

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport des aiguilles interstitielles intra-paramétriales au cours de la
curiethérapie après radiothérapie dans la prise en charge des
cancers du col de l'utérus localement avancé au Centre Oscar
Lambret.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2022 à 16h
au Pôle Recherche
par **Estelle GESTA**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Carlos MARTINEZ GOMEZ

Monsieur le Docteur Alexandre ESCANDE

Monsieur Adrien HALTY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA LARGO

SOMMAIRE :

- I. Introduction**..... 1
- II. Materials and methods** 7
 - A. Patient 7
 - B. Treatment 7
 - C. Simulated treatment..... 8
 - D. Outcomes 9
 - E. Statistical considerations..... 9
- III. Results** 11
 - A. Population..... 11
 - B. Treatment plans 14
 - C. Dosimetric analysis 15
 - D. Clinical Survival..... 16
 - E. Safety 20
- IV. Discussion** 21
- V. Conclusion** 26

Liste des Abréviations

HPV : Human Papilloma Virus

IMRT : Radiothérapie par Modulation d'Intensité

EBRT : Traitement par radiothérapie externe

Gy : Gray

EQD2 : Equivalence de Dose de 2 Gy

IGABT : Curiethérapie Adaptative Guidée par l'Imagerie

IC/IS : Intracavitary / Interstitial ; Curiethérapie avec aiguilles interstiellles intra-paramétriales

GTV : Gross Tumour Volume

HR-CTV : Hight Risk Clinical Tumour Volume ; CTV à haut risque

RI-CTV : Clinical Tumour Volume Intermediaire Risk ; CTV à risque intermédiaire

OAR : Organes à risques

D_{2 OAR} : Dose reçue par les 2 cm³ les plus exposées de l'organe à risque au cours de la curiethérapie

PIBS : Bord postéro-inférieur de la symphyse pubienne

PIBS-2 : Bord postéro-inférieur de la symphyse pubienne moins 2 cm

I. Introduction

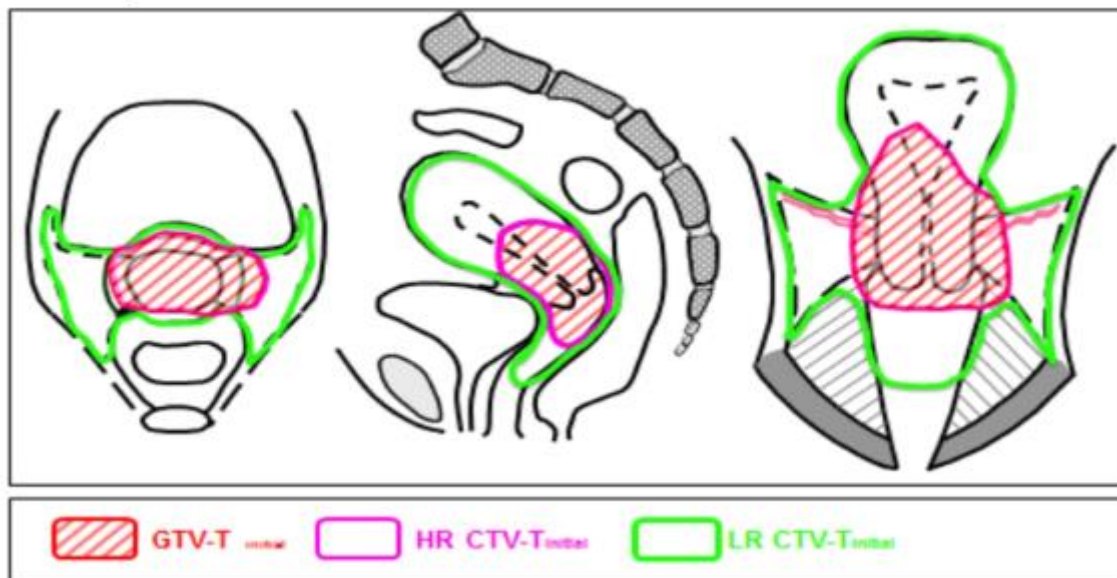
Le cancer du col de l'utérus correspond à plus 500 000 nouveaux cas dans le monde en 2018, et reste la 3^{ème} cause de décès par cancer chez les femmes dans les pays en voie de développement¹. En France, en 2018, l'incidence est de près de 3000 nouveaux cas, avec une survie à 5 ans estimée à 63%, tous stades confondus. On remarque sur ces 30 dernières années une diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer du col utérin dans les pays développés (Amérique du Nord, et Europe de l'Ouest) devant une démocratisation du dépistage, et le développement de la vaccination des jeunes femmes de 12 à 26 ans contre l'Human Papilloma Virus, particulièrement contre HPV-16 et HPV-18.

