



Centre de **Lutte Contre le Cancer Paul Strauss**

[www.centre-paul-strauss.fr](http://www.centre-paul-strauss.fr)

# La myélite radique mythe ou risque réel

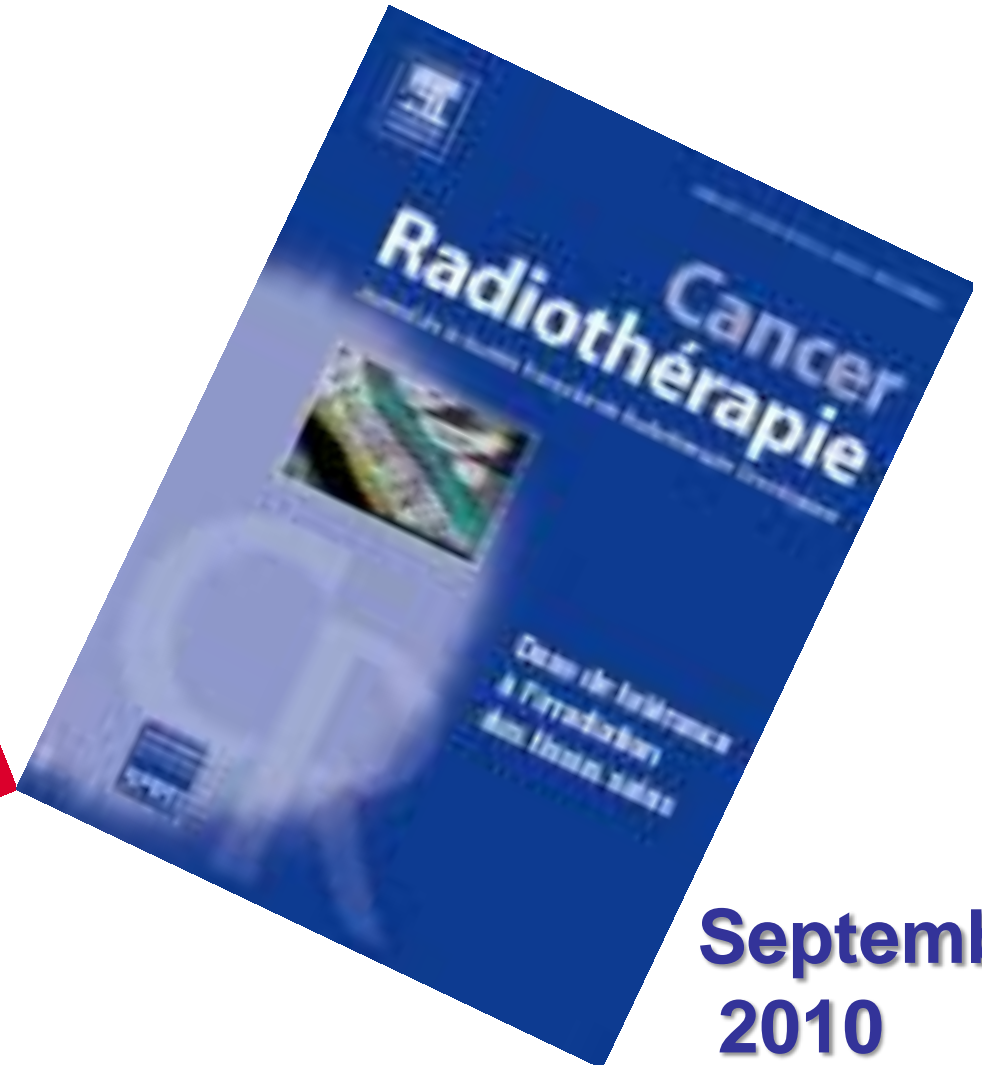
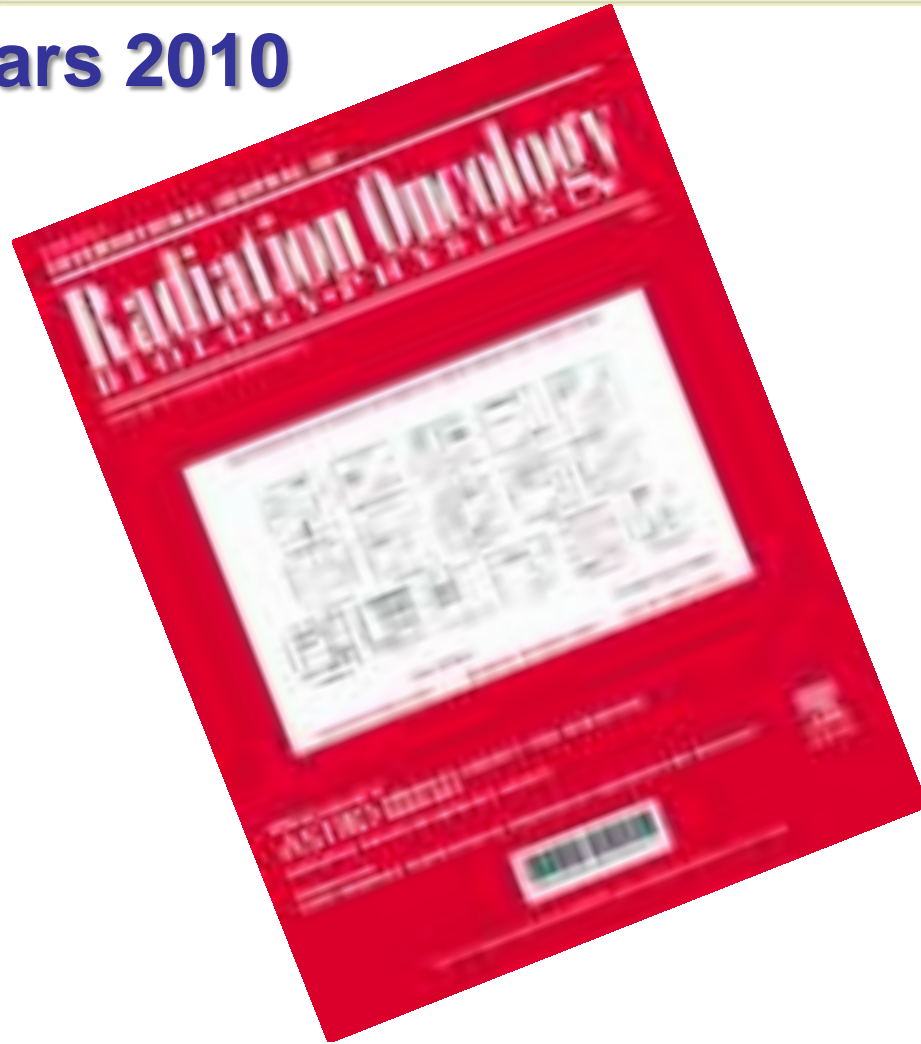
*Pr Georges Noël*

**2ème AFSOS Paris 14-17 septembre 2010**

# Une inquiétude permanente



**Mars 2010**



**Septembre  
2010**

# Pourquoi la moelle est un problème pour le radiothérapeute



- **À tous les étages du cancer :**
  - ⇒ **ORL**
  - ⇒ **Poumons**
  - ⇒ **Digestif**
  - ⇒ **Pelvien**
- **A tout moment**
  - ⇒ **Maladie curative**
  - ⇒ **Traitement prophylactique**
  - ⇒ **Traitement palliatif**
- **Limites des rayonnements**
  - ⇒ **Une moelle tolère 45 Gy**
  - ⇒ **La tumeur nécessite 70 Gy**
  - ⇒ **Les photons : ne tournent pas !!!!**



# Organes en série et organes en parallèles



## ■ Organes en parallèle

**Altération de multiples sous unité pour avoir un effet secondaire**

**Volume recevant une certaine dose qui donne le risque de complication**

- **reins**
- **poumons**

## ■ Organes en série

**Altération d'une section de l'organe pour avoir un effet secondaire**

**Dose maximale dans le volume qui donne le risque de complication**

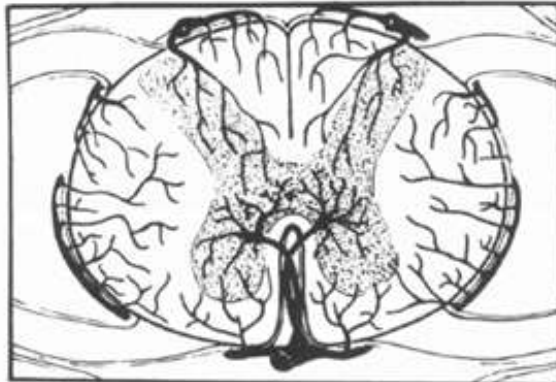
- **intestin grêle**
- **moelle épinière**



Évènement	nom court	Grade				
		1	2	3	4	5
Myélite	Myélite	Asymptomatique Signes modérés (Babinski, Lhermitte)	Diminution de force Baisse sensibilité n'interférant pas avec la QdV	Diminution de force Baisse sensibilité interférant pas avec la QdV	Handicap	décès

