

Innovation en radiothérapie en 2019

Ingrid Masson¹, Marie Dutreix^{2,3}, Stéphane Supiot^{1,4}

¹ Département de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

²Institut Curie, Université PSL, CNRS, INSERM, UMR 3347

³Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, F-91405, Orsay, France

⁴Centre de Recherche en Cancéro-Immunologie Nantes/Angers (CRCINA, UMR 892 INSERM), Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes, Nantes CEDEX 1, France

Auteur correspondant : Stéphane Supiot

Département de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest René-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France

Mail : Stephane.Supiot@ico.unicancer.fr

Tel : +33 240679913

Conseils d'intérêt : aucun

Financement : aucun

Résumé :

La radiothérapie de demain sera hypofractionnée, personnalisée en fonction de signatures génomiques et radiomiques de radiosensibilité/radiorésistance, combinée à des traitements systémiques modifiant l'immunité ou les mécanismes de réparation de l'ADN.

La proportion de traitements par protonthérapie et ions carbone devrait augmenter, liée en partie à l'augmentation des cas de ré-irradiations. Les progrès en imagerie et en intelligence artificielle apporteront une précision accrue dans le traitement de la tumeur et la protection des organes à risque, de la planification à l'irradiation.

Enfin une surveillance accrue devra être mise en place pour dépister les séquelles tardives de la radiothérapie chez les patients longs survivants.

Abstract

Introduction

Les progrès majeurs en radiothérapie ces 10 dernières années ont été portés par l'innovation technologique telle que la modulation d'intensité et le guidage par l'image, permettant une radiothérapie toujours plus précise. L'hypofractionnement est devenu un standard dans certaines localisations et la radiothérapie stéréotaxique a modifié la prise en charge des patients oligométastatiques, a fortiori en combinaison avec l'immunothérapie. Ces innovations technologiques se poursuivent à travers l'apport de plus en plus important des domaines reliés à la radiothérapie comme la biologie, l'imagerie et l'intelligence artificielle. Ces innovations proposent des réponses à 4 grandes questions en radiothérapie : Comment mieux cibler la tumeur ? Comment augmenter l'efficacité anti tumorale ? Comment mieux protéger les organes à risque pour prévenir la toxicité tardive ? Et enfin, comment mieux prédire la réponse au traitement pour développer une radiothérapie personnalisée ? (Figure 1)

1. Mieux cibler la tumeur

a. De la planification à l'irradiation

Le TEP-Linac et l'IRM Linac sont des accélérateurs linéaires couplés à un système d'imagerie de type TEP et IRM respectivement. Ils offrent des nouvelles possibilités de guidage par l'image pour mieux cibler la tumeur à toutes les étapes du traitement. L'IRM-Linac offre un meilleur contraste pour les tissus mous que l'imagerie par rayons X (1), elle permet le suivi du mouvement inter- et intra-fraction du volume cible prévisionnel (PTV) et des organes à risque, et ce même de manière continue, puisque l'IRM ne produit pas de radiations ionisantes. Elle offre aussi la perspective de biomarqueurs d'imagerie permettant le suivi en temps réel de la réponse à l'irradiation via des séquences fonctionnelles, comme la diffusion ou des séquences dynamiques de perfusion (2). De nombreux défis technologiques restent cependant à résoudre, liés à l'interaction magnétique entre les 2 systèmes : interférence entre les ondes radiofréquences du Linac et le signal récupéré par l'IRM, impact du champ magnétique de l'IRM sur le faisceau de l'accélérateur linéaire, sur le calcul de la distribution de dose et sur les mesures par chambres d'ionisation (1,3,4). Il existe pour le moment peu de publications de patients traités par IRM-Linac et il s'agit essentiellement de preuves de concept cliniques (5). Quant au TEP-Linac, il est moins avancé dans son développement que l'IRM-Linac et n'est toujours pas commercialisé pour le moment. Il repose néanmoins sur une technologie plus simple, bien détaillée dans l'article de Ferrer et al (1).

b. Radiothérapie adaptative

La radiothérapie adaptative consiste à suivre quotidiennement les variations anatomiques par rapport au traitement planifié et les intégrer afin de recalculer le plan de traitement en cours de traitement (6). L'implémentation clinique de la radiothérapie adaptative nécessitera des outils validés pour la segmentation automatique, le recalage déformable, le calcul de la dose délivrée de manière journalière et le cumul de dose (7).

Les nouvelles machines de radiothérapie hybrides TEP ou IRM ouvrent la voie à la radiothérapie adaptative. L'IRM-Linac est tout particulièrement adaptée à la replanification *on-line* (avec le patient sur la table de traitement) (5), car elle permet des recalages déformables précis et reproductibles du fait de son excellent contraste tissulaire (8). Le TEP-Linac peut permettre une adaptation du traitement de type *off-line*, en modulant la dose de radiothérapie à l'hétérogénéité de fixation du radiotracer dans la tumeur, reflet de l'hétérogénéité tumorale. Cela serait tout particulièrement envisageable avec les radiotraceurs de l'hypoxie pour cibler les volumes de radioresistance (9). Ces résultats confirment le rôle majeur de l'hypoxie dans la rediorésistance. Un monitoring de l'hypoxie par TEP MISO permettrait de faire du dose painting, c'est-à-dire de majorer la dose aux volumes hypoxiques (10,11).