Au diagnostic, il est recherché les facteurs de mauvais pronostics qui vont influencer la suite de la prise en charge : la taille tumorale², le stade FIGO, l'envahissement ganglionnaire^{3,4}, puis la présence d'emboles vasculaires⁵ et l'histologie. En effet, les tumeurs localisées (FIGO IA1 – IB1), et de petites tailles vont être prise en charge prioritairement par conisation ou hystérectomie, pouvant être associé à une exploration ganglionnaire en fonction de la présence de facteurs de mauvais pronostiques. Un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie et curiethérapie peut être discuté pour les tumeurs avec des marges de résection envahies, une infiltration des paramètres ou la présence d'emboles vasculaires sur la pièce opératoire. Une curiethérapie néo-adjuvante peut être proposée, avant hystérectomie totale, pour les petites tumeurs de stade FIGO IB1.

Au contraire, les tumeurs localement avancées (IB2 – IVA) présente des taux de survie plus faibles (survie globale à 5 ans à 40%, contre plus de 80 % pour les tumeurs localisées). La radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie

utéro-vaginale est le traitement de référence dans ces situations. Le traitement recommandé de radiothérapie externe correspond à un traitement délivré par modulation d'intensité (IMRT), en 45 – 50 Gy, en 1,8 – 2 Gy par fractions, sur l'ensemble de l'utérus, la partie supérieure du vagin, les paramètres et les aires ganglionnaires pelviennes. Les champs d'irradiation peuvent être étendus à l'ensemble du vagin et les aires ganglionnaires inguinales s'il existe un envahissement du tiers inférieur du vagin ; ainsi qu'aux aires ganglionnaires lombo-aortiques si un envahissement lombo-aortique est retrouvé au cours de l'exploration ganglionnaire initiale, par TEP-TDM ou curage lombo-aortique. Une chimiothérapie concomitante, à visée radio-sensibilisante, par Cisplatine 40mg/m² hebdomadaire en 1^{ère} intention, doit être envisagée au cours de la radiothérapie.⁶

