



Jornada Industria de la Ciencia Innovación y necesidades en las instalaciones de radioterapia

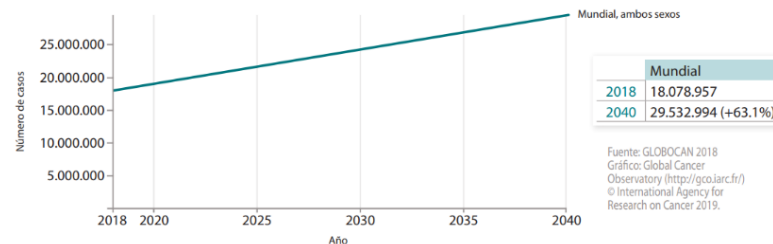
Meritxell Mollà, MD PhD

Jefe de Servicio Oncología Radioterápica, Hospital Clínic Barcelona

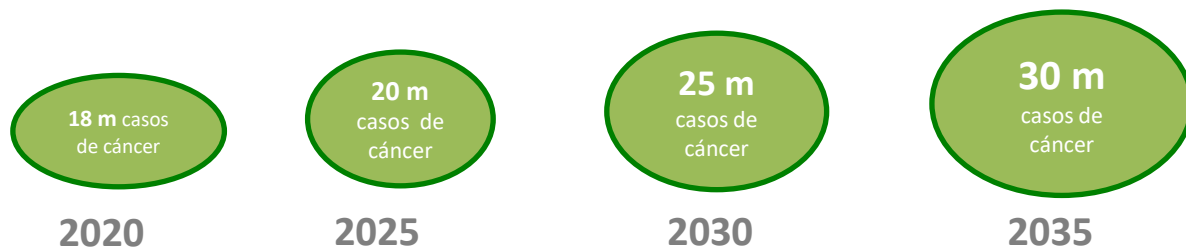
Profesora Asociada, Universitat Barcelona

El cáncer en datos

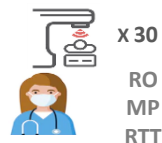
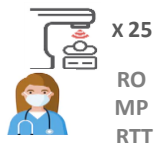
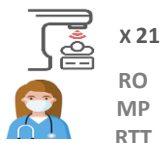
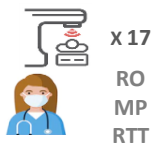
Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para el periodo 2018-2040, ambos sexos.



Número de nuevos casos de cáncer por año (2020-2035)



Necesidades de radioterapia



Áreas estratégicas en Oncología Radioterápica

Enfoque integral centrado en el paciente



Acceso a la **investigación** y evaluación de nuevas tecnologías en RT

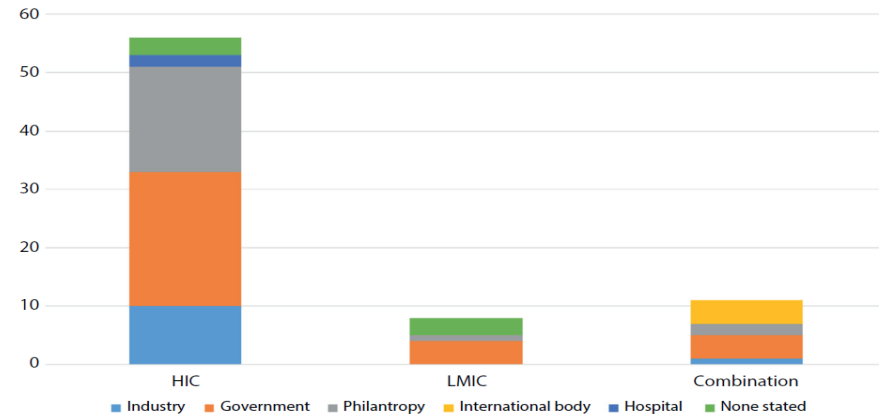
- La investigación y la innovación son fundamentales en un servicio de RT
- La colaboración en ensayos clínicos es clave para un mejor acceso a las nuevas técnicas y elevan los estándares de tratamiento debido a los rigurosos procesos de control de calidad
- La colaboración necesita incluir la industria y la farma
- La financiación y formación son esenciales
- *Commissioning though Evaluation Report (CtE)* Puesta en marcha de nuevos tratamientos a través de un programa de evaluación común

Investigación: Estudios Clínicos Randomizados

J Dodkins, IJROBP 2022. Is Clinical Research Serving the Needs of the Global Cancer Burden? An Analysis of Contemporary Global Radiation Therapy Randomized Controlled Trials

- Estudio retrospectivo de cohortes: identificó todos los **fase 3 Randomizados que evaluaban terapias anticáncer** publicadas del 2014 al 2017
- 694 RCTs de los cuales 64 eran de **Radioterapia RCTs (9%)** comparado con 601 de tratamiento sistémico RCTs (87%)
- El 17% de los RCTs de Radioterapia recibieron financiación de la industria en comparación con el 79% de los RCTs de tratamiento sistémico

➤ **Necesitamos mayor inversión en estudios randomizados**



Investigación: Recopilación de datos

- Proyecto Innovación RT → Registro nacional prospectivo (base de datos mínima) → Ventajas:
 - Evaluación de resultados en salud: analizar y publicar los resultados clínicos
 - Identificar equidades de acceso y de administración y corregir planificaciones regionales
 - Monitorizar el cumplimiento de los objetivos de calidad
 - **Por que es importante en RT?**
- Muchas técnicas tienen una rápida aceptación en la comunidad científica, pero hay poca evidencia en estudios prospectivos**