**Les myélites radiques ne concernent donc que les grades 2 et plus**

# Distribution de la nécrose / vascularisation



Vaisseaux à la  
paroi épaissie

Démyélinisation  
Perte des axones  
Nécrose focale  
Nécrose liquéfiée

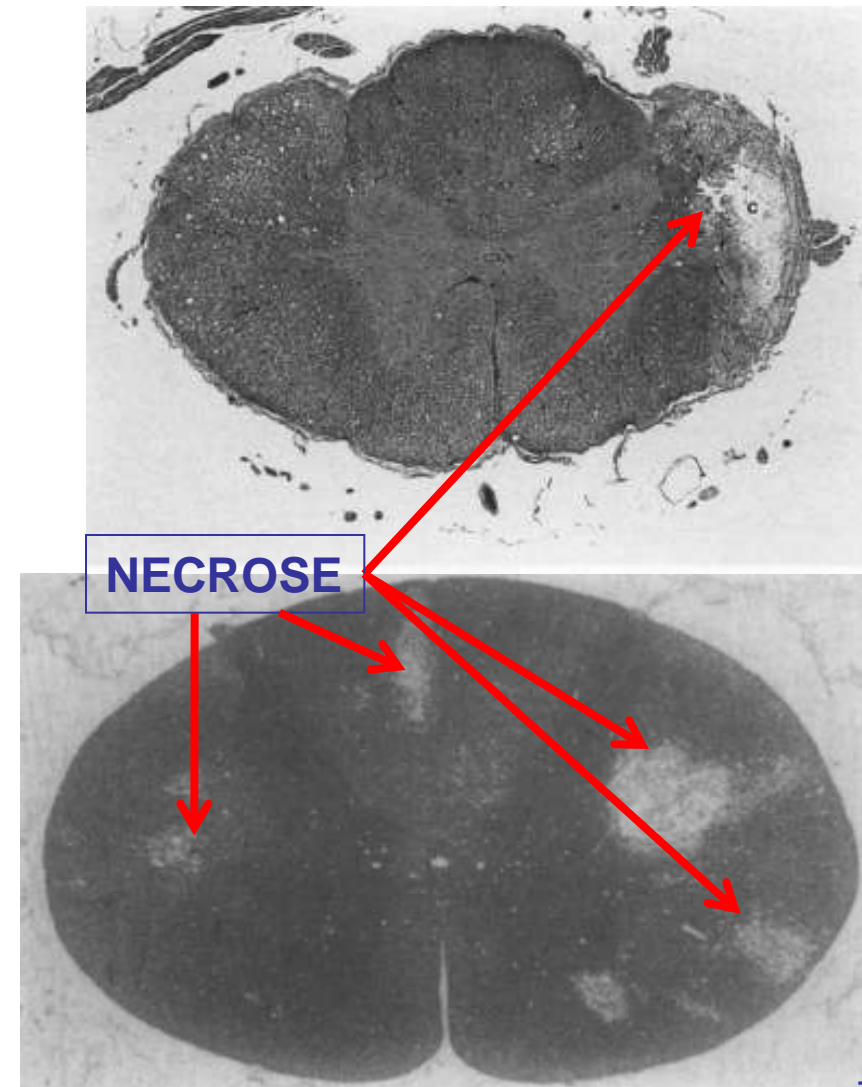
Large plage  
nécrotique  
avec  
vaisseaux  
sclérosés

Zone de  
démyélinisation

Zone périphérique  
riche en histiocytes



- **La pathogénèse implique**
  - Une atteinte vasculaire et endothéliale
  - Une atteinte gliale
  - Les deux
- **Nécrose de la substance blanche**
  - Présence chez animal avec paralysie
  - Absence chez animal sans paralysie
- **Substance grise très radiorésistante**





D'après J Mounach et al

**Coupe sagittale séquence T1**



**Coupe sagittale séquence T2**

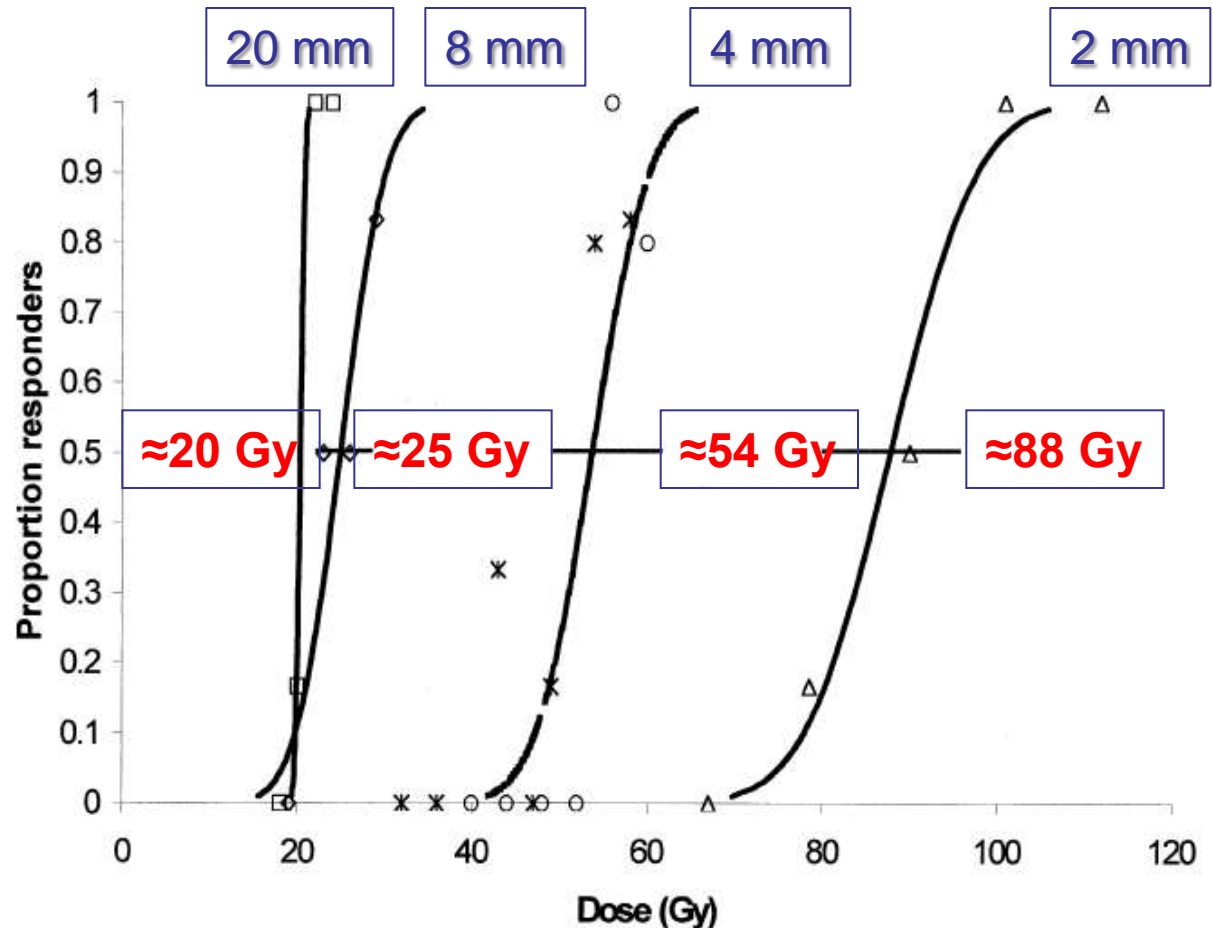


**Grosse moelle épinière étagée du bulbe rachidien jusqu'à T2, siège d'un hyposignal T1 et hypersignal T2**

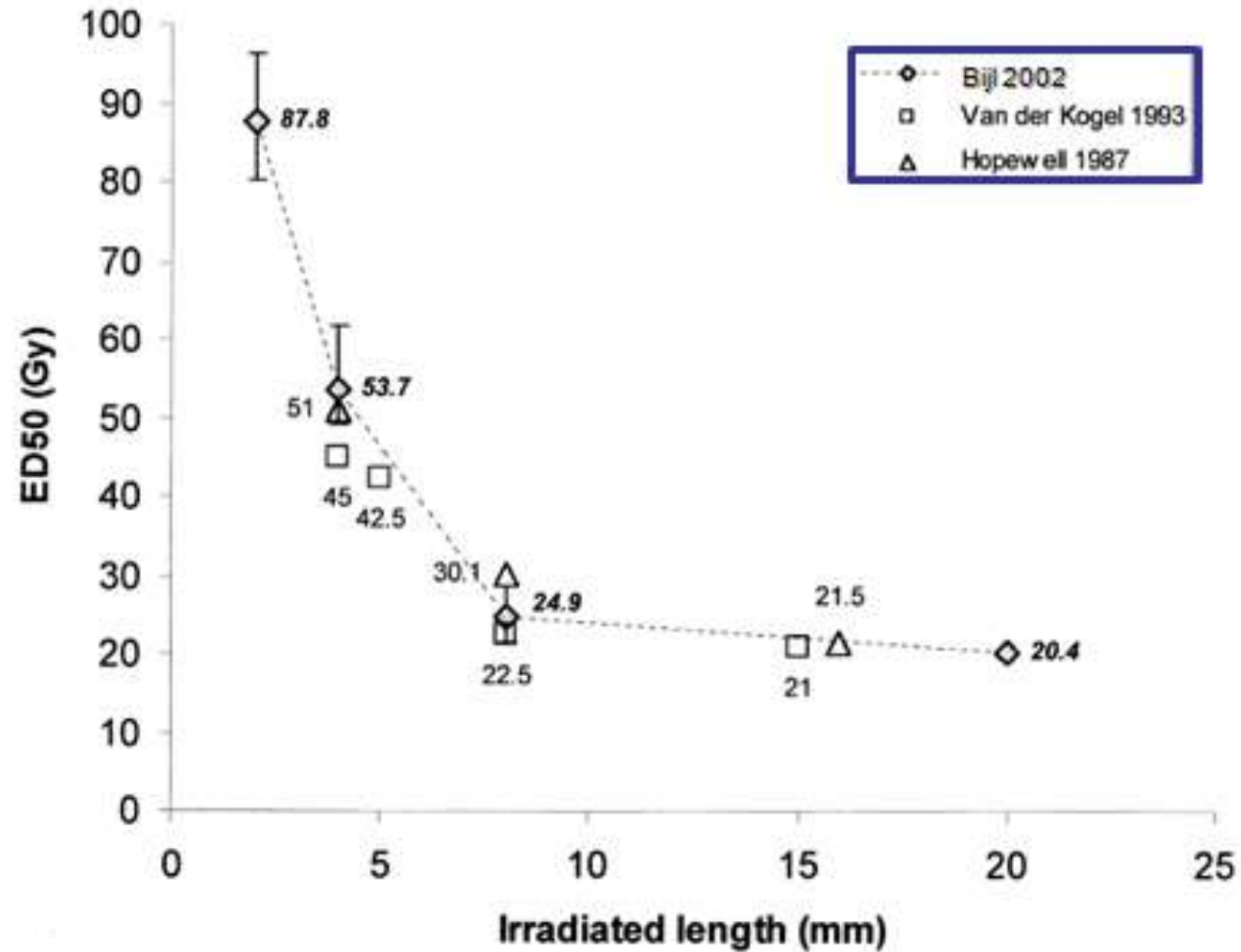
# Volume et dose (rôle de la longueur de moelle)