Panel A: Targets for EBRT

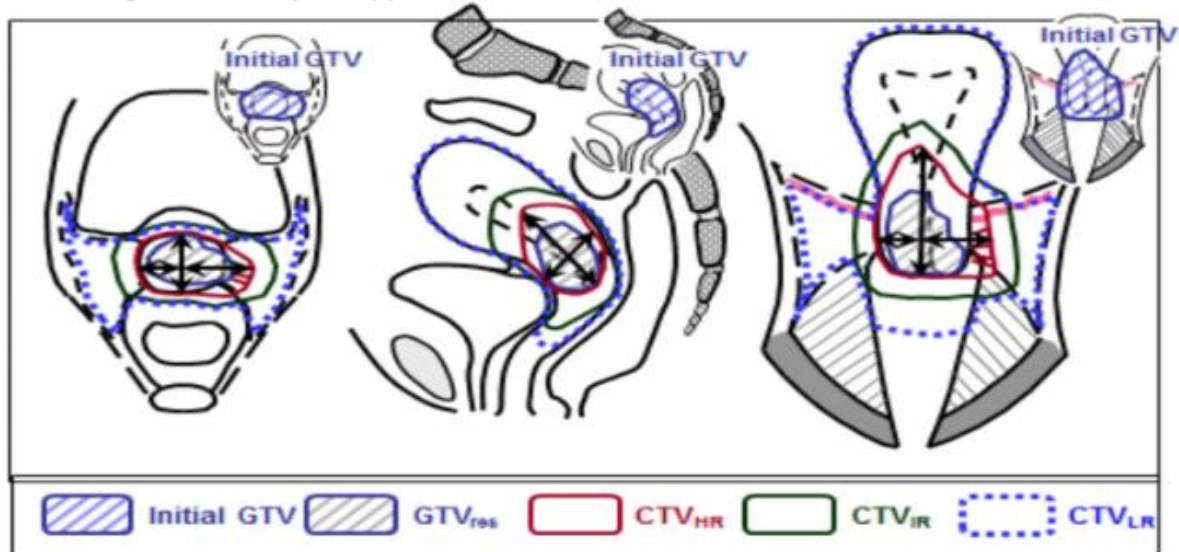


Proposition de contourage par EMBRACE pour les tumeurs localement avancé du Col de l'Utérus au cours de la radiothérapie externe.

La curiethérapie utéro-vaginale permet un complément de dose, nécessaire et indispensable pour obtenir une dose totale de traitement de plus de 85 Gy en Equivalence de Dose de 2 Gy (EQD2) sur le volume cible, et permettre un contrôle locale à 90 % à 5 ans⁷.

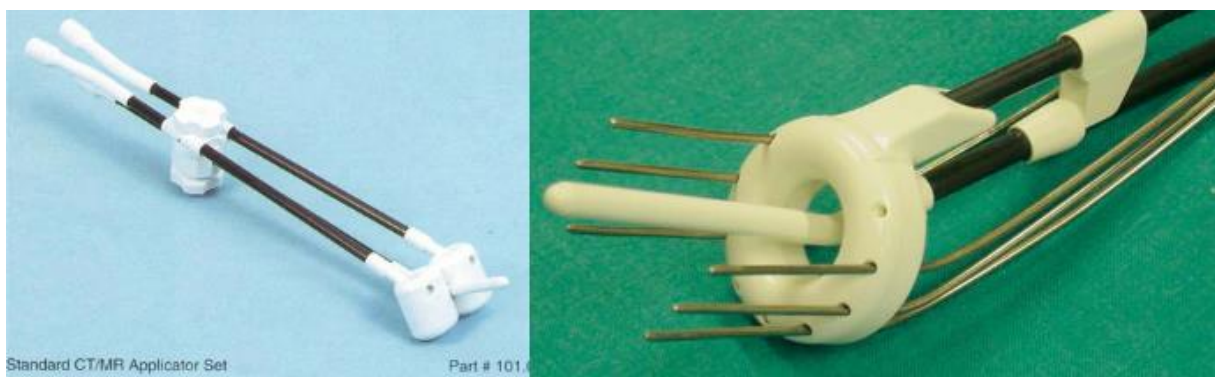
Cette dose a d'abord été prescrite sur le Point A, puis plus récemment, depuis l'avènement du traitement de Curiothérapie Guidée par l'Imagerie (IGABT), sur le CTV à Haut Risque (HR-CTV)⁸. L'utilisation de l'IRM au cours de la curiethérapie a permis de réduire les volumes d'irradiation par une meilleure définition des volumes cibles⁹, en fonction de leur niveau de risque : GTV résiduel (GTV_{res}) qui équivaut à la tumeur restante après le traitement par radiothérapie externe; HR-CTV correspondant à l'ensemble du col utérin associé à la tumeur résiduelle ; CTV à risque intermédiaire (IR-CTV) pour lequel on prend une marge géométrique de 0,5 à 1 mm à partir du HR-CTV.