Equipo multidisciplinar real

- Garantizar la calidad en el abordaje del cancer “Europe's Beating Cancer Plan 2020”:
 - **Equipos multidisciplinarios**: enfocado en la enfermedad, desde su prevención y el diagnóstico precoz hasta el tratamiento y cuidado de los supervivientes del cáncer con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes
 - Impulsar el modelo de **consulta virtual de las Redes Europeas de Referencia (ERNs)**



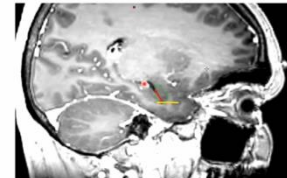
Educación

- Educación y formación de investigadores y profesionales, en particular en radiología, medicina nuclear y radioterapia...adaptados a las nuevas generaciones
- Webinars y educación online accesible adaptada a las necesidades (entorno virtual para RT)
- Cursos interactivos por modulos, E-Learning
- Programa de formación “interespecialidad”



Weekly contouring training sessions

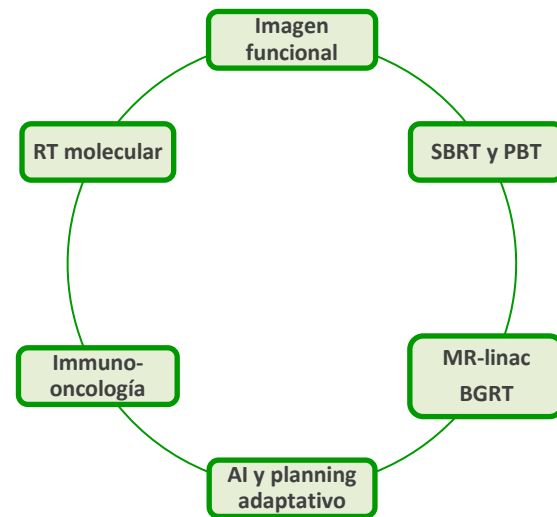
Temporal horn of ventricle
Posterior border
Inferior border



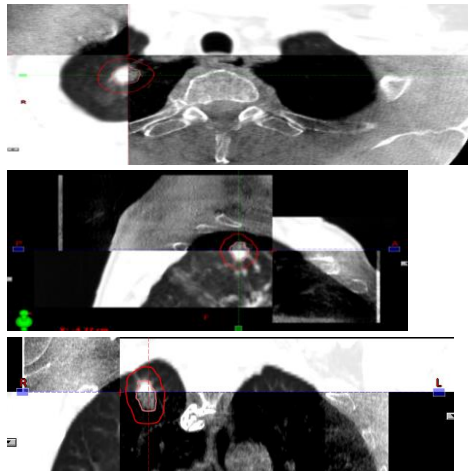
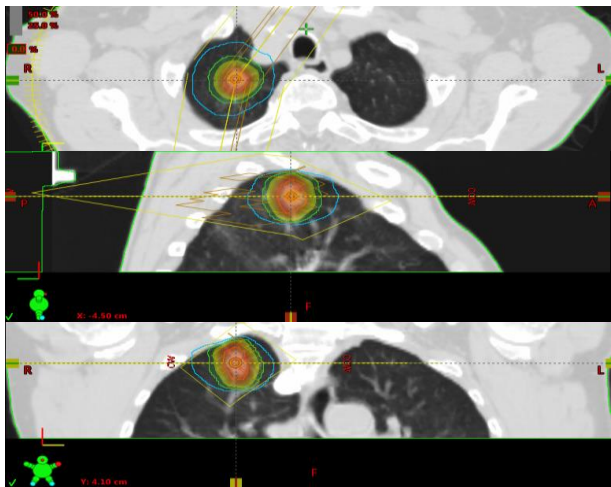
ESTRO 2022

Incorporación tecnológica e innovación terapéutica

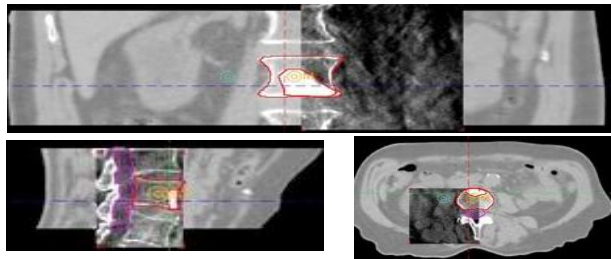
- Cómo administrar la dosis de radiación prescrita a las células cancerosas, manteniendo la dosis al tejido normal lo más baja posible → **Nuevas técnicas**
- Delimitación óptima de los volúmenes a tratar → **Imagen Funcional -Radiomics**
- Cómo facilitar las prescripciones de dosis de radiación individualizadas que reflejen la radiosensibilidad del tumor y los tejidos normales → **RT molecular**