- Irradiation aux protons
- Longueur de moelle variable
- Doses croissantes
- Augmentation de la  $D_{50}$  avec la diminution de la longueur d'irradiation

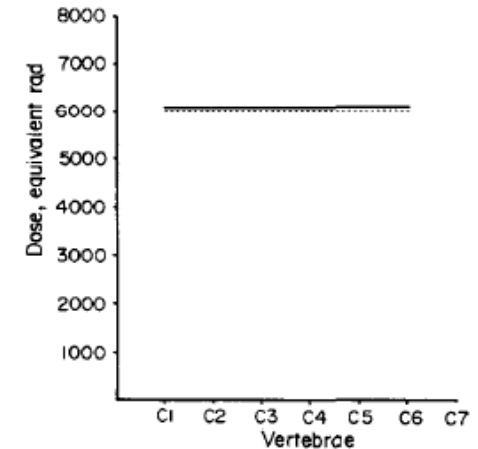
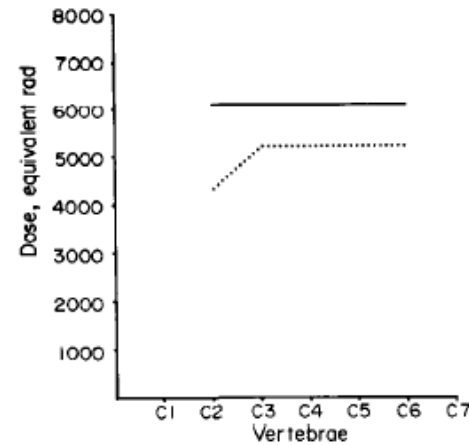
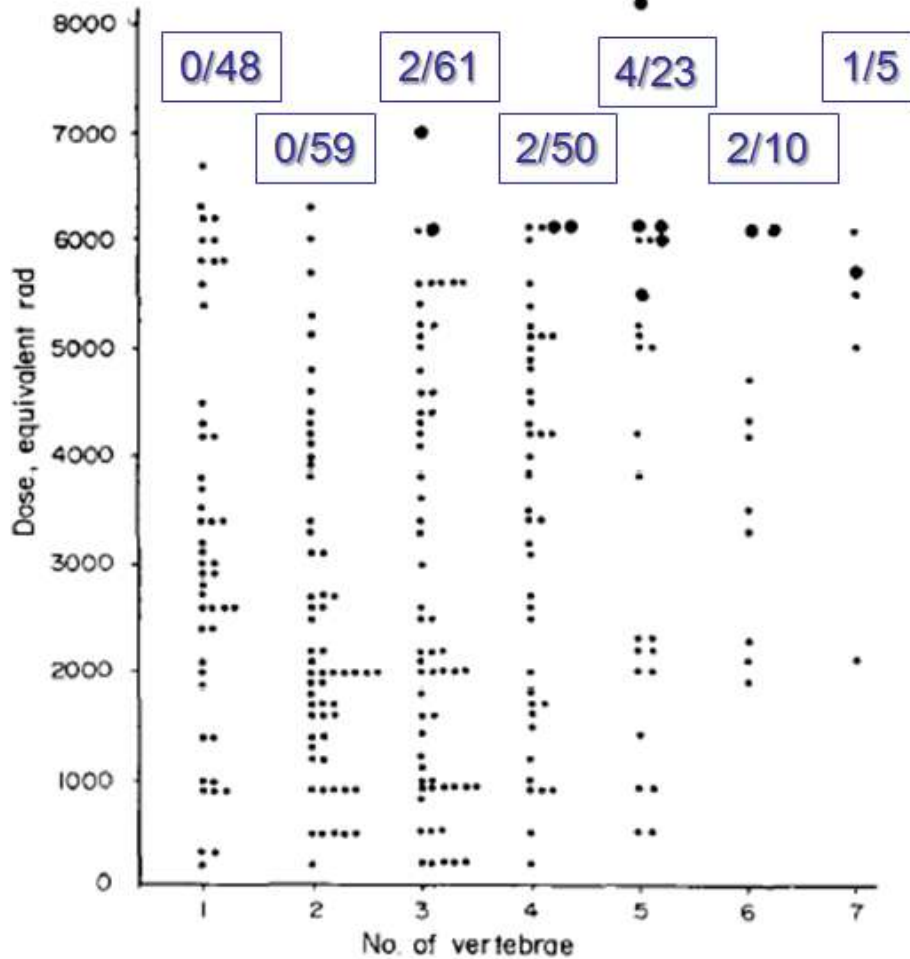


# Longueur et dose



# Nombre de segment irradié volume irradié

Abbatucci et al 1978

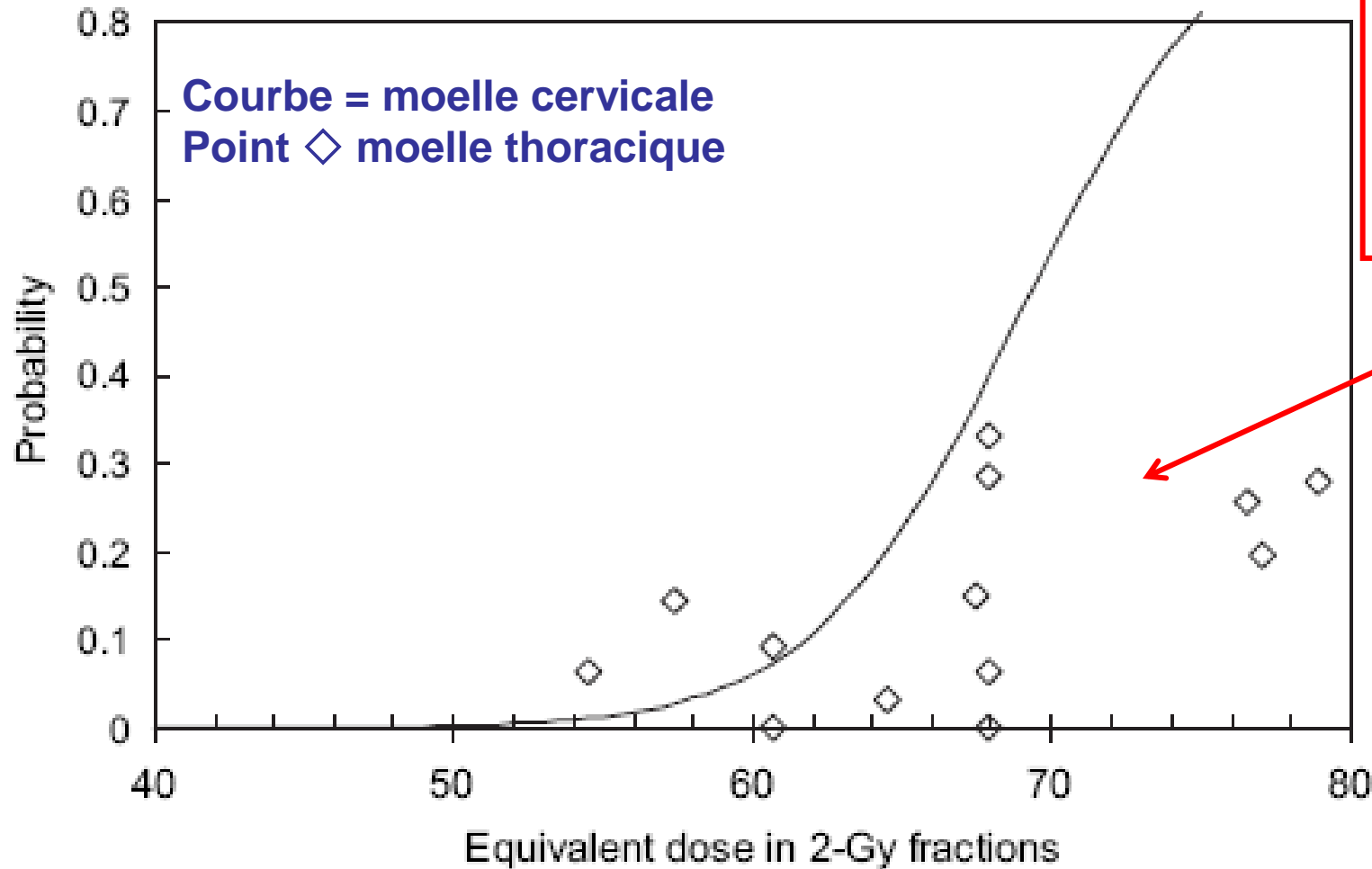


- Dose moelle antérieure
- ..... Dose moelle postérieure

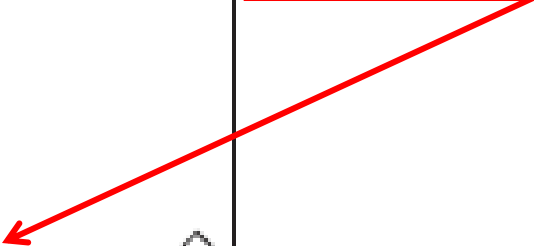
**A dose égale: les myélites sont apparues dans les moelles irradiées en totalité et non sur une partie antérieure ou postérieure**

**Rôle de la dose > Rôle du volume**

# Localisation de l'irradiation



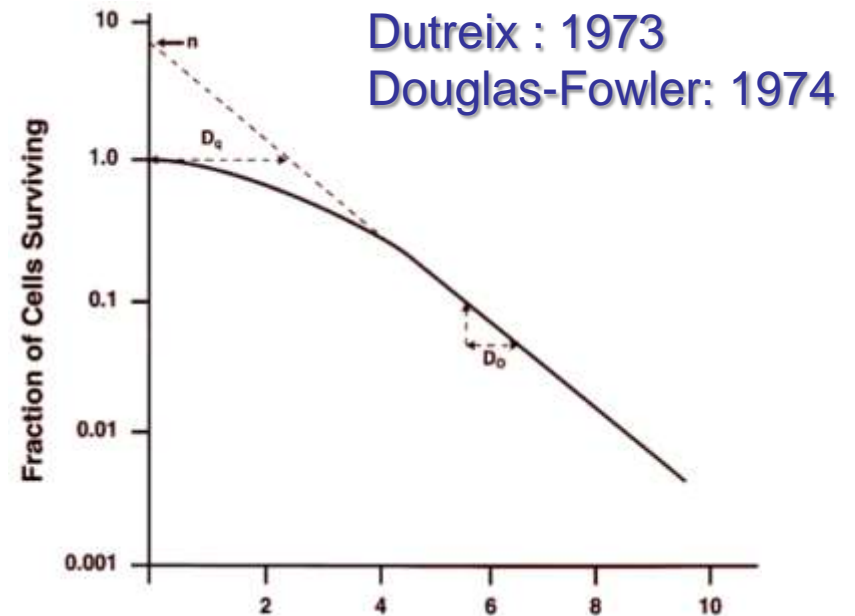
La dispersion suggère que la moelle thoracique est moins radiosensible que la moelle cervicale