Les segmentations automatiques actuelles reposent en majorité sur des multi-atlas (12,13). La segmentation d'une nouvelle image repose dans ce cas sur un recalage déformable trouvant la transformation optimale entre une banque de données de contours d'anciens patients (atlas) et la nouvelle image pour représenter le contour de l'atlas sur la nouvelle image. L'intelligence artificielle et notamment le *deep learning* ont permis des avancées intéressantes sur la segmentation automatique (14). Les réseaux de neurones convolutifs sont capables d'apprendre par eux-mêmes et permettent une meilleure prédiction des données non visibles. Ces algorithmes semblent très prometteurs mais nécessitent en données d'entrée une base de données importante, avec une grande variabilité de l'anatomie des patients, et de qualité, en termes de segmentations et d'images (15).

2. Mieux agir sur la tumeur

a. Combinaison de la radiothérapie et du traitement systémique

La réponse cellulaire aux dommages de l'ADN induits par l'irradiation implique l'activation coordonnée des points de contrôle et des mécanismes de réparation de l'ADN (dutreix et al.) Ces 2 mécanismes peuvent être ciblés pour augmenter l'efficacité anti-tumorale de la radiothérapie.

On peut tout d'abord renforcer l'action destructrice de la radiothérapie en agissant sur les voies de réparation de l'ADN de la cellule tumorale (D-BAIT (16),PARPi (17),...) ou en augmentant les capacités destructrices de l'irradiation (nanoparticules par exemple (18)) On peut également agir sur le micro-environnement tumoral, notamment immunitaire. Il existe un nombre croissant de publications cliniques sur l'association des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (inhibition de CTLA-4 et inhibition de PD-1/PD-L1) et la radiothérapie stéréotaxique. Ces études se sont développées à la suite d'études pré-cliniques, qui ont mis en évidence une modification de la réponse immunitaire avec l'irradiation (19). La radiothérapie provoque une régulation à la hausse du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), une augmentation de la présentation des antigènes à la surface des cellules tumorales, l'activation et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques, une augmentation de l'expression des cytokines et chemokines pro-inflammatoires (interleukines 1,2,6 ; TNF-alpha ; TGF-beta ; CXCL-16 ; interférons de type I et II) (20). Les réponses anti-tumorales observées ont été décrites soit dans le champ d'irradiation, soit à distance du champ d'irradiation : on parle alors d'effet abscopal. Il faudrait présenter brièvement l'étude pacific avec le durvalumab. La plupart des études publiées sont des études rétrospectives ou prospectives de phase I ou II (20,21), dont certaines portent sur un grand nombre de patients (22), et qui constituent autant d'argument forts pour associer radiothérapie stéréotaxique et immunothérapie, mais encore aucun résultat d'essai contrôlé randomisé. Les prochaines années devraient nous apporter des réponses quant aux meilleures combinaisons possibles selon la localisation initiale, et selon quels schémas, fractionnements et doses. Dans les essais français en cours, on peut citer SABR-PDL1, un essai de phase II qui étudie l'intérêt de l'ajout d'Atezolizumab, un anti PD-L1 à la radiothérapie stéréotaxique chez des patients atteints d'un cancer oligométastatique rénal, pulmonaire ou colorectal (NCT02992912) ou Postcard GETUG P13, un essai de phase II randomisé (NCT03795207) qui étudie l'intérêt d'ajouter d'un anti PD-L1, à une radiothérapie stéréotaxique chez des patients atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique en rechute et sensible à l'hormonothérapie (23). Toute combinaison de radiothérapie - a fortiori en conditions stéréotaxiques - et d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, doit pour le moment s'inscrire dans le strict cadre d'essais cliniques.

Enfin, certains auteurs proposent d'associer à la fois radiothérapie, inhibiteurs de Parp et immunothérapie (24) selon le rationnel suivant : la combinaison radiothérapie et inhibiteurs de Parp pourrait stimuler la présentation de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale, induisant un effet immunosuppresseur. L'ajout d'une immunothérapie anti-PD-1/PDL-1 à cette combinaison pourrait améliorer la réponse anti-tumorale. Une telle association devrait être étudiée sur des modèles pré-cliniques pour confirmer l'efficacité anti-tumorale et surtout en évaluer la toxicité.

b. Traitement de la maladie oligo-métastatique

Au delà de son rôle dans le contrôle local de la maladie, la radiothérapie prend une place de plus en plus importante dans le contrôle systémique de la maladie métastatique. La gestion des patients oligométastatiques a fortement évolué ces dernières années. Il existait de forts arguments cliniques laissant penser qu'un traitement maximaliste, « curatif » chez ces patients, permettait d'augmenter la survie de ces patients (25,26). L'essai SABR-COMET, publié en 2019 par Palma et al. vient confirmer