Radioterapia Guiada por la Imagen

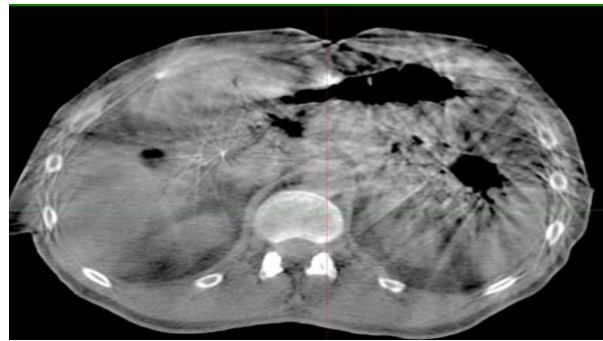


Lung Cone Beam CT



Vertebral Cone Beam CT

IGRT- Cone Beam CT abdomen

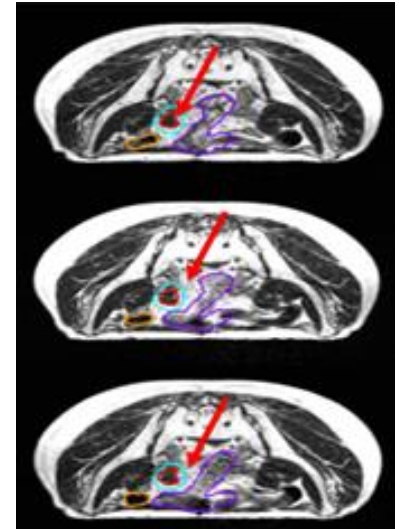
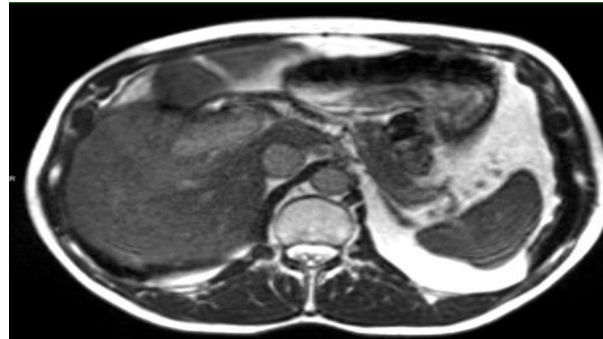


Nuevas técnicas:

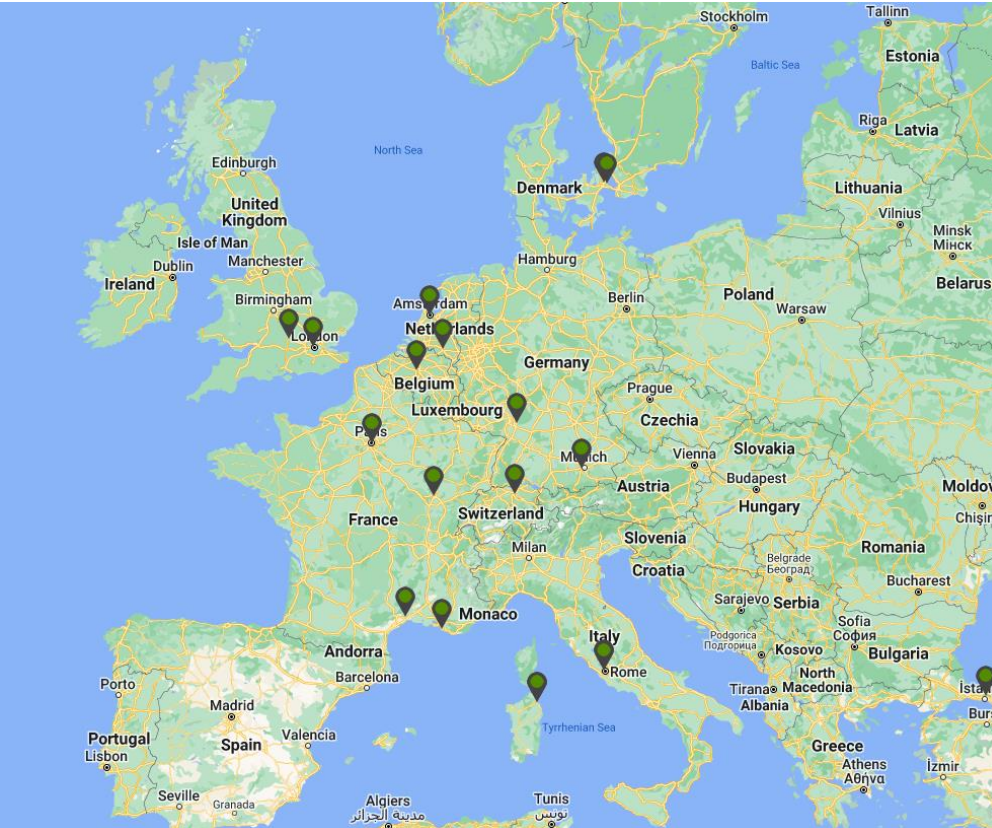
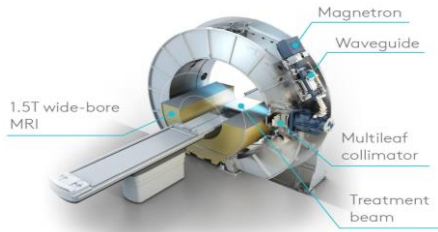
RMN-Linac

¿Que pacientes se pueden beneficiar?