# BED: Biologic Equivalent Dose



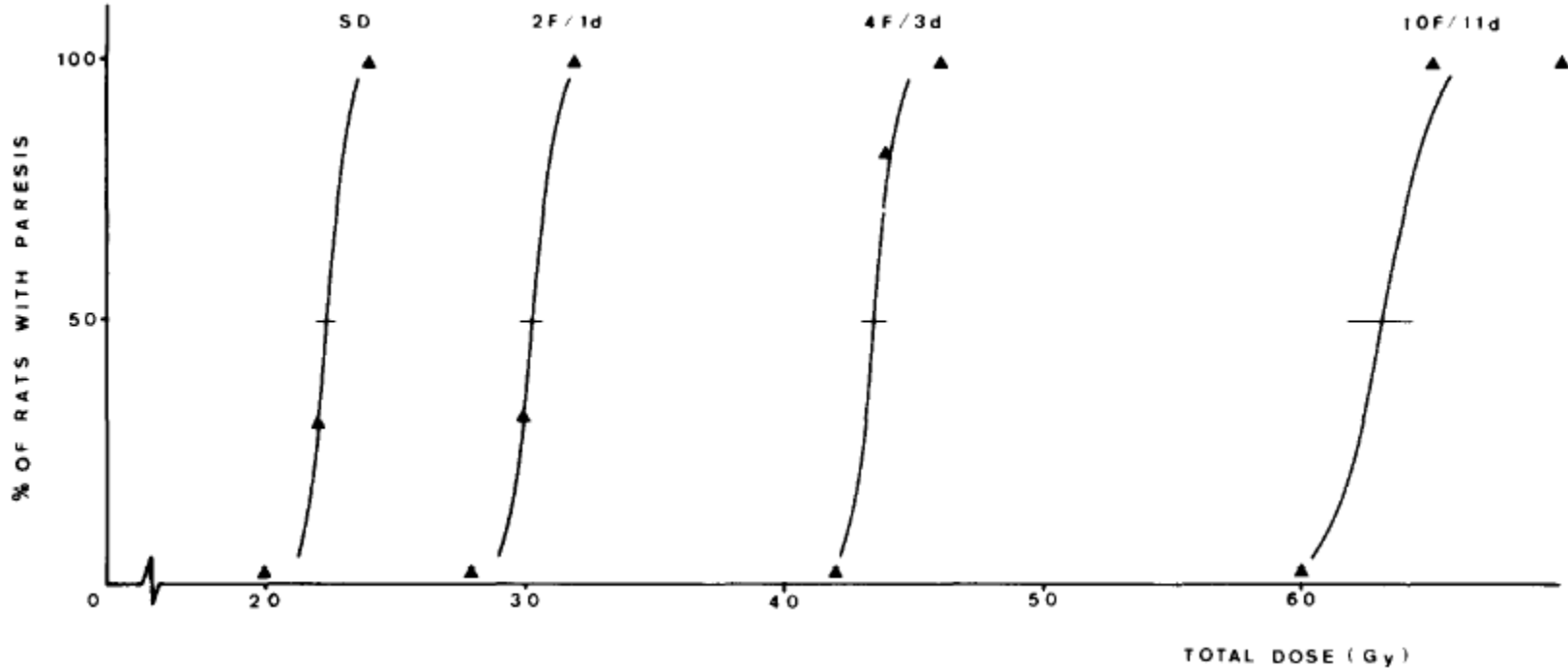
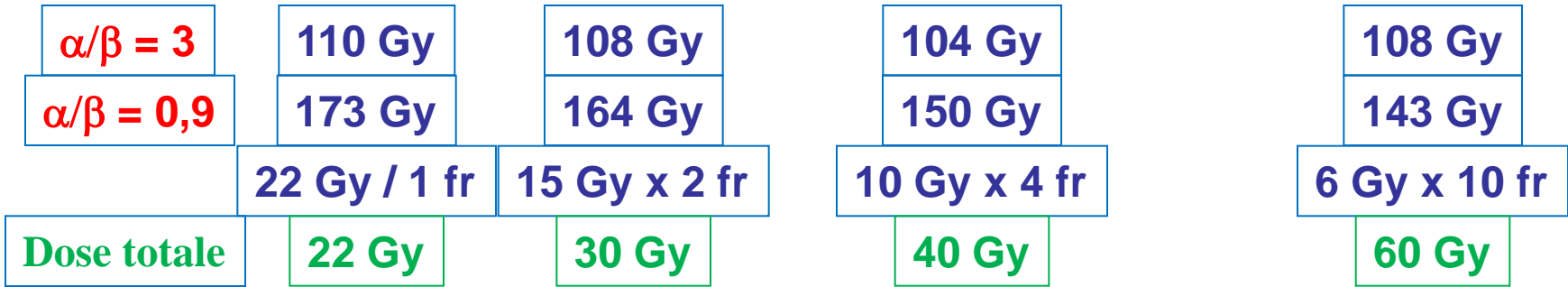
- Basé sur les courbes de survie
- Modèle linéaire-quadratique
- Dépend du rapport  $\alpha/\beta$  (en Gy)
- $D' = [(d' + \alpha/\beta) / (d + \alpha/\beta)] \times D$
- 3 valeurs
  - Tumeur
  - Tissus sains à réponse précoce
  - Tissus sains à réponse tardive
- 30 Gy en 10 fractions de 3 Gy
  - = 34,3 Gy pour un  $\alpha/\beta$  à 5 (tumeurs moyennement radiosensible)
  - = 36,0 Gy pour un  $\alpha/\beta$  à 3 (tissus sains à renouvellement tardif)
  - = 32,5 Gy pour un  $\alpha/\beta$  à 10 (tissus sains à renouvellement rapide)



K. KIAN ANG, M.D.,<sup>1</sup> ALBERT J. VAN DER KOGEL, PH.D.<sup>2</sup> AND EMMANUEL VAN DER SCHUEREN, M.D., PH.D.<sup>1</sup>

Dose équivalente ?

Dose par fraction ++++++ > dose totale





Radiation myelitis with respect to the maximum dose delivered to the cord

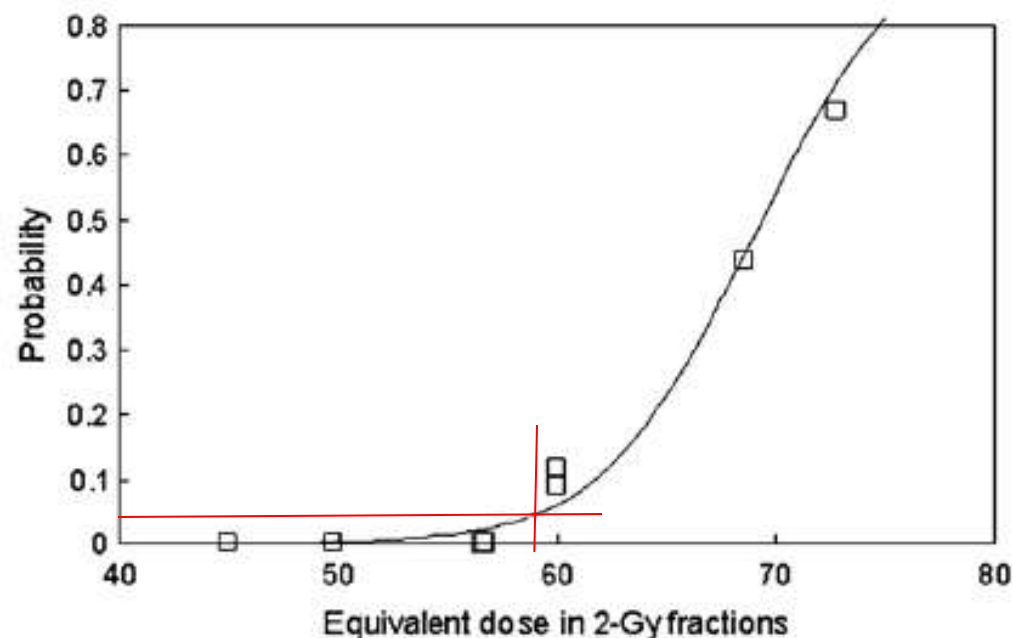
Dose (equivalent rad)	<5000	≥5000 <5500	≥5500 <6000	≥6000 <6500	≥6500 <7000	≥7000
No. of patients	191	19	13	22	1	2
Myelitis	0	0	2	8	0	2
Controls	191	19	11	14	1	0