cette hypothèse. Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, randomisé, en ouvert, évaluant l'intérêt de l'adjonction chez des patients oligométastatiques (< 5 métastases, tout primitif et toute localisation métastatique confondus) d'une radiothérapie en conditions stéréotaxiques au traitement standard (27). Le critère de jugement principal était la survie globale avec un design d'étude où un $p < 0,20$ exprimait une différence statistiquement significative. Sur 99 patients randomisés et après un suivi médian de 26 mois, la survie globale médiane était significativement meilleure dans le groupe avec adjonction de radiothérapie stéréotaxique : 41 mois (26-non atteint) que dans le groupe contrôle : 28 mois (IC 95% 19-33) (HR 0,57 IC95% 0,30-1,10 ; $p = 0,090$). Ces résultats s'accompagnaient d'une augmentation de 20% des événements indésirables de grade 2 et plus (IC 95% 5-34, $p=0,026$) et il était à noter 3 décès liés au traitement. Les essais de phase III venant confirmer ces résultats sont en attente. Parmi les essais français, on peut citer Stéréo-OS, un essai de phase III qui compare un traitement systémique standard seul ou combiné à l'adjonction d'une radiothérapie stéréotaxique, chez des patients oligo-métastatiques osseux avec un primitif de type sein, prostate ou carcinome bronchique non à petites cellules (NCT03143322). Le critère de jugement principal est la survie sans progression à 1 an.

c. Hadronthérapie

L'hadronthérapie est en développement croissant, essentiellement représentée par la protonthérapie et plus récemment par les ions carbone. Le nombre de centre utilisant en 2019 des particules lourdes en thérapie est de 83 pour la protonthérapie et de 13 centres pour les ions carbone, d'après le PTCOG (*Particle Therapy Co-Operative Group*, lien www.ptcog.ch). Ces centres sont situés pour la grande majorité en Asie ou aux Etats-Unis. Quarante-cinq centres sont en construction pour une date de début de traitement prévue entre 2019 et 2023. En France, les 3 centres d'Orsay, Nice et Caen réalisent des traitements par protons (28) et la carbone thérapie devrait débiter à Caen d'ici 2023. Les protons présentent en effet certains avantages physiques par rapport aux photons : un faible dépôt d'énergie à l'entrée du corps et un maximum d'énergie déposée au pic de Bragg ; une meilleure protection des tissus sains (29). Les ions carbone possèdent les mêmes propriétés que les protons, auxquelles s'ajoutent d'autres avantages biologiques : important effet biologique relatif (transfert linéique d'énergie élevé), rôle de l'effet oxygène réduit (29). Au-delà des indications validées et historiques que sont les tumeurs primitives de l'œil (principalement les mélanomes oculaires), les chordomes et les chondrosarcomes de la base du crâne et du rachis, il est désormais admis que les tumeurs pédiatriques doivent être discutées pour des indications d'hadronthérapie (30). Il existe d'autres indications potentielles, confortées par la littérature : les tumeurs des sinus (31), les indications de ré-irradiations de tumeurs ORL (32), les tumeurs des glandes salivaires (33). Enfin, certaines indications restent du domaine de la recherche : cancer de la prostate, du sein, du poumon.

3. Mieux protéger pour prévenir les séquelles

La prévention tertiaire, c'est-à-dire la prévention des complications liées au traitement, est un élément fondamental dans la prise en charge en radiothérapie et une des pierres angulaires du plan Cancer 2014-2019. Plusieurs pistes sont en cours de développement pour protéger au mieux les tissus sains.

a. L'hadronthérapie : la meilleure alternative pour limiter la toxicité ?

Les protons et les ions carbonés offrent une meilleure protection des organes à risque. Cette propriété est tout particulièrement intéressante pour les tumeurs de bon pronostic, pour lesquelles le facteur limitant est la toxicité tardive. Une méta-analyse du PTCOG a ainsi mis en évidence une

diminution significative de l'exposition des organes à risque avec la protonthérapie comparativement à la photonthérapie chez les patients traités pour un lymphome, donc potentiellement moins de séquelles et de seconds cancers, avec une efficacité au moins similaire sur le contrôle tumoral (34). Une étude de Toussaint et al. présentée à l'ESTRO 2019 montre une meilleure préservation des lobes temporaux – dont on sait qu'il sont impliqués dans les fonctions cognitives – dans une comparaison dosimétrique entre protonthérapie par faisceaux balayés de protons (*pencil beam scanning*) et arthrothérapie volumétrique chez 10 enfants traités pour un craniopharyngiome (35).

b. Radiothérapie par mini-faisceaux de protons (36)

La radiothérapie par mini-faisceaux est un concept ancien, pour le moment toujours au stade pré-clinique. Elle combine le fractionnement spatial de la dose (appelé thérapie GRID) avec des faisceaux d'irradiation extrêmement étroits, inférieur au millimètre (400–700 μm) (36). Ces 2 propriétés permettent une augmentation importante de la tolérance des tissus sains à l'augmentation de dose. La combinaison des protons dont on connaît les avantages (gradient de dose plus important, meilleure protection des tissus sains) avec la radiothérapie par mini-faisceaux est appelée radiothérapie par mini-faisceaux de protons. La dosimétrie résultante n'est pas homogène, mais au contraire très hétérogène, avec un profil de dose latéral alternant pics (régions à doses élevées) et vallées (régions à doses plus faibles), uniformément espacées (36). Les premiers résultats pré-cliniques comparant irradiation conventionnelle par proton et par mini faisceaux sur des rats montrent une toxicité bien inférieure sur les tissus sains, en faveur des mini-faisceaux (37,38), probablement liée à l'existence de régions à faible doses. Les résultats préliminaires sur de petites cohortes de patients semblent également montrer une bonne tolérance clinique et un taux de réponse tumoral prometteur, même en cas de forte masse tumorale (39,40). Il faut néanmoins rester prudent et attendre les résultats des nombreuses études de phase I et II en cours.