Panel B: Targets for brachytherapy



Proposition de contourage par EMBRACE pour les tumeurs localement avancé du Col de l'Utérus au cours de la curiethérapie.

Différents applicateurs de curiethérapie utéro-vaginale ont été développés depuis la moitié du XX^{ème} siècle, initialement avec une sonde endo-utérine associée à une sonde dans le fond vaginal (anneau, ovoïdes, moules). Le traitement pour les tumeurs larges, avec envahissement paramétrial, ou avec une anatomie complexe (sténose vaginale, proximité des organes à risque), a vite été insuffisant avec ce type d'applicateur.



2 modèles d'applicateur :

à Droite, des ovoïdes vaginaux, sans aiguille interstitielle;

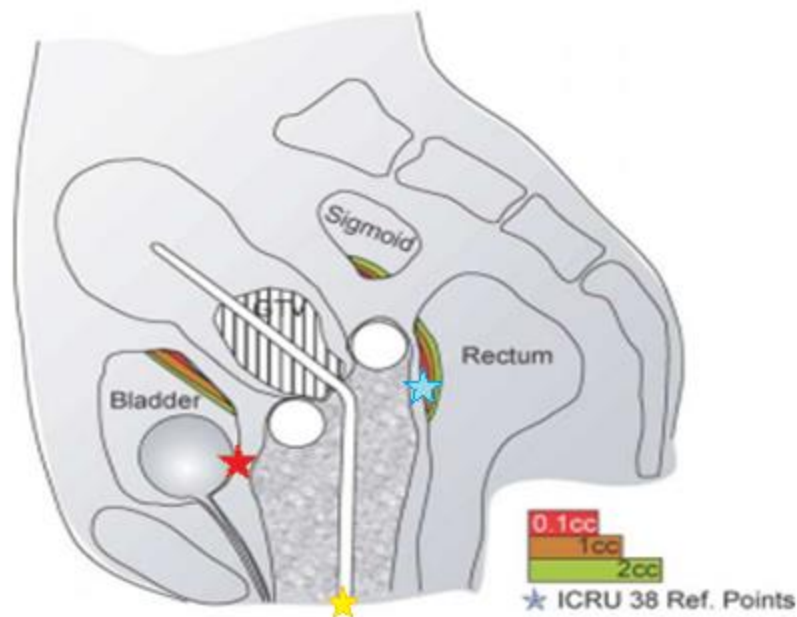
à Gauche, un anneau avec des aiguilles interstitielles intra-paramétriales.

Le développement d'aiguilles interstitielles intra-paramétriales au début des années 2000, a permis d'atteindre des infiltrations tumorales, qui n'étaient pas accessibles auparavant avec les sondes intra-cavitaires seules.¹⁰ La taille tumorale initiale mais aussi la réponse à la radiothérapie externe et l'envahissement paramétrial, sont des éléments pronostiques de la réponse au traitement. Jastaniyah et al. ont d'ailleurs réalisé 6 groupes dans leur étude pour évaluer, en fonction de ces 3 éléments, la couverture des volumes cibles. Dans le groupe 5, correspondant aux larges tumeurs, avec envahissement distal et ayant eu une mauvaise réponse à la radiothérapie

externe, la couverture au HR-CTV atteint une moyenne de 88Gy (vs. >90 Gy dans les groupes 1, 2 et 3, correspondant à des tumeurs plus limitées ou avec une meilleure réponse à la radiothérapie externe). Il est aussi mis en évidence, que l'utilisation des aiguilles interstitielles est plus souvent nécessaires dans ce groupe (89% vs. <10% dans les groupes 1 et 2).¹¹