Risque à 5% moelle cervicale = 58 Gy

50 Gy = 0,2%

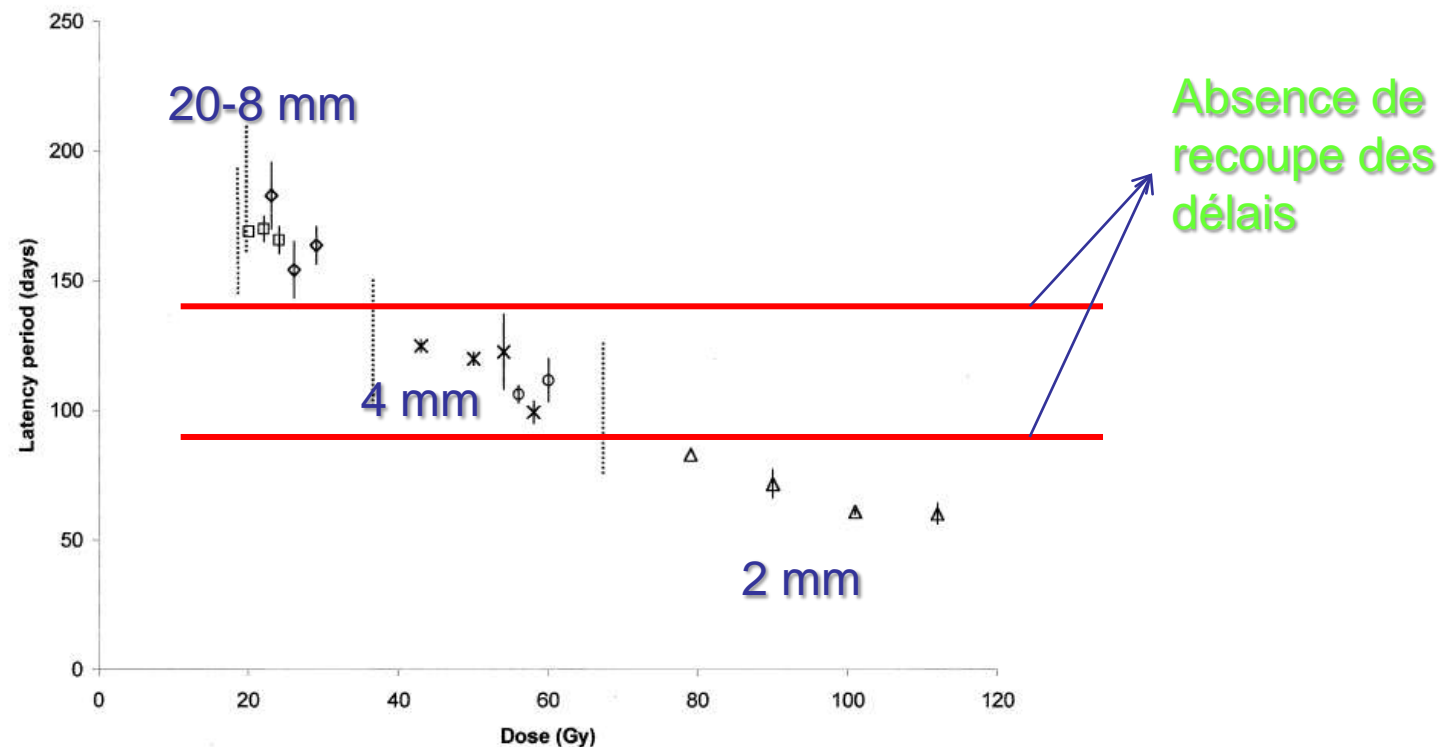
60 Gy = 6%

69 Gy = 50%



# Dose et délai d'apparition

- Le délai d'apparition des lésions diminue avec l'augmentation de la dose principalement
- En relation avec la diminution du turn-over de cellules fonctionnelles pour maintenir l'intégrité fonctionnelle du tissu



# Délai de développement Temps



- Apparaît rarement avant 6 mois
- Plus fréquemment dans les 3 ans après la fin de l'irradiation

## **RADIATION MYELOPATHY OF THE CERVICAL SPINAL CORD: TIME, DOSE AND VOLUME FACTORS**

J. S. ABBATUCCI, M.D.,† T. DELOZIER, M.D.,‡ R. QUINT, M.D.,‡  
A. ROUSSEL, M.D.‡ and D. BRUNE, M.D.‡

# Facteurs favorisant favorisant l'apparition de myélite



- **Âge**
- **Vasculopathie**
- **Chirurgies nombreuses**
- **Chimiothérapie**
  - **Ara-C**
  - **Fludarabine**
  - **Pas de preuve chez l'homme mais principe de précaution**
- **Sensibilité aux rayonnements**
  - **Ataxie télangiectasie**
  - **Maladie de Fanconi**
  - **...**

} Chez les rats

# Qu'en est il aujourd'hui en 2010?



- **Les patients vivent plus longtemps grâce une thérapie:**
  - **Plus précoce (dépistage ?)**
  - **Une prise en charge globale plus efficace**
    - ⇒ Chirurgie + anesthésie
    - ⇒ Radiothérapie à plus haute dose moins toxique?
    - ⇒ Chimiothérapie plus efficace ?
    - ⇒ Thérapie ciblée
    - ⇒ Soins de support
- **Proposition de réirradiation + fréquente en site déjà irradié**
- **Technique de radiothérapie plus précise**
  - **Modulation d'intensité**
  - **Stéréotaxie**

# THE TOLERANCE OF PRIMATE SPINAL CORD TO RE-IRRADIATION

K. K. ANG, M.D.,\* R. E. PRICE, D.V.M.,† L. C. STEPHENS, D.V.M.,† G. L. JIANG, M.D.,\*  
Y. FENG, M.D.,\* T. E. SCHULTHEISS, PH.D.‡§ AND L. J. PETERS, M.D.\*

1983

The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

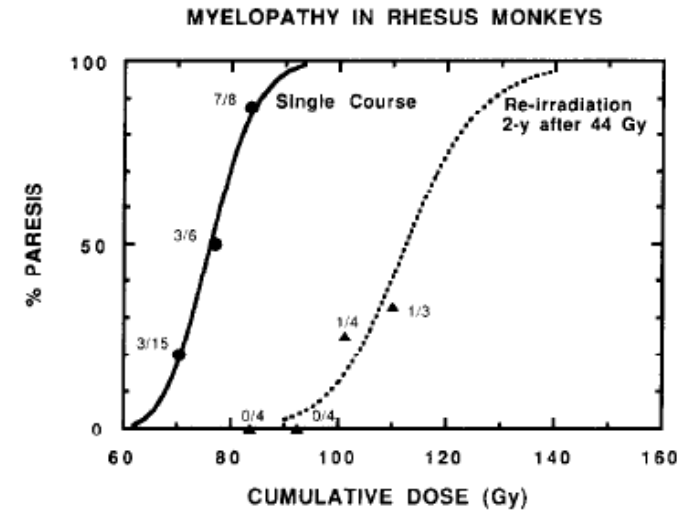
## Mémoire et dose

### ■ Moelle thoracique et cervical de singe Rhésus

- J0 : 44 Gy en fractionnement classique
- 1-2 ans après : 57 Gy = **101 Gy**
- 2-3 ans après : 66 Gy = **110 Gy**

### ■ Taux de faiblesse des extrémités / troubles de l'équilibre

- « oubli de dose » : 34 Gy à 1 an (76%)
- « oubli de dose » : 38 Gy à 2 ans (85%)
- « oubli de dose » : 45 Gy à 3 ans (101%)





## ■ Irradiation chez le cochon

	Irradiation centrale	Irradiation latérale	Réirradiation 1 an après 10 x 3 Gy
14 Gy	-	-	0/2
16 Gy	0/2	0/6	0/4
18 Gy	1/3	1/5	0/4
20 Gy	4/4	4/5	4/4
22 Gy	3/3	5/5	5/5
24 Gy			3/3
Délai d'apparition	71 jours	121 jours	—
TD50	19 Gy	19 Gy	19 Gy



Institution	Cases of myelopathy/ total patients	Median F/U (months)	BED, initial course, (Gy <sub>3</sub> ) Median (Range)	BED, reirradiation (Gy <sub>3</sub> ) Median (range)	Interval between courses (months) Median (range)	Total BED (Gy <sub>3</sub> ) Median (range)	2- Gy dose equivalent, $\alpha/\beta = 3$ Gy Median (range)	2- Gy dose equivalent, $\alpha/\beta = 1$ Gy Median (range)
MSK (36)	0/37	8	60 (10–101)	16 5–50	19 (2–125)	79 (21–117)	47 (13–70)	51 (8–100)
VU (37)	0/34		—	—	—	<100	<60	<60
Munich (38, 39)	0/15	30	70 (34–83)	50 (38–83)	30 (6–96)	115 (91–166)	69 (54–100)	70 (48–107)
Mayo (40)	4/54	4*	60	37	10 (1–51)	97	58	62
Cases with myelopathy	4		All 60	73 <sup>†</sup> (29–115)	9 (5–21)	133 (109–175)	80 (65–105)	83 (69–89)
Henry Ford (41)	0/1	60	75	72	144	147	88	86
UCI (42)	0/1	8	75	42	37	117	70	67
Ontario (43)	0/2	>3–9	(40–56)	(18–35)	(8–20)	(58–91)	(35–57)	(28–51)
VU (44)	0/8		56 (29–78)	42 (36–83)	30 (4–152)	106 (65–159)	64 (39–96)	69 (48–93)
Brescia (45)	0/5	168	47 (32–47)	55 (33–67)	24 (12–36)	94 (80–113)	57 (48–68)	56 (47–67)
Hamburg (46)	0/62	12	29 (29–47)	29 (29–47)	6 (2–40)	69 (59–77)	41 (35–46)	53 (48–57)
Melbourne (47)	0/6	15	All 73	36 (32–39)	15	106 (103–109)	63 (62–65)	66 (64–68)

**224 cas de réirradiation relevé en 2010 : 4 cas de myélopathie soit 1,8%  
1 séries sur 10 (sous évaluation ?, sous publication?)**

**Dose cumulée 133 Gy équivalent à 2 Gy**

- un des intervalles plus courts entre les deux irradiations
- une des dose les plus importantes

