins nombreux** que pour une irradiation qui dure plusieurs secondes.



Pourquoi une meilleure protection des tissus sains ?

- «**Théorie Flash**» : L'irradiation Flash produit une **déplétion rapide de l'oxygène locale** qui n'a pas le temps de revenir à la tumeur avant la fin de l'irradiation. Les radicaux libres produits sont donc beaucoup **moins nombreux** que pour une irradiation qui dure plusieurs secondes



- Mais tout n'est pas encore compris !

La technologie Flash : CHUV

- Pour avoir l'effet Flash, il faut un **débit de dose énorme** (300x un débit conventionnel)
- Avantage de l'effet Flash, **meilleure protection des OARs**. A isoeffet sur les OARs, on peut donc **donner plus de dose** à la tumeur !
- Il faut que la cible du linac puisse absorber un tel débit de dose...
- Impossible d'avoir des parties qui bougent mécaniquement (MLC, etc.)



6MeV LINAC de la firme Oriatron 6e (eRT6; PMBALcen)

- Débit de dose : 0.1 Gy/s à 1000 Gy/s
- La dose déposée par chaque pulse d'électrons : 0.01 Gy à 10 Gy
- Largeur de pulse : 1.8 μ s
- Exemple : On veut donner 10 Gy avec une pulse d'électrons qui dépose 10 Gy. \rightarrow Le temps de traitement est de **1.8 μ s** ($\sim 10^{-6}$ s) !
- Attention à la **mesure de la dose** !



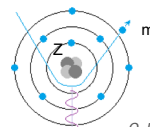
La technologie Flash : CHUV

- Pour avoir l'effet Flash, il faut un **débit de dose énorme** (300x un débit conventionnel)
- Avantage de l'effet Flash, **meilleure protection des OARs**. A isoeffet sur les OARs, on peut donc **donner plus de dose** à la tumeur !
- Il faut que la cible du linac puisse absorber un tel débit de dose...
- Impossible d'avoir des parties qui bougent mécaniquement (MLC, etc.)



6MeV LINAC de la firme Oriatron 6e (eRT6; PMBALcen)

- Question : Pourquoi actuellement, cette machine ne produit qu'un faisceau d'électron ?
- Réponse : Les photons sont produits par Bremstrahlung. Le rendement dépend de $\sim Z^2/m^2$ ($\sim 1\%$ avec tungstène, $Z = 74$)

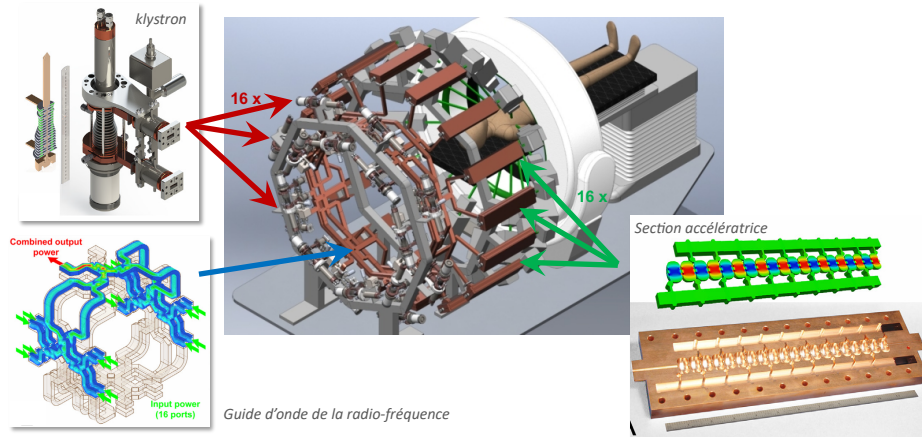


O. Pisaturo, 2019



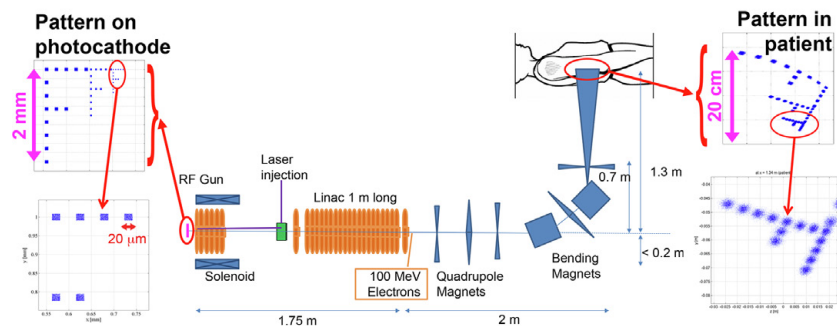
La technologie Flash : Prototype Stanford