- Tumores en abdomen y pelvis
- SBRT dosis única
- Control movimiento intrafracción



MRIdian ViewRay y Elekta Unity en Europa:



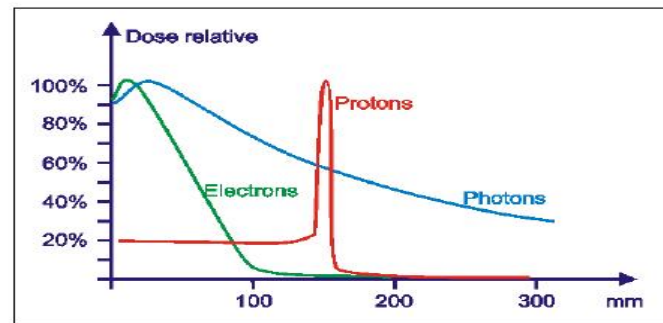
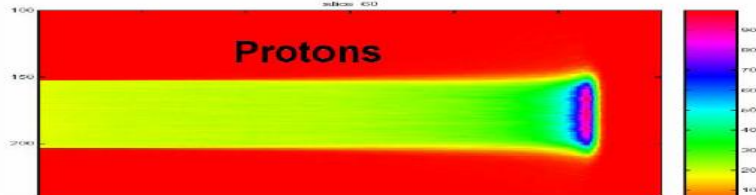
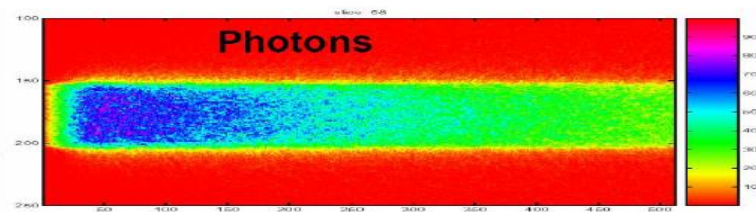
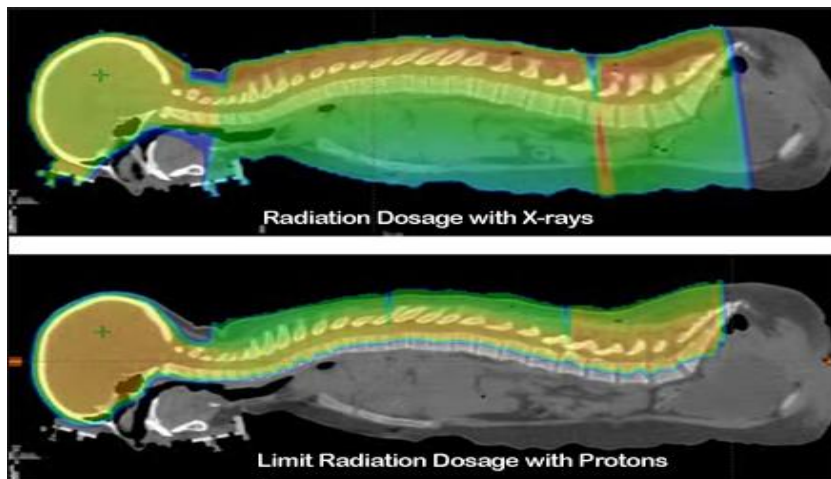
Europe

- Radboud UMC
- The Christie**
- The Royal Marsden**
- Netherlands Cancer Institute**
- UMC Utrecht** (3 systems)
- Hopital Rivera-Chablais
- University of Tubingen
- Ospedale Sacro Cuore Don Calabria
- Odense
- Uppsala University Hospital
- Rutherford Cancer Centre, Liverpool¹
- Hospices Civils de Lyon
- La Paz
- RTG Deventer
- RIF
- Trier
- Jules Bordet¹
- Brescia²
- Dresden

Nuevas técnicas: Protonterapia

ASTRO-SEOR. Indicaciones protonterapia:

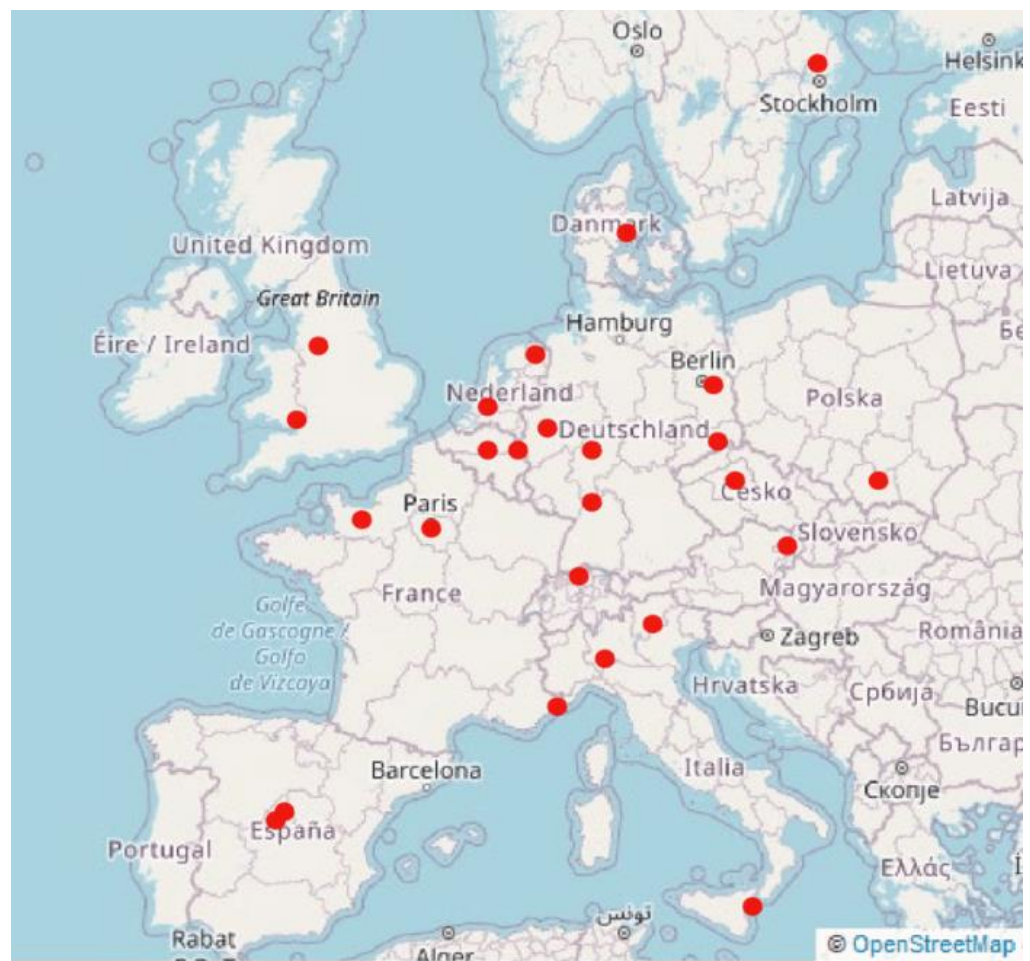
- T. Oculares
- T. de base de cráneo o próximos: cordomas,...
- T. en población pediátrica: SNC, próximos a OAR (médula, corazón,...)
- Re-RT casos seleccionados



Centros de protones en Europa →

Centros de protones en España:

- 2 centros privados Madrid
- 1 centro publico adjudicado H. Valdecillas-Santander
- Mecenaje para 10 centros publicos en los próximos 5-6 años



Comparación de planes de tratamientos entre centros!!

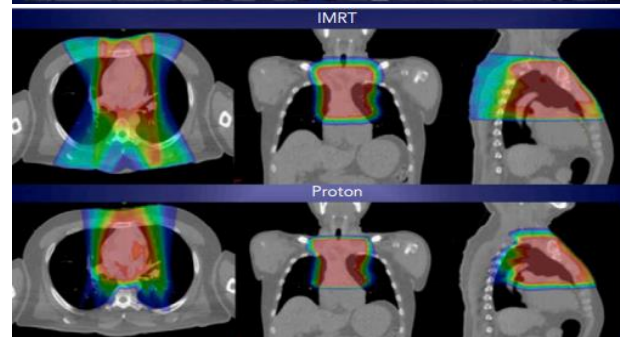
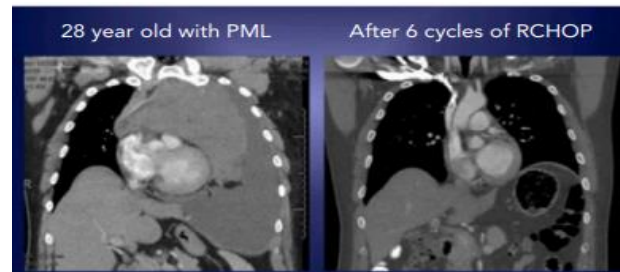


30 year old presenting with HL spanning on both side of the heart

IMRT

Proton

	IMRT/ mean dose	Proton/ mean dose
Esophagus	20.8	13.2
Heart	25.2	13.5
LAD	39.7	27.7
LV	22.2	6.4
RCA	36.7	36.3
Lungs	12.0	10.8
Body	7.1	2.36

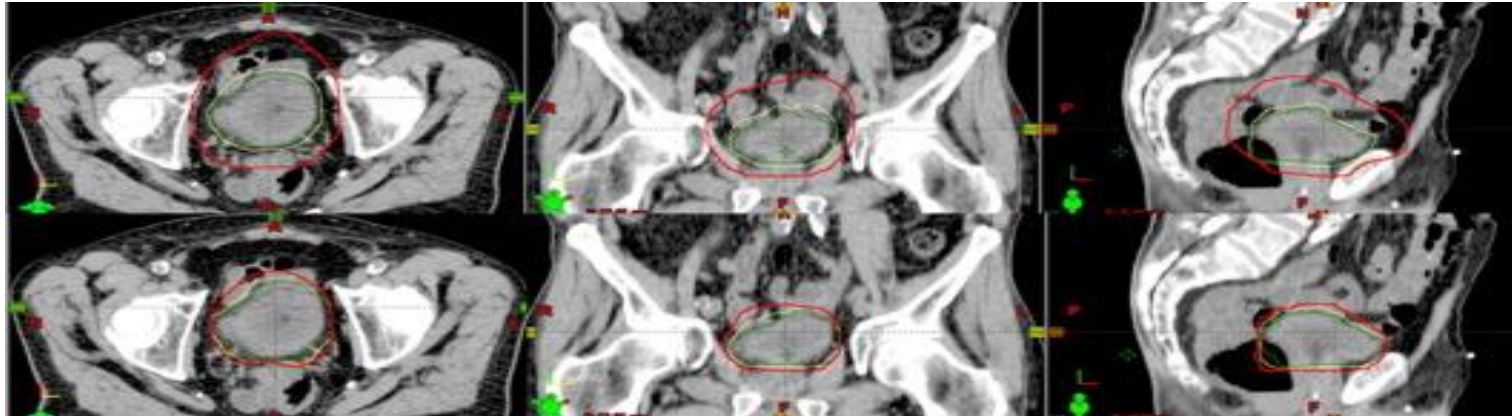


	IMRT/ mean dose	Proton/ mean dose
Esophagus	16.8	16.6
Heart	7.2	7.2
LAD	16.6	17.2
LV	1.89	2.0
RCA	6.0	6.8
Lungs	8.5	6.8
Body	3.3	2.0