# Score de réirradiation



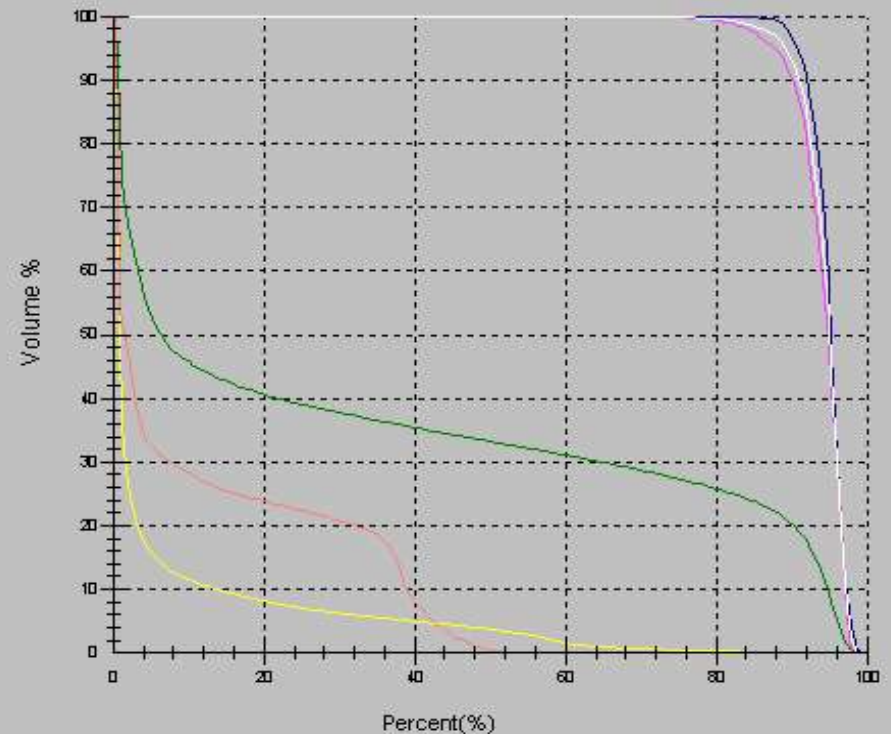
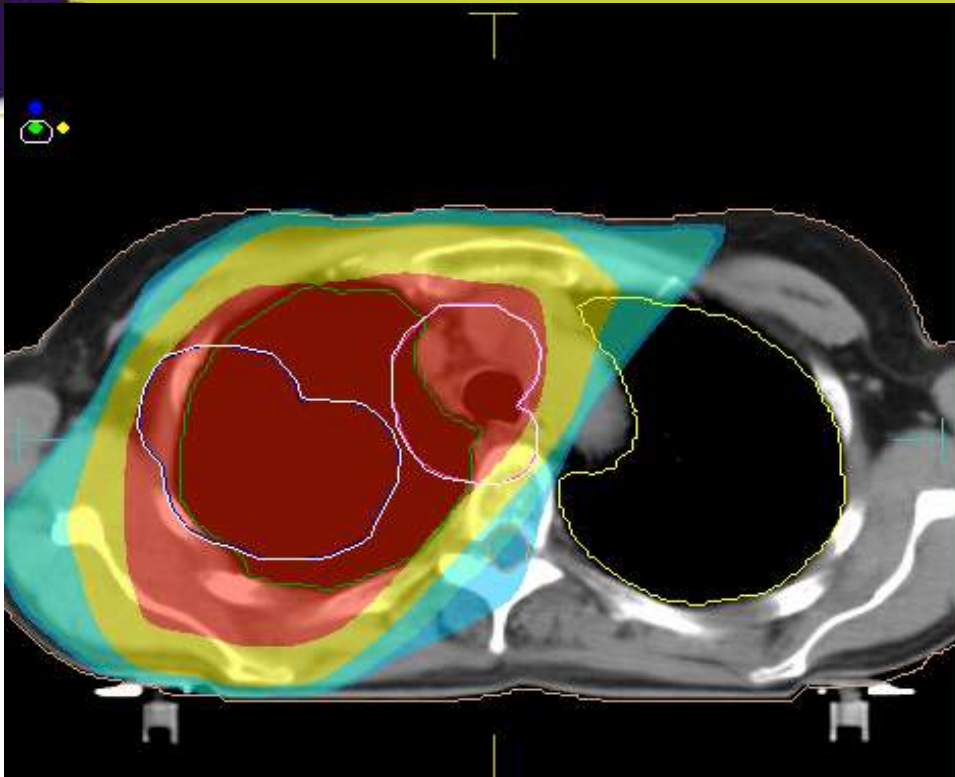
	0 pts	1 pts	2 pts	3 pts	4 pts	5 pts	6 pts	7 pts	8 pts	9 pts
BED Cumulé (Gy2)	≤ 120	120 129	120 139	140 149	150 159	160- 169	170 179	180 189	190- 199	≥ 200
Intervalle < 6 mois	X 4,5									
1 BED > 120 (Gy2)	X 4,5									
Risque de myélite	≤ 3 points : faible risque 3% 4-6: risque intermédiaire: 25% > 6 : haut risque : 90%									

**Eviter un BED cumuler > 120**

**Si BED cumulé 120-150: pas de BED d'une seule séquence > 98**

**Intervalle supérieur à 6 mois**

# La technique de radiothérapie: économie de dose

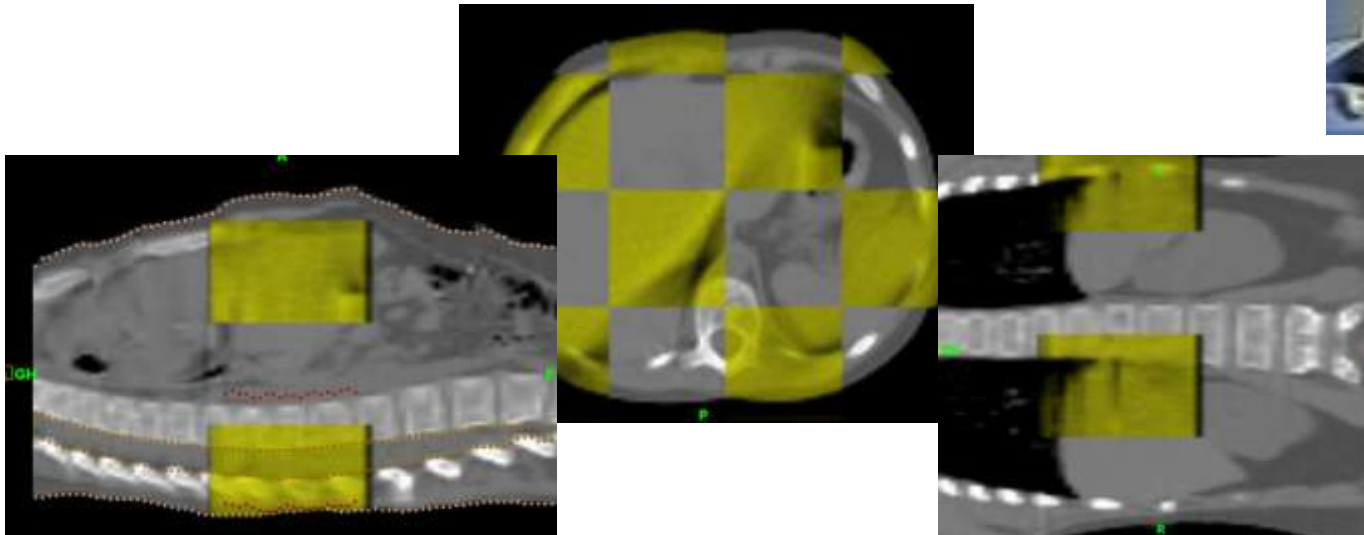


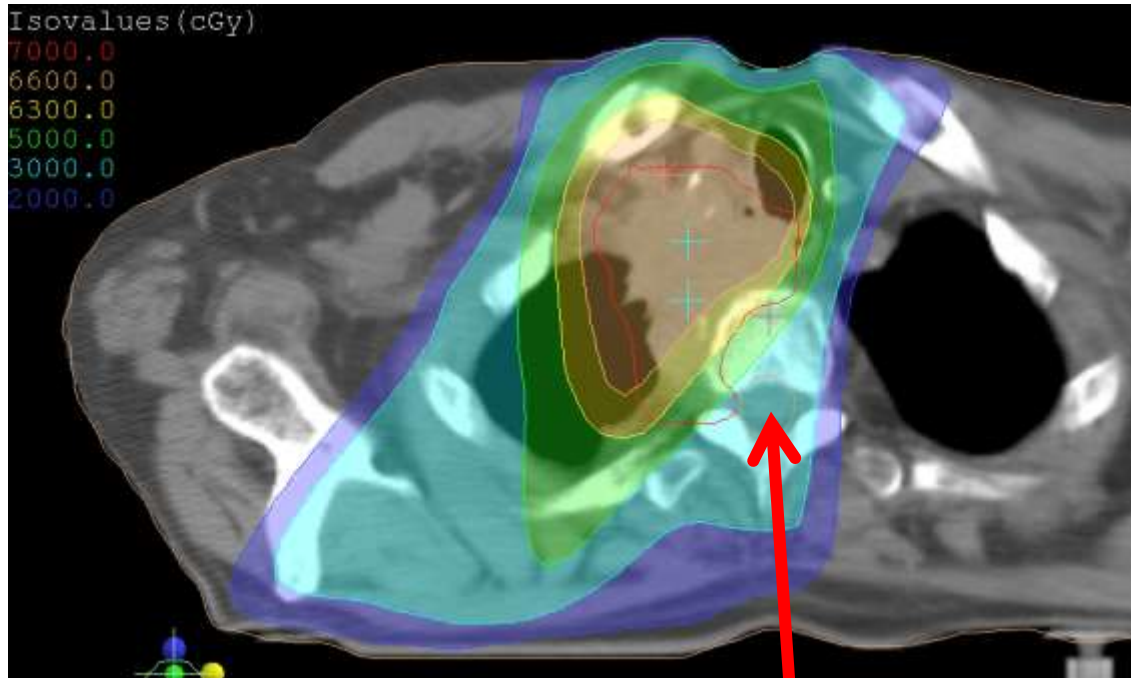
- **Moelle : 40 Gy      irradiation tumeur : 66 Gy**
  - 2 faisceaux antéro-postérieurs = 40 Gy puis 2 obliques = 26 Gy
  - 4 faisceaux d'emblée
  - 40 Gy en 20 fractions de 2 Gy
  - 40 Gy en 33 fractions de 1,21 = 33 Gy si  $\alpha/\beta = 3$  (moelle)