L'amélioration du contrôle local chez ces patientes, étant corrélée à une meilleure survie globale à 5 ans, les patientes peuvent vivre plus longtemps, et sont donc plus à risque de développer des effets indésirables de la radiothérapie et de la curiethérapie à distance des traitements. Les principaux effets indésirables sont liés aux organes à risque de proximité (vessie, rectum, sigmoïde, intestin grêle, vagin). De nombreuses études se sont succédées après la sortie de la première étude de grande ampleur EMBRACE sur la prise en charge des cancers du col de l'utérus, pour évaluer quels étaient les paramètres associés aux risques d'effets indésirables à long terme. Dans le rectum par exemple, il est principalement recherché la dose sur les 2 cm³ les plus exposés à l'irradiation au cours de la curiethérapie ($D_{2 \text{ Rectum}}$), à l'origine du risque d'ulcération, de nécrose, de fistule, ainsi qu'au risque de fibrose, de télangiectasies et de sténose. A partir des analyses réalisées sur la cohorte EMBRACE, on sait qu'une $D_{2 \text{ Rectum}}$ supérieur à 75 Gy est associé à un risque de 30% de rectite chronique de grade 2-4 à 3 ans de la fin de traitement, et qu'au contraire, des doses inférieures à 65 Gy est corrélées à un risque inférieur à 10%.¹² Il a aussi été mis en évidence que la $D_{2 \text{ Rectum}}$ était moins susceptible aux incertitudes de mouvement et de contourage, et donc plus facilement utilisable dans la pratique clinique, que la $D_{0,1 \text{ Rectum}}$. Dans d'autres organes, les points de référence définis par l'ICRU 89¹³ sont plus utilisés pour prédire l'apparition d'effets indésirables à long terme. Dans le vagin par exemple, des doses élevées au point recto-vaginal de

référence est associé à un risque plus élevé de sténose vaginal grade ≥ 2 à 2 ans du suivi.¹⁴ D'autres points de référence pour l'analyse des effets indésirables vaginaux ont récemment été ajoutés, tel que le PIBS et le PIBS-2.⁷



Exemple de doses délivrées aux organes pelviens à risque et point de référence ICRU :

- *Etoile Rouge : Point à la vessie*
- *Etoile Bleue : Point Recto-vaginal*
- *Etoile jaune : PIBS*

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence sur une large série de patiente, le bénéfice des aiguilles interstitielles intra-paramétriales en terme de couverture du volume cible et d'épargne aux organes à risques dans le cadre de la prise en charge de cancer du col de l'utérus localement avancé, après radiothérapie externe. En effet, l'utilisation des aiguilles interstitielles permettrait une couverture plus adaptée au volume tumorale résiduelle de chaque patiente, en fonction de leur anatomie, et en limitant la dose délivrée aux organes à risque.

II. Materials and methods

A. Patient

This study is monocentric and retrospective. Eligibility criteria for inclusion were women with locally advanced cervix cancer, >18 years-old, treated with intracavitary/interstitial (IC/IS) brachytherapy (Utrecht applicator) at Centre Oscar Lambret, Lille – France, after external beam radiotherapy treatment (EBRT). MRI imaging was necessary during brachytherapy (minimum for 1 application). Other gynaecologic cancers and brachytherapy realised in other site were excluded. The EBRT could be done in another site. We excluded patients who didn't receive the whole treatment.

It has been verified that the patients included do not object to the use of their clinical data for research purposes. The study complies with the "reference methodology" MR004 adopted by the Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

B. Treatment

The treatment consisted generally in one or two applications, adapted applicators placed in surgical room, with patient under general or loco-regional anaesthesia, after gynaecologic examination. After cervix dilatation, intracavitary and ovoids adapted to the patient and tumour, were placed under ultrasound. Interstitial implants could be added on each ovoids (3 laterals, 1 anterior, 1 posterior) depending on residual tumour to MRI and to clinical examination. A vaginal tamponade ended the procedure to fix applicator.