c. La radiothérapie à Ultra-Haut Débit de Dose UHDD ou FLASH

D'autres recherches ont mis en évidence une meilleure protection des tissus sains en modifiant le débit de dose. L'irradiation FLASH propose des débits de dose très élevés, jusqu'à 100 Gy/sec (41), soit 3 à 4 fois supérieurs à ce que peuvent délivrer les accélérateurs linéaires actuels des services de radiothérapie. Les études pré-cliniques ont montré des résultats très intéressants sur des souris irradiées en FLASH sur le thorax de manière bilatérale à des doses provoquant normalement une fibrose pulmonaire radio-induite létale. Ces souris n'avaient pas développé de fibrose (42). Les mêmes résultats avaient été retrouvés concernant la très bonne tolérance cérébrale chez des souris irradiées en FLASH sur l'encéphale en totalité à des doses provoquant normalement des troubles mnésiques importants (43). Plus récemment, ces résultats ont été confirmés dans une étude pré-clinique sur des carcinomes épidermoïdes de planum nasal chez des chats traités en escalade de dose jusqu'à une dose unique de 41 Gy en flash, avec une excellente tolérance clinique après un suivi médian de 13.5 mois (44). Le mécanisme exact de l'effet FLASH n'est pas connu, mais il fait probablement intervenir l'effet oxygène : l'effet FLASH produirait moins d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine de l'inflammation et de la toxicité aux tissus sains (45).

d. Suivi à long terme et dépistage des complications tardives de la radiothérapie

La survie des cancers de l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune a augmenté avec les progrès en oncologie/radiothérapie et atteint désormais plus de 80% à 5 ans. Ces patients sont par la suite exposés à un risque plus important de second cancer et de comorbidités liées aux traitements. Les recommandations nationales et internationales préconisent un suivi et un dépistage à long terme de

ces complications tardives, mais elles sont peu suivies. Dans cette optique, DeNaCapST est ouvert depuis 2017 (46). Il vise à valider la faisabilité de l'organisation nationale et de l'adhésion au suivi des recommandations de dépistage des cancers du sein (47) et de la thyroïde en étudiant les données relatives à ce dépistage (NCT03183401).

4. Mieux prédire la réponse au traitement

Enfin, un des axes de recherches actuels concerne la possibilité d'intégrer des biomarqueurs aux facteurs cliniques connus, afin d'améliorer la prédiction de la réponse thérapeutique des cancers à la radio(-chimio)thérapie et de proposer une médecine personnalisée.

a. Par la biologie

Dans l'idée de prédire la radiosensibilité de n'importe quelle tumeur, des études ambitieuses se sont attachées à combiner des signatures génomiques et de paramètres mathématiques (48). Ces essais sont rendus possibles par l'amélioration des techniques de séquençage à haut débit et la possibilité de suivre la concentration d'ADN tumoral circulant dans les biopsies liquides (49). Ainsi pour les cancers du nasopharynx (fortement corrélé à la présence de l'Epstein Barr / EBV) traités par radiothérapie, il a été démontré que l'ADN tumoral circulant d'EBV présente un pic lors de la 1^{ère} semaine de traitement puis décroît de manière régulière (50). Il serait donc possible d'évaluer précocement la réponse au traitement et de l'adapter en conséquence.

Des travaux plus spécifiques pour chaque tumeur ont développé des signatures pronostiques tenant compte à la fois des caractéristiques non seulement de la tumeur mais aussi du microenvironnement de celles-ci, notamment les conditions d'hypoxie (51). En effet, il a été démontré ces 50 dernières années un rôle majeur de l'hypoxie dans la radiorésistance, par l'intermédiaire d'une sélection des clones tumoraux radiorésistants et une diminution des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites lors de la radiothérapie (52). Plusieurs études cherchent à développer une signature génomique ou transcriptomique qui refléterait l'hypoxie de la tumeur. L'hypoxie active en effet l'expression de nombreux gènes comme CA9, GLUT1, VEGF, ADM and AK3 impliqués dans la voie HIF-1, la glycolyse, l'apoptose et l'angiogenèse (53). Yang et al. recensent ainsi une dizaine d'études rétrospectives proposant des biomarqueurs génomiques de l'hypoxie prédictifs et/ou pronostiques, essentiellement dans les cancers ORL (53). Il convient néanmoins de rester prudent quant à l'application clinique, car ces tests permettent au mieux de prédire le pronostic tumoral, mais pas spécifiquement la sensibilité à la radiothérapie (53,54). Deux essais prospectifs sont en cours pour valider des biomarqueurs de l'hypoxie dans les cancers ORL, via une signature à 26 gènes dans l'essai britannique NIMRAD (55) et à 15 gènes dans l'essai danois (56).