# Rationnel de la radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité

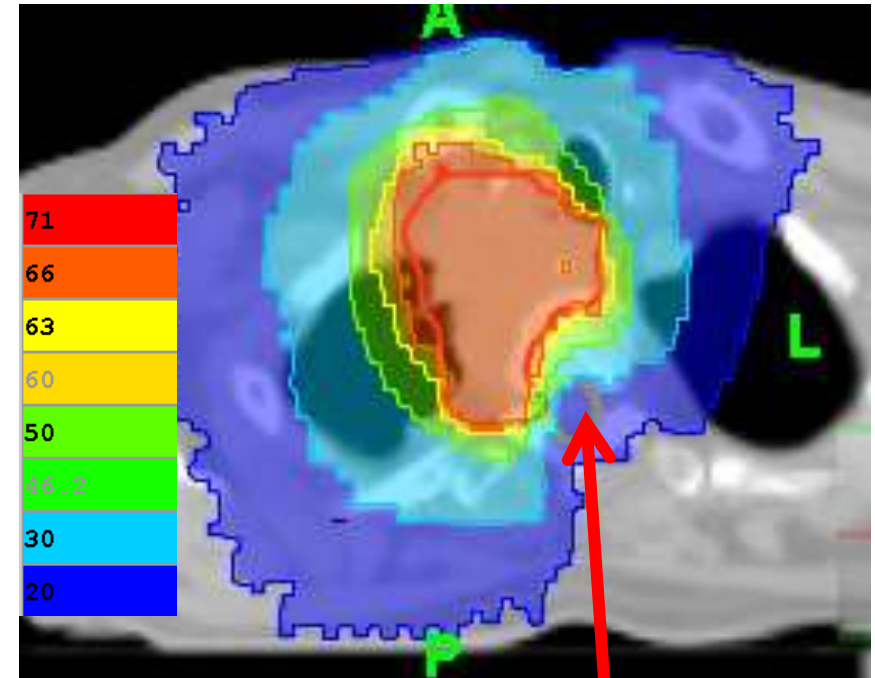


- **Augmenter la dose dans la tumeur**
  - Près d'organes à risque limitant
  - Augmenter le contrôle local
  - Augmenter la vie des patients
- **Diminuer la dose dans les organes à risque**
  - Améliorer la qualité de vie des patients



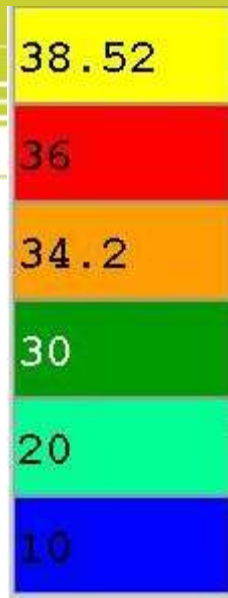


**Bonne irradiation**  
**Dose moelle: 30-40 Gy**

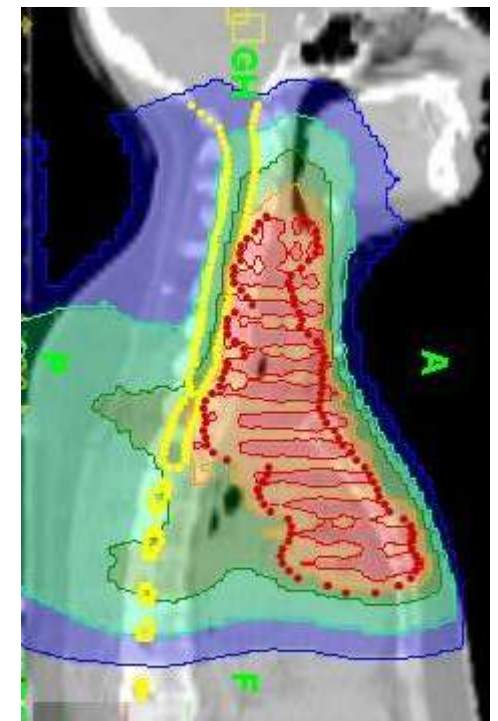
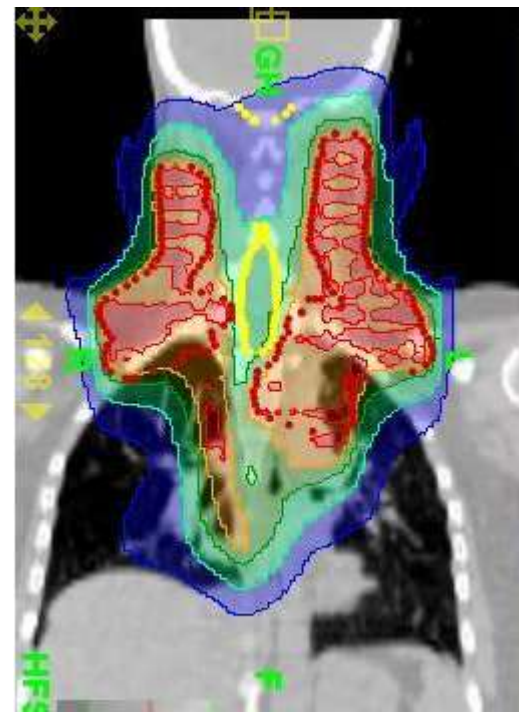
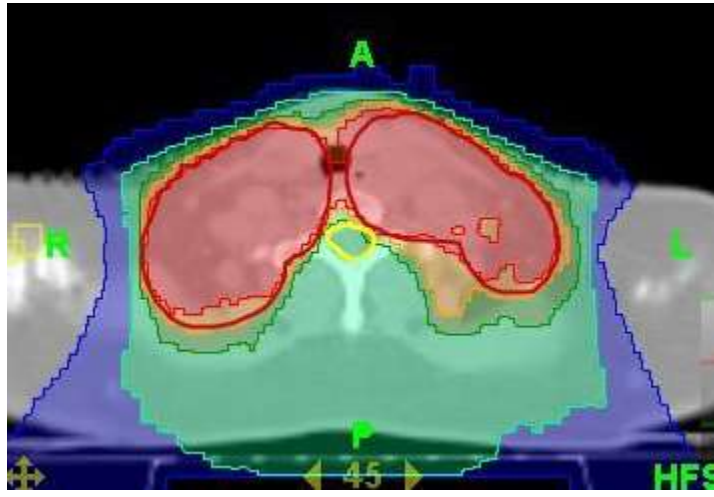


**Très bonne irradiation**  
**Dose moelle:  $\leq$  30 Gy**

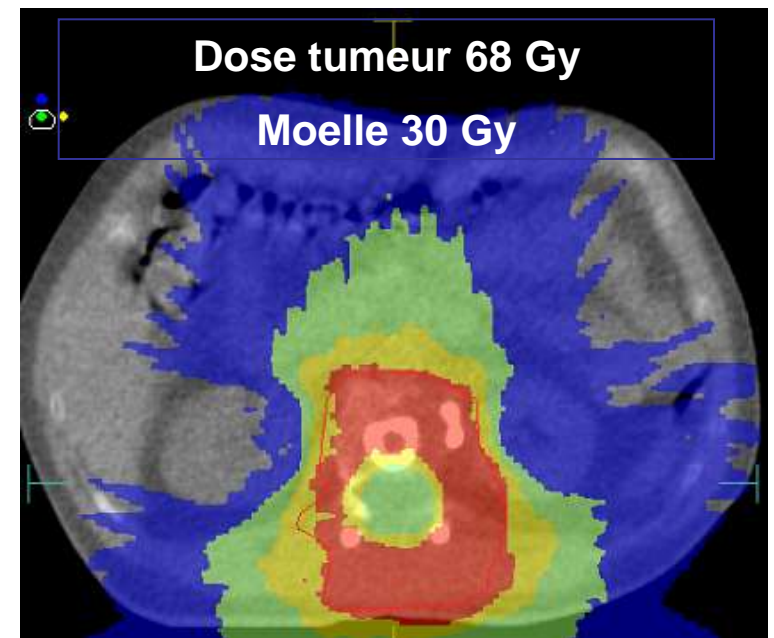
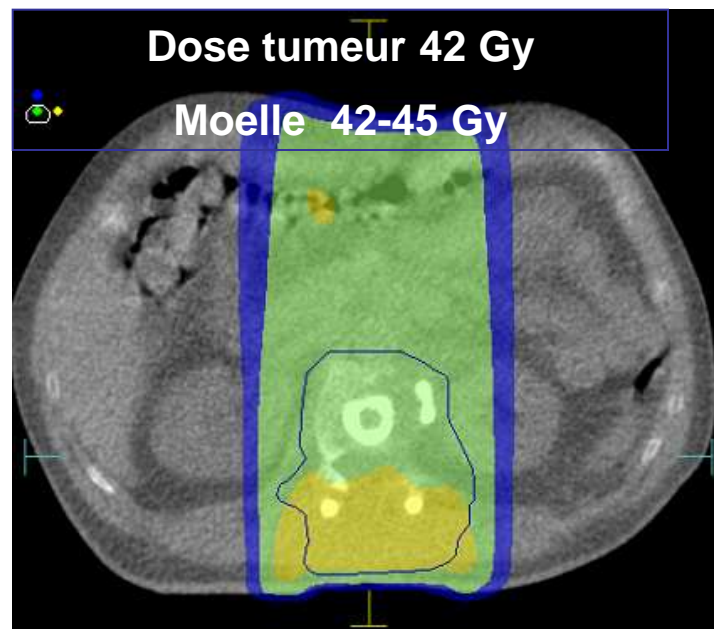
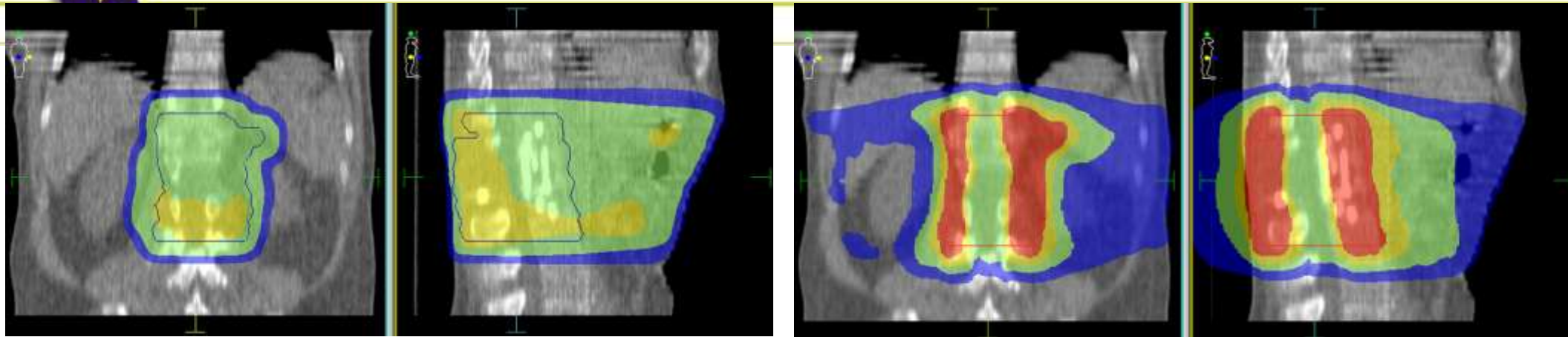
# Thorax - hodgkin