Nuevas técnicas: RT Adaptativa

- Cambiar el plan de tratamiento de radiación de un paciente durante la sesión de tratamiento para tener en cuenta los cambios temporales en la anatomía



RT Adaptativa

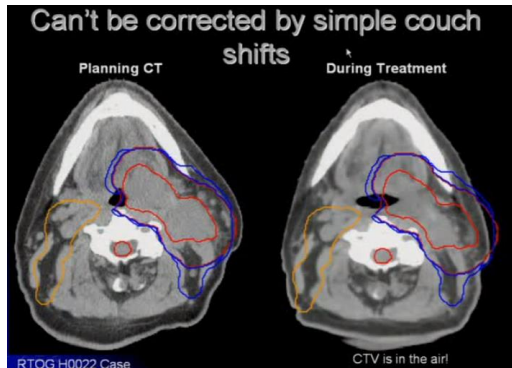
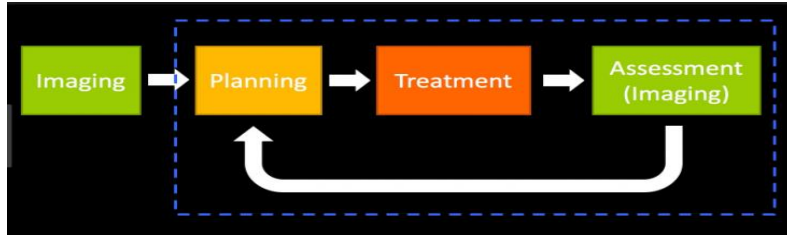


Imagen guiada vs. RT Adaptativa:

- IGRT: proceso para reposicionar al paciente sin modificar el tratamiento inicial
- RTA: Implica la modificación del plan inicial de forma individual

Beneficios:

- Reducción de los márgenes para IGRT
- Reducción de la dosis de tejido normal
- Imagen guiada por la dosis, en lugar de basado en la anatomía

Necesidades:

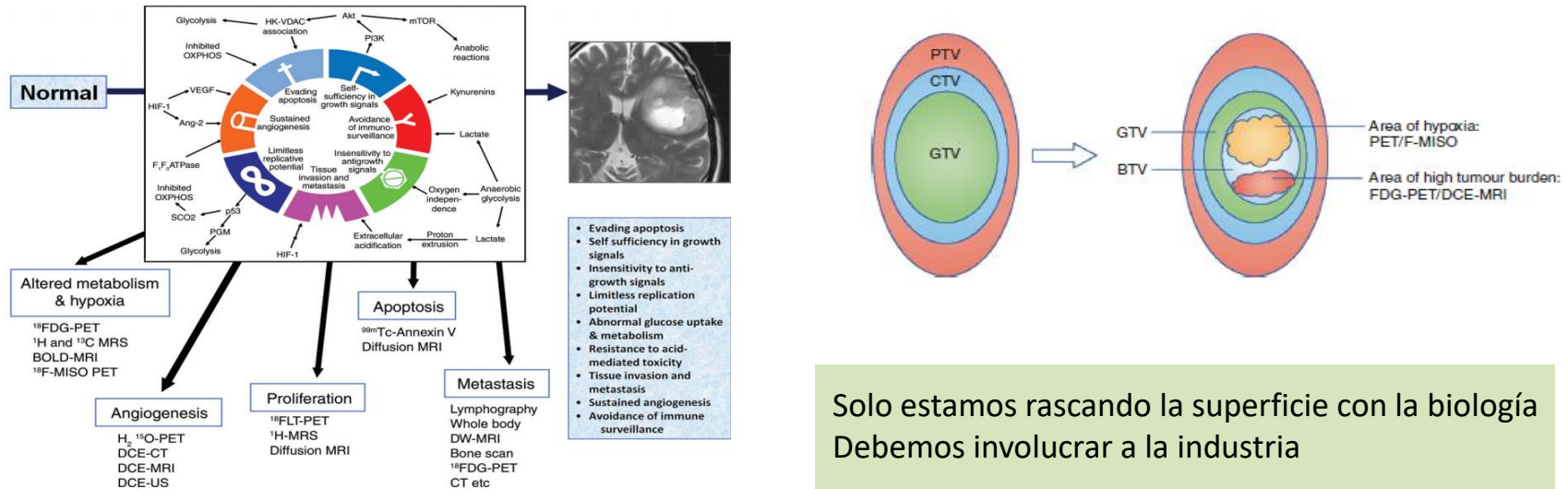
Automatización de procedimientos: IA?