b. Par l'imagerie

Le terme de radiomique (Radiomics) est apparu en 2010 et a été popularisé suite à l'article de Lambin et al. (57) qui le définit comme « l'extraction automatisée et à haut débit d'une large quantité (plus de 200) de paramètres quantitatifs issus de l'imagerie médicale ». Le postulat sous-jacent est que l'hétérogénéité tumorale génétique et biologique se reflète dans le phénotype tumoral à l'imagerie, que l'imagerie soit anatomique : scanner (TDM), fonctionnelle : tomographie par émission de positons ou ¹⁸F-FDG TEP/TDM ou les 2 : imagerie par résonance magnétique ou IRM. Plusieurs revues de la littérature ont été publiées sur la capacité des *Radiomics* à prédire la réponse au traitement et le pronostic (58,59). Lucia et al. ont identifié et validé un modèle radiomique combinant TEP et IRM pour la prédiction de la récurrence chez les patientes traitées par radiochimiothérapie pour un cancer du col utérin (60,61). Lou et al. ont validé un modèle complexe basé sur des paramètres radiomiques et cliniques, via des techniques d'apprentissage profond (*deep*

learning) et des réseaux de neurones, pour prédire la probabilité d'échec de la radiothérapie stéréotaxique pulmonaire dans le cadre de lésions pulmonaires primitives et/ou secondaires. Ils identifient grâce à ce modèle basé sur les scanners de planification, des sous groupes de patients à radiosensibilité différente, ouvrant la voie à la personnalisation de la dose de radiothérapie (62). Aerts et al. ont créé une signature radiomique pronostique de la survie, basée sur les scanners de plus de 400 patients atteints de cancers du poumon, puis validé ce modèle sur 3 cohortes indépendantes de 456 patients atteints de cancer du poumon ou ORL (63). Cependant, les signatures radiomiques ou clinico-radiomiques ne sont pour le moment pas implémentées en clinique, du fait d'un certain nombre de faiblesses méthodologiques : variabilité des protocoles d'acquisition et de reconstruction des machines d'imagerie (64–66), manque de standardisation des paramètres radiomiques extraits (67,68), variabilité de la délinéation lorsque celle-ci est réalisée de manière manuelle (69).

Conclusion

Les progrès thérapeutiques actuels en onco-radiothérapie nous ouvrent de nouvelles perspectives. Certaines innovations sont quasiment déjà dans nos services. A l'ère des *big data* et de l'intelligence artificielle, la médecine personnalisée de demain intégrera des données cliniques, mais également génomiques et radiomiques pour choisir le meilleur traitement. Le processus de planification sera plus automatisé, du contourage à la re planification adaptative. L'hypofractionnement devrait encore se développer, combiné à l'immunothérapie. L'augmentation des cas de ré-irradiations contribuera à développer encore plus les indications de protonthérapie et d'ions carbone, d'autant plus au vu des avantages dosimétriques de l'hadronthérapie sur la protection des tissus sains. D'autres innovations sont encore du domaine pré-clinique, comme la radiothérapie FLASH ou la radiothérapie par mini-faisceaux de protons, mais avec un potentiel clinique prometteur.

Références :

1. Ferrer L, Josset S, Moignier A, Delpon G. Machines de radiothérapie hybrides : évolution ou révolution ? /data/revues/12783218/unassign/S1278321819303166/ [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2019 Oct 25]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/1315913>
2. Datta A, Aznar MC, Dubec M, Parker GJM, O'Connor JPB. Delivering Functional Imaging on the MRI-Linac: Current Challenges and Potential Solutions. *Clin Oncol*. 2018 Nov 1;30(11):702–10.
3. Legendijk JJW, Vulpen M van, Raaymakers BW. The development of the MRI linac system for online MRI-guided radiotherapy: a clinical update. *J Intern Med*. 2016;280(2):203–8.
4. Whelan B, Oborn B, Liney G, Keall P. MRI Linac Systems. In: Liney G, van der Heide U, editors. *MRI for Radiotherapy: Planning, Delivery, and Response Assessment* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2019 Oct 25]. p. 155–68. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-14442-5_10
5. Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM, Bol GH, Glitzner M, Kotte ANTJ, van Asselen B, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys Med Biol*. 2017 Nov 14;62(23):L41–50.
6. Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol*. 1997 Jan;42(1):123–32.