- Prototype de machine développée à Stanford
- Stanford a créé une nouvelle machine en partant de zéro !
- Plusieurs composants ont dû être redesignés



La technologie Flash : Prototype Stanford

- Nouveau système de photocathode
- La source d'électron est produite en projetant une image sur une photocathode



- Système très différent d'un Linac classique !
- Permet de faire de l'IMRT en Flash thérapie



Premier patient Flash traité au CHUV

1^{er} patient traité en Flash

- Première mondiale
- Patient de 75 ans
- Lymphome cutané diagnostiqué en 1999
- Déjà traité 110 fois (20 Gy à chaque fois)
- **Effets précoces** de haut grade à la peau

Irradiation Flash

- 15 Gy en 90 ms
- **Grade 1** à la peau
- Réponse de la tumeur plus rapide que traitement standard
- Réaction inflammatoire plus forte avec le Flash (pour ce patient) pas bien comprise



1a : Day 0



1b : 3 weeks



1c : 5 months

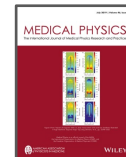
Bourhis, 2019



Futur de cette technologie?

POINT/COUNTERPOINT

Suggestions for topics suitable for these Point/Counterpoint debates should be addressed to Habib Zaidi, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland: habib.zaidi@hcuge.ch; Jing Cai, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong: jing.cai@polyu.edu.hk; and/or Gerald White, Colorado Associates in Medical Physics: gerald.white@mindspring.com. Persons participating in Point/Counterpoint discussions are selected for their knowledge and communicative skill. Their positions for or against a proposition may or may not reflect their personal opinions or the positions of their employers.



FLASH radiotherapy: Newsflash or flash in the pan?

Peter G. Maxim, Ph.D.
Department of Radiation Oncology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis IN 46202, USA
(Tel: 317-944-1185; E-mail: pmaxim@iu.edu)

Paul Keall, Ph.D.
ACRF Image X Institute, University of Sydney, Camperdown, NSW 2006, Australia
(Tel: 61-2-8627-1159; E-mail: paul.keall@sydney.edu.au)

Jing Cai, Ph.D., Moderator

(Received 17 June 2019; accepted for publication 22 June 2019; published 29 August 2019)

[<https://doi.org/10.1002/mp.13685>]

- Actuellement, il y a ceux qui y croit et ceux qui n'y croit pas !
- Pas (encore) d'étude clinique sur un grand nombre de patients
- Le futur de cette technologie est très difficile à prédire !



Résumé

- L'effet de l'irradiation Flash date des années 70s
- L'irradiation Flash est une technique d'irradiation qui est caractérisée par un **débit extrêmement élevé** (typiquement 40Gy/s soit 300x un Linac standard)
- L'irradiation Flash permet une **meilleure protection des tissus sains** pour une même dose à la tumeur
- Le phénomène en jeu est une **déplétion rapide de l'oxygène locale** autour de la tumeur se qui empêche la création de nouveau radicaux libres pendant l'irradiation (hypoxie transitoire)
- L'irradiation Flash permet de **geler le mouvement** de la tumeur
- L'irradiation Flash pose des **problèmes dosimétriques** importants
- Manque de **validations cliniques**
- Actuellement, cette technique est au **stade de recherche** et beaucoup de problèmes techniques doivent encore être résolus



Bibliographie

- *Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation.* Hornsey, 1966
- *Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin.* Field, 1974
- *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice,* Favaudon, 2014
- *X-rays can trigger the FLASH effect: ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice.* Vozenin, 2018
- *Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species,* Montay-Gruel, 2019
- *Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how?,* J. Bourhis, 2019
- *Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy,* J. Bourhis, 2019
- *PHASER: A platform for clinical translation of FLASH cancer radiotherapy,* Maxim, 2019