Incorporación tecnológica e innovación terapéutica

- Cómo administrar la dosis de radiación prescrita a las células cancerosas, manteniendo la dosis al tejido normal lo más baja posible → **Nuevas técnicas**
- Delimitación óptima de los volúmenes a tratar → **Imagen Funcional - Radiomics**
- Cómo facilitar las prescripciones de dosis de radiación individualizadas que reflejen la radiosensibilidad del tumor y los tejidos normales → **RT molecular**

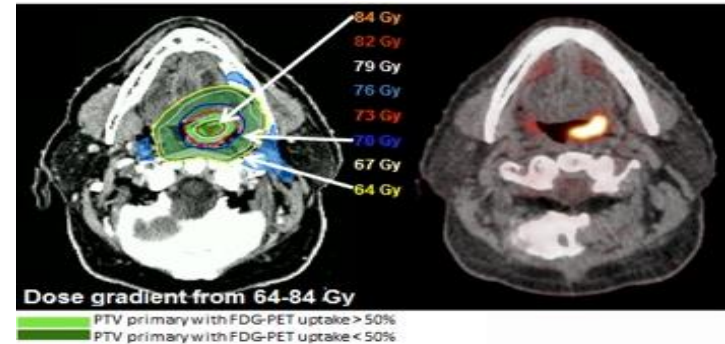
Imagen Functional-Radiomics

- Nuevas imágenes funcionales: Incorporación de técnicas de imagen metabólica y molecular en el proceso de planificación de RT → Nuevo concepto: **Biological Target Volume**



Biology Guided RT (BGRT)

- PET-CT y Acelerador Lineal
 - Guiar la administración de la radiación en función de la biología del tumor a través de la captación del radioisotopo

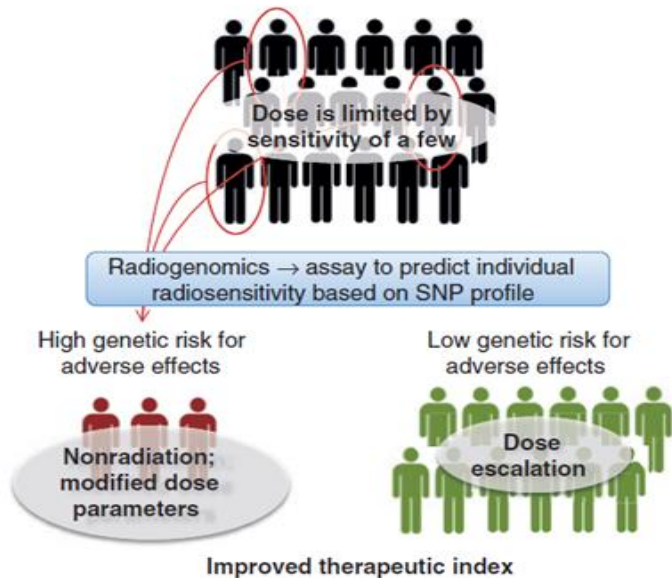


Incorporación tecnológica e innovación terapéutica

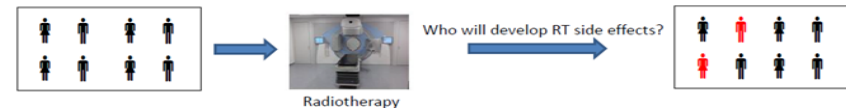
- Cómo administrar la dosis de radiación prescrita a las células cancerosas, manteniendo la dosis al tejido normal lo más baja posible → **Nuevas técnicas**
- Delimitación óptima de los volúmenes a tratar → **Imagen Funcional - Radiomics**
- Cómo facilitar las prescripciones de dosis de radiación individualizadas que reflejen la radiosensibilidad del tumor y los tejidos normales → **RT molecular**

Biomarcadores predictivos de toxicidad

Objetivo: detectar el riesgo individual de desarrollar efectos secundarios radioinducidos y adaptar los tratamientos a cada paciente reduciendo morbilidad.



To develop validated clinical models and incorporate biomarkers to identify before treatment cancer patients at risk of radiotherapy (RT) side-effects and use the models to design interventional trials aimed at reducing side-effects and improving quality of life in cancer survivors who underwent radiotherapy.



Firmas de radiosensibilidad tumoral

Objetivo:

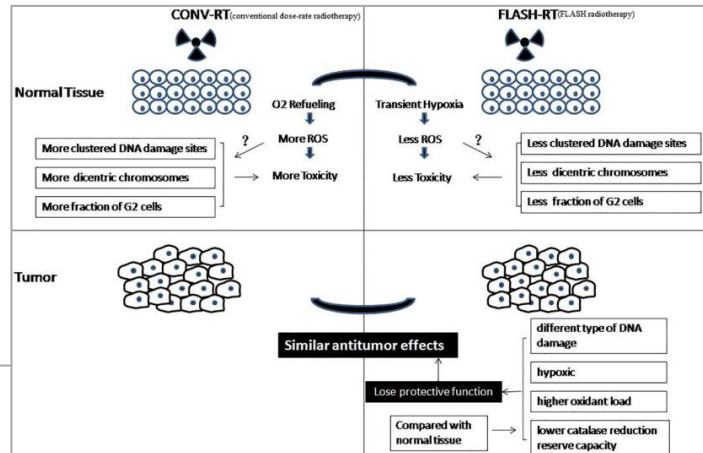
Marcadores predictivos/pronósticos del beneficio de la radioterapia: riesgo de recaída loco-regional, beneficio o no de realizar RT