7. Badey A, Barateau A, Delaby N, Fau P, Garcia R, De Crevoisier R, et al. État des lieux de la radiothérapie adaptative en 2019 : de la mise en place à l'utilisation clinique. *Cancer/Radiothérapie*. 2019 Oct 1;23(6):581–91.
8. Lim-Reinders S, Keller BM, Al-Ward S, Sahgal A, Kim A. Online Adaptive Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Nov 15;99(4):994–1003.
9. Supiot S, Rousseau C, Dore M, Chèze-Le-Rest C, Kandel-Aznar C, Potiron V, et al. Reoxygenation during radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2019 Apr 1;133:16–9.
10. Welz S, Mönnich D, Pfannenbergs C, Nikolaou K, Reimold M, La Fougère C, et al. Prognostic value of dynamic hypoxia PET in head and neck cancer: Results from a planned interim analysis of a randomized phase II hypoxia-image guided dose escalation trial. *Radiother Oncol*. 2017 Sep 1;124(3):526–32.
11. Grimes DR, Warren DR, Warren S. Hypoxia imaging and radiotherapy: bridging the resolution gap. *Br J Radiol*. 2017 May 25;90(1076):20160939.
12. McCarroll RE, Beadle BM, Balter PA, Burger H, Cardenas CE, Dalvie S, et al. Retrospective Validation and Clinical Implementation of Automated Contouring of Organs at Risk in the Head and Neck: A Step Toward Automated Radiation Treatment Planning for Low- and Middle-Income Countries. *J Glob Oncol*. 2018 Aug 15;(4):1–11.
13. Zhou R, Liao Z, Pan T, Milgrom SA, Pinnix CC, Shi A, et al. Cardiac atlas development and validation for automatic segmentation of cardiac substructures. *Radiother Oncol*. 2017 Jan 1;122(1):66–71.
14. Zhao X, Wu Y, Song G, Li Z, Zhang Y, Fan Y. A deep learning model integrating FCNNs and CRFs for brain tumor segmentation. *Med Image Anal*. 2018 Jan 1;43:98–111.
15. Cardenas CE, Yang J, Anderson BM, Court LE, Brock KB. Advances in Auto-Segmentation. *Semin Radiat Oncol*. 2019 Jul 1;29(3):185–97.
16. Dutreix M, Devun F, Herath N, Noguez-Hellin P. Dbait: A New Concept of DNA Repair Pathways Inhibitor from Bench to Bedside. In: Pollard J, Curtin N, editors. *Targeting the DNA Damage Response for Anti-Cancer Therapy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2019 Dec 8]. p. 359–73. (Cancer Drug Discovery and Development). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-75836-7_14
17. de Haan R, van Werkhoven E, van den Heuvel MM, Peulen HMU, Sonke GS, Elkhuizen P, et al. Study protocols of three parallel phase 1 trials combining radical radiotherapy with the PARP inhibitor olaparib. *BMC Cancer*. 2019 Sep 10;19(1):901.
18. Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Jan 15;109:84–101.
19. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jun;41(6):503–10.

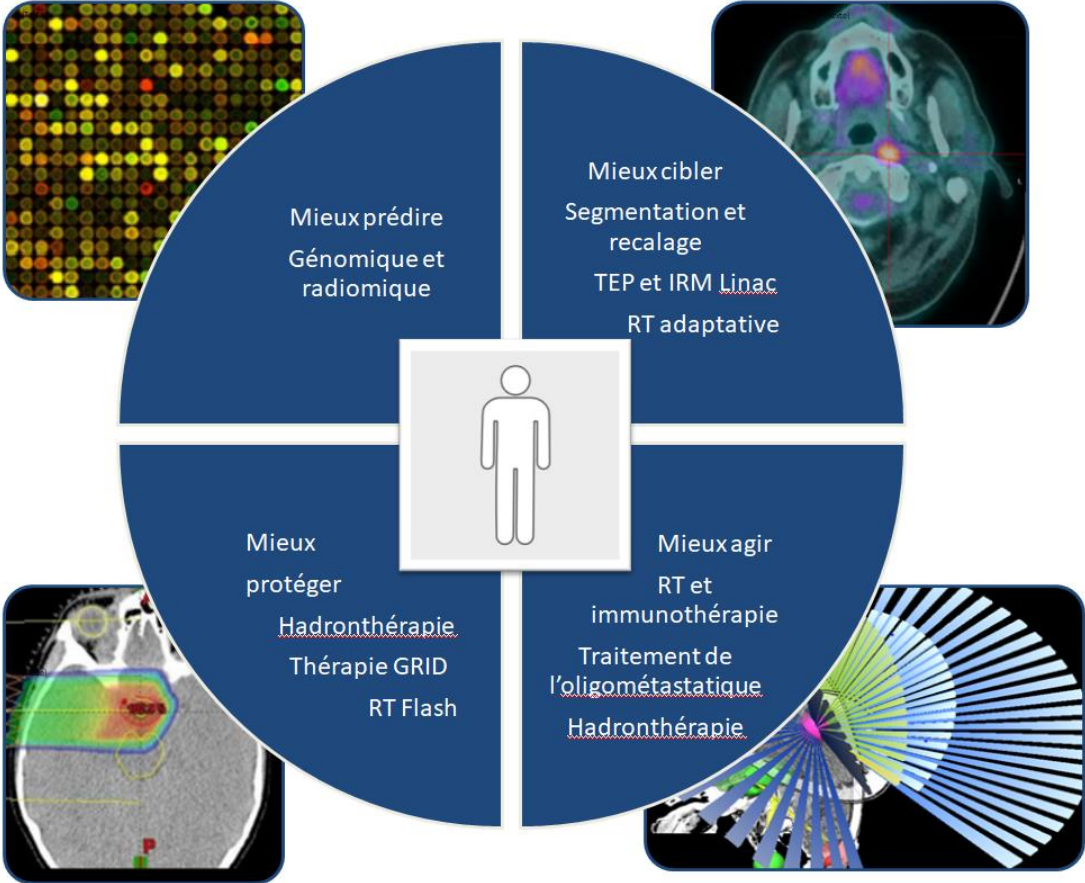
20. Sharabi AB, Tran PT, Lim M, Drake CG, DeWeese TL. Stereotactic Radiotherapy combined with Immunotherapy: Augmenting Radiation's Role in Local and Systemic Treatment. *Oncol Williston Park N*. 2015 May;29(5):331–40.
21. Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Aug;13(8):516–24.
22. Formenti S, Golden E, Chachoua A, Pilonis K, Demaria S. SP-0012: Abscopal responses in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of combined radiotherapy and ipilimumab. *Radiother Oncol*. 2017 May 1;123:S3–4.
23. Giraud P, Tournat H, Kreps S, Bibault J-E, Dautruche A, Fabiano E, et al. Radiothérapie des oligométastases : principaux essais en cours et à venir en France. *Cancer/Radiothérapie*. 2019 Oct 1;23(6):496–9.
24. Césaire M, Thariat J, Candéias SM, Stefan D, Saintigny Y, Chevalier F. Combining PARP Inhibition, Radiation, and Immunotherapy: A Possible Strategy to Improve the Treatment of Cancer? *Int J Mol Sci*. 2018 Dec;19(12):3793.
25. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol*. 2019 Feb 1;131:45–51.
26. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*. 2016 Jan 1;69(1):9–12.
27. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet*. 2019 May 18;393(10185):2051–8.
28. Dendale R, Thariat J, Doyen J, Balosso J, Stefan D, Bolle S, et al. État des lieux de la protonthérapie en France en 2019. *Cancer/Radiothérapie*. 2019 Oct 1;23(6):617–24.
29. Loeffler JS, Durante M. Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Jul;10(7):411–24.
30. Feuvret L, Calugaru V, Ferrand R. Hadronthérapie : quelle place et quelles perspectives en 2015 ? *Cancer/Radiothérapie*. 2015 Oct 1;19(6):519–25.
31. Patel SH, Wang Z, Wong WW, Murad MH, Buckey CR, Mohammed K, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014 Aug 1;15(9):1027–38.
32. Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, Hug EB, Sine K, DeSelm C, et al. Proton Beam Reirradiation for Recurrent Head and Neck Cancer: Multi-institutional Report on Feasibility and Early Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):386–95.
33. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K, Haberer T, Jäkel O, Mütner MW, et al. COSMIC: A Regimen of Intensity Modulated Radiation Therapy Plus Dose-Escalated, Raster-Scanned Carbon Ion Boost for Malignant Salivary Gland Tumors: Results of the Prospective Phase 2 Trial. *Int J Radiat Oncol*. 2015 Sep 1;93(1):37–46.

34. Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, Parikh RR, Cahlon O, Chuong MD, et al. Evidence-based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma From the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 2017 Nov 15;99(4):825–42.
35. Toussaint L, Indelicato DJ, Muren LP, Li Z, Lassen-Ramshad Y, Kirby K, et al. Temporal lobe sparing radiotherapy with photons or protons for cognitive function preservation in paediatric craniopharyngioma. *Radiother Oncol [Internet].* 2019 Aug 28 [cited 2019 Oct 29];0(0). Available from: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(19\)33041-5/abstract](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(19)33041-5/abstract)
36. De Marzi L, Nauraye C, Lansonneur P, Pouzoulet F, Patriarca A, Schneider T, et al. Spatial fractionation of the dose in proton therapy: Proton minibeam radiation therapy. *Cancer/Radiothérapie.* 2019 Oct 1;23(6):677–81.
37. Prezado Y, Deman P, Varlet P, Jouvion G, Gil S, Le Clec'H C, et al. Tolerance to Dose Escalation in Minibeam Radiation Therapy Applied to Normal Rat Brain: Long-Term Clinical, Radiological and Histopathological Analysis. *Radiat Res.* 2015 Aug 18;184(3):314–21.
38. Girst S, Greubel C, Reindl J, Siebenwirth C, Zlobinskaya O, Walsh DWM, et al. Proton Minibeam Radiation Therapy Reduces Side Effects in an In Vivo Mouse Ear Model. *Int J Radiat Oncol.* 2016 May 1;95(1):234–41.
39. Gao M, Mohiuddin MM, Hartsell WF, Pankuch M. Spatially fractionated (GRID) radiation therapy using proton pencil beam scanning (PBS): Feasibility study and clinical implementation. *Med Phys.* 2018;45(4):1645–53.
40. Huhn JL, Regine WF, Valentino JP, Meigooni AS, Kudrimoti M, Mohiuddin M. Spatially Fractionated GRID Radiation Treatment of Advanced Neck Disease Associated with Head and Neck Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Dec 1;5(6):607–12.
41. Favaudon V. Radiothérapie flash à très haut débit de dose : point sur les avancées récentes. *Cancer/Radiothérapie.* 2019 Oct 1;23(6):674–6.
42. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillade C, et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci Transl Med.* 2014 Jul 16;6(245):245ra93–245ra93.
43. Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, Boivin G, Germond J-F, Petit B, et al. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s. *Radiother Oncol.* 2017 Sep 1;124(3):365–9.
44. Vozenin M-C, Fornel PD, Petersson K, Favaudon V, Jaccard M, Germond J-F, et al. The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients. *Clin Cancer Res.* 2019 Jan 1;25(1):35–42.
45. Montay-Gruel P, Acharya MM, Petersson K, Alikhani L, Yakkala C, Allen BD, et al. Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 May 28;116(22):10943–51.
46. Demoor-Goldschmidt C, Drui D, Doutriaux I, Michel G, Auquier P, Dumas A, et al. A French national breast and thyroid cancer screening programme for survivors of childhood, adolescent