Jeune femme de 25 ans  
Volumineuse maladie de Hodgkin sus diaphragmatique  
Comparaison volume  
Dose aux seins : risque de cancer radio-induit avec les fortes doses



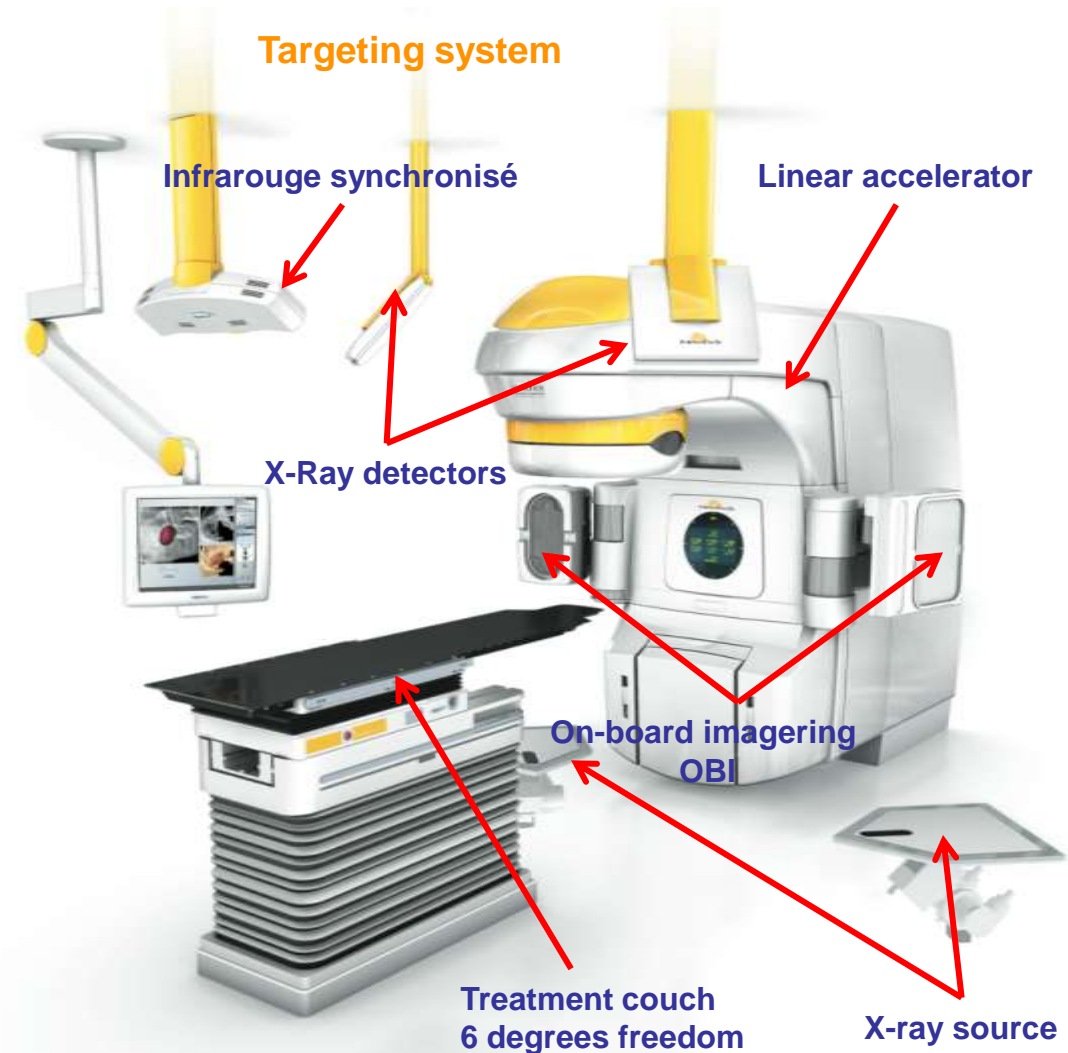
# Chondrosarcome vertébral



Technique à 2 faisceaux – dose max 45 Gy

Technique tomothérapie – V95 = 85%

# Irradiation en conditions stéréotaxiques



# Rationnel de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques



## ■ RT classique antalgique

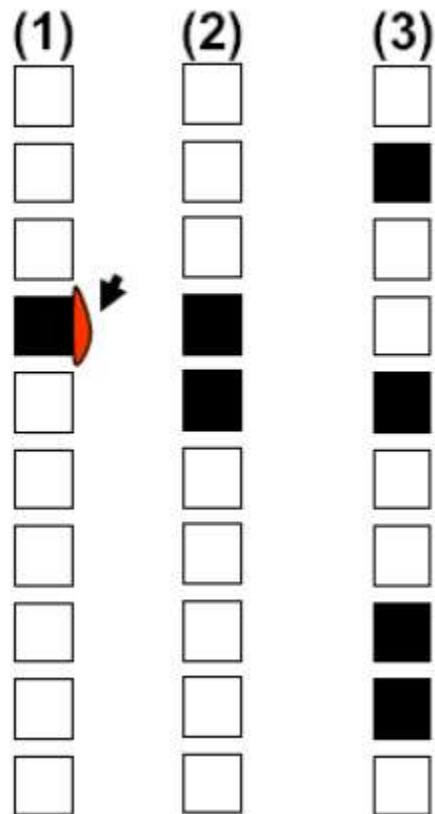
- L'irradiation délivre 10 à 20 séances, 30 à 40 Gy
  - ⇒ Temps de déplacement important
- Développement de la séance unique (8 Gy): peu convaincant
- Temps de réponse 1 à 3 mois
- Récidive dans les 2 ans : 35%
- Irradiation cutanée parfois délétère si chirurgie
- Irradiation de volume de moelle osseuse : + 1 vertèbre inf et sup
- Possibilité de retraitement limité mais actuellement réévaluation en cours

## ■ RT stéréotaxique

- Une à 3 fractions
- Réponse rapide
- Volume limité
- Précision de mise en place extrême



**Figure 1: Diagram of Eligible Metastatic Lesions**



**Dose : 16 Gy en une fraction**

**Dose : 24 Gy en 3 fractions**

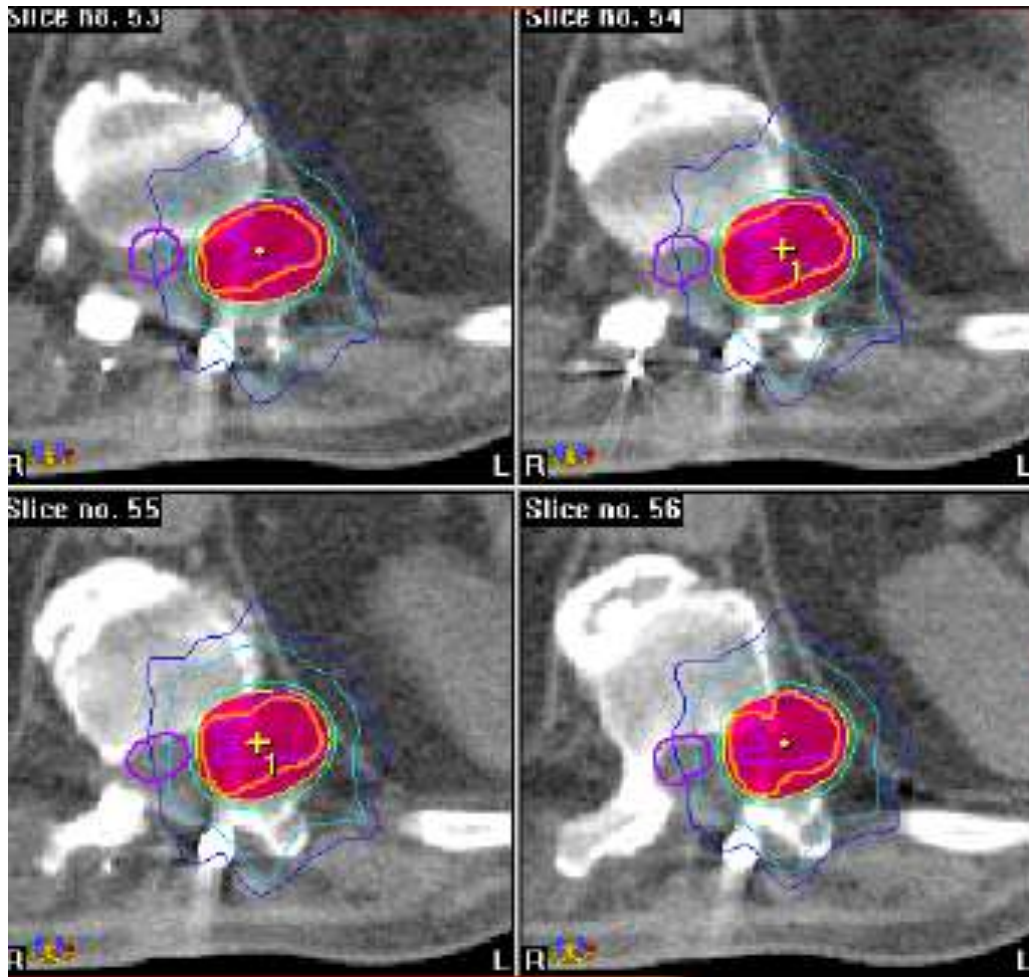
**Dose maximale moelle**

**13 Gy en une fraction**

**20 Gy en 3 fractions**

**1% myélopathie**

**Dose moelle : V10 < 10%**



**Réponse : 80-90%  
de contrôle de la  
douleur**

**Réponse très  
rapide < 3 jours**



- **La myélite radique est devenu un mythe**
  
- **Cependant attention :**
  - **Les techniques nouvelles permettent de prendre des risques « mesurés » ?**
  - **Réirradiation**
  - **Augmentation de la dose totale**
  - **Augmentation de la dose par fraction**

**Ne faisons pas que le mythe devienne réalité**