TABLE 2. Studies Evaluating the Association Between Genomic Classifiers and Locoregional Recurrence

Assay	Description	Validation Sets	Clinical Trial Prospective Validation	References
Oncotype DX (Genomic Health, Redwood City, CA)	21-gene recurrence score originally designed to predict risk of distant metastases but also shown to be independently prognostic for LRR	Patients from NSABP B-14/B-21, n = 355 placebo, n = 895 tamoxifen, n = 424 tamoxifen and chemotherapy (1982-1993)	IDEA, MA.39	Mamounas et al ³⁰
		1,396 MSKCC early-stage ER-positive/HER2-negative patients (2008-2013)		Turashvili et al ³³
		316 patients from SWOG 8814 (1989-1995)		Woodward et al ³⁵
		1,065 patients from NSABP B-28 (1995-1998)		Mamounas et al ²⁹
		338 patients on ECOG E2197 (1998-2000)		Solin et al ³⁶
MammaPrint	70-gene signature designed to predict distant metastases but also shown to be prognostic for LRR	1,053 patients with invasive BC treated in Netherlands (1984-2006)		Drukker et al ²⁷
EndoPredict	8-gene signature designed to predict distant metastases but also found to be prognostic for LRR	1,324 patients on ABCSG-8 trial (1996-2004)		Fitzi et al ³²
PAM50 (Prosigna; NanoString, Seattle, WA)	58-gene risk of recurrence signature designed to predict risk of distant metastases; also shown to be prognostic for LRR	1,308 patients on ABCSG-8 trial (1996-2004)	PRECISION, EXPERT	Fitzi et al ³⁴
Wound response signature	70-gene signature known to predict metastasis-free and overall survival; also shown to be prognostic for LRR	295 patients with stage I/II BC treated at Netherlands Cancer Institute (1984-1995)		Nuyten et al ³¹
Cheng et al ³⁸ local recurrence score	34-gene signature designed to predict local recurrence risk	158 patients with invasive BC treated with mastectomy and no radiation at Duke or Koo Foundation Sun Yat-Sen Cancer Center (1990-2001)		Cheng et al ³⁶
DBCRT gene profile	7-gene signature designed to predict local recurrence risk	273 patients on the DBCG82b/c trials (1982-1990)		Tramm et al ³⁷
Radiation sensitivity score	51-gene score enriched for cell cycle arrest and DNA damage response aimed to assess radiation sensitivity; prognostic for local recurrence, predictive of radiation benefit	295 patients with stage I/II BC treated at Netherlands Cancer Institute (1984-1995)		Speers et al ³⁸
Radiosensitivity Index	10-gene expression score developed to assess radiation sensitivity; prognostic for local recurrence, predictive of radiation benefit	343-patient data set from 4 Dutch centers and 1 French center (1984-2002)		Eschrich et al, ³⁹ Torres-Roca et al ⁴⁰
Genomically adjusted radiation dose	Combination of radiosensitivity index and the linear quadratic model; prognostic for local control and predictive of response to radiation across a range of radiation doses	343-patient data set from 4 Dutch centers and 1 French Center (1984-2002), as well as 643 patients treated from Total Cancer Care Protocol of 17 institutions (2006-2018)		Ahmed et al ⁴⁰

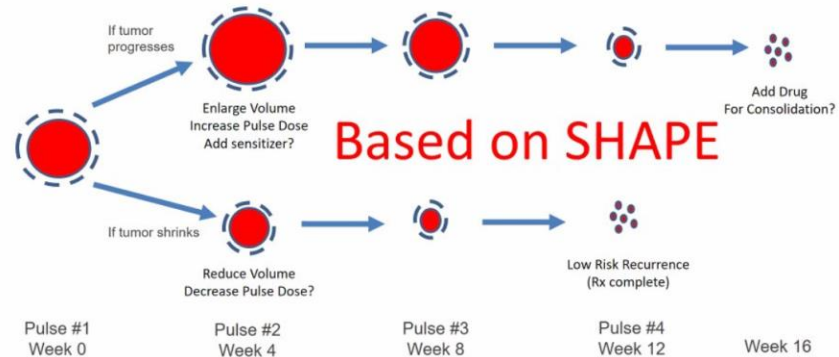
Nuevos enfoques para una innovación en radioterapia: Alteración “temporal” en la administración de la RT

- **RT-FLASH** La dosis se administra a una tasa de dosis ultra alta (≥ 40 Gy/s).
 - 400 veces más rápida que la RT convencional.
 - Experimentos recientes con animales han demostrado que reduce el daño inducido por la radiación en tejidos sanos.
 - 2018 primer paciente tratado en Suiza.
 - Podría convertirse en una de las principales tecnologías de radioterapia en aplicaciones clínicas en el futuro.



Nuevos enfoques para una innovación en radioterapia: RT basada en su “funcionamiento” más q en la forma de administración

- **PULSAR RT**- Personalized Ultrafractionated Stereotactic Adaptive Radiotherapy:
 - Administrar elevadas dosis de radiación adaptadas a la respuesta del tratamiento.
 - Tecnología de imágenes de última generación para monitorizar el tumor entre tratamientos y analizar la respuesta de cada dosis.



Conclusiones:

- Aumentar la conciencia sobre la importancia de la radioterapia en la salud mundial lanzado iniciativas/ estrategias que incluyan: **Financiación y Formación para poder Investigar e Innovar**