- and young adult (CAYA) cancers - DeNaCaPST programme. *BMC Cancer*. 2017 May 12;17(1):326.
47. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):e621-629.
 48. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, et al. A genome-based model for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Feb 1;18(2):202–11.
 49. Castelli J, Cabel L, Bidard F-C, Duvergé L, Bachet J-B. ADN tumoral circulant : principes, applications actuelles en radiothérapie et développement futur. *Cancer/Radiothérapie*. 2018 Oct 1;22(6):653–9.
 50. Lo YMD, Leung S-F, Chan LYS, Chan ATC, Lo K-W, Johnson PJ, et al. Kinetics of Plasma Epstein-Barr Virus DNA during Radiation Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Res*. 2000 May 1;60(9):2351–5.
 51. Lalonde E, Ishkanian AS, Sykes J, Fraser M, Ross-Adams H, Erho N, et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2014 Dec 1;15(13):1521–32.
 52. Moeller BJ, Richardson RA, Dewhirst MW. Hypoxia and radiotherapy: opportunities for improved outcomes in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Jun 1;26(2):241–8.
 53. Yang L, West CM. Hypoxia gene expression signatures as predictive biomarkers for personalising radiotherapy. *Br J Radiol*. 2018 Mar 20;92(1093):20180036.
 54. Linge A, Schmidt S, Lohaus F, Krenn C, Bandurska-Luque A, Platzeck I, et al. Independent validation of tumour volume, cancer stem cell markers and hypoxia-associated gene expressions for HNSCC after primary radiochemotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 May 1;16:40–7.
 55. Irlam J, Bibby B, Thiruthaneeswaran N, Williamson A, Betts G, Yang L, et al. EP-2284: Prospective validation of a hypoxia gene signature biomarker in the NIMRAD trial. *Radiother Oncol*. 2018 Apr 1;127:S1261.
 56. Toustrup K, Sørensen BS, Metwally MAH, Tramm T, Mortensen LS, Overgaard J, et al. Validation of a 15-gene hypoxia classifier in head and neck cancer for prospective use in clinical trials. *Acta Oncol*. 2016 Oct 2;55(9–10):1091–8.
 57. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2012 Mar;48(4):441–6.
 58. Nie K, Al-Hallaq H, Li XA, Benedict SH, Sohn JW, Moran JM, et al. NCTN Assessment on Current Applications of Radiomics in Oncology. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys [Internet]*. 2019 Jan 31 [cited 2019 Feb 25];0(0). Available from: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(19\)30178-6/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)30178-6/abstract)

59. Yip SS, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016 Jul 7;61(13):R150–66.
60. Lucia F, Visvikis D, Desseroit M-C, Miranda O, Malhaire J-P, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment 18F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Dec 9;
61. Lucia F, Visvikis D, Vallières M, Desseroit M-C, Miranda O, Robin P, et al. External validation of a combined PET and MRI radiomics model for prediction of recurrence in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2018 Dec 7 [cited 2019 Mar 18]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4231-9>
62. Lou B, Doken S, Zhuang T, Wingerter D, Gidwani M, Mistry N, et al. An image-based deep learning framework for individualising radiotherapy dose: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet Digit Health*. 2019 Jul 1;1(3):e136–47.
63. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014 Jun 3;5:4006.
64. Larue RTHM, van Timmeren JE, de Jong EEC, Feliciani G, Leijenaar RTH, Schreurs WMJ, et al. Influence of gray level discretization on radiomic feature stability for different CT scanners, tube currents and slice thicknesses: a comprehensive phantom study. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2017 Nov;56(11):1544–53.
65. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, Ullah G, Hunt DC, Balagurunathan Y, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys*. 2017 Mar;44(3):1050–62.
66. Larue RTHM, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol*. 2016 Dec 12;90(1070):20160665.
67. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. *ArXiv161207003 Cs [Internet]*. 2016 Dec 21 [cited 2019 Apr 1]; Available from: <http://arxiv.org/abs/1612.07003>
68. Vallieres M, Zwanenburg A, Badic B, Cheze-Le Rest C, Visvikis D, Hatt M. Responsible Radiomics Research for Faster Clinical Translation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2017 Nov 24;
69. Heye T, Merkle EM, Reiner CS, Davenport MS, Horvath JJ, Feuerlein S, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part II. Comparison of intra- and interobserver variability with manual region of interest placement versus semiautomatic lesion segmentation and histogram analysis. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):812–21.

Figure 1 – les différents axes d'innovation en radiothérapie en 2019



RT : radiothérapie, GRID : radiothérapie spatialement fractionnée