Treatment brachytherapy realised after MRI (or CT when the MRI was unavailable), 6,5 - 7Gy per fraction (increase of the prescribed dose in January 2019), HDR, 4 fractions in all. In some cases, overall treatment delivered after only one application, but second CT was realised to check the applicator position after 2 fractions.

Delineation was done on Raystation, HR-CTV and OAR (Bladder, Rectum, Sigmoid and Bowel) were contoured at moment of treatment, with clinical examination and MRI-image or CT-image, according to GYN-GEC-ESTRO. Dosimetry was approved on Oncentra.

C. Simulated treatment

We used the EMBRACE protocol dosimetric requirements based on GEC-ESTRO-ABS recommendations for CTVs and OARs in Equivalent Dose in 2 Gy per fraction (EQD2): $D_{90\text{ HR-CTV}}$ had to be more than 85 Gy, and we tried to respect D_2 of Bladder, Rectum and Sigmoid less than 80, 65 and 70 Gy respectively. The linear-quadratic model with $\alpha/\beta = 10$ Gy for tumour and $\alpha/\beta = 3$ Gy for OAR was used to evaluate total dose reported during EBRT and brachytherapy. We considered OAR received all of prescribed dose during EBRT.

IR-CTV, GTVres and other reference point of ICRU (recto-vaginal point, bladder point, vaginal point, PIBS, PIBS-2, Point A) were added a posteriori to treatment, for this study.

Clinical analyses found in SICOL program, and scored according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4 (G1 mild, G2 moderate, G3 severe or medically significant, G4 life-threatening consequences, G5 death).

D. Outcomes

The primary outcome is comparison of $D_{90\text{ HR-CTV}}$ between IC/IS brachytherapy and simulated IC brachytherapy. We limited us for the upper limit OAR authorized dose to prescribe defined by EMBRACE I (90, 75, and 75 Gy to bladder, rectum and sigmoid respectively).

Secondary outcomes are overall survival, local control, and late toxicity of our treatment. We wanted to evaluate the local control over time, because we started to use interstitial brachytherapy on the beginning of our study, and we hoped to find an improvement on our treatment with time. One patient was removed of survival analysis because we hadn't any data on the follow up for her.

E. Statistical considerations

Characteristics of the population were described in terms of median, extremes, mean and standard deviation for quantitative data and in terms of frequency and percentage for qualitative data. The different dosimetric parameters were estimated for each approach (mean, standard deviation, median, range).

The aim is to achieve $D_{90\text{ HR-CTV}}$ higher than 85 Gy, and successful plans were compared by a Mac Nemar test considering paired data. The different dosimetric parameters (continuous variables) were compared between the 2 treatment plans by means of Student's t-test for paired samples or by Wilcoxon's signed ranks test for paired samples when the hypotheses of Student's t-test are not valid (normal distribution of the quantitative variable, equality of the variances in the two groups).

Survival curves for local control and overall survival will be estimated by the Kaplan Meier method in patients treated with interstitial brachytherapy. Local control will be calculated as the time interval between the start of treatment and local progression

and/or death. Overall survival will be calculated as the time interval between the start of treatment and death from any cause. Observations will be censored at the date of last report in the absence of further progression and/or local progression or death, and at the date of the last news for patients alive at the last news for overall survival.

We realised multivariate analysis to detect factors significantly related to local control. The final multivariate model was constructed via a top-down stepwise procedure by retaining only those variables associated with a significant p-value at $p < 0.05$.

The software used is Stata version 17.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

III. Results

A. Population

A total of 194 patients were programmed between 2017 and 2020, to receive treatment of cervix cancer with IC/IS brachytherapy, at Centre Oscar Lambret. After clinical examination under anaesthesia, 76 patients are finally treated by only IC brachytherapy, we couldn't realize MRI during brachytherapy for 13 patients, because they had contra-indication to MRI or because it was unavailable, 3 patients refused to participate in this study, and 3 patients did only 2 brachytherapy, and didn't finish the treatment (**Fig.1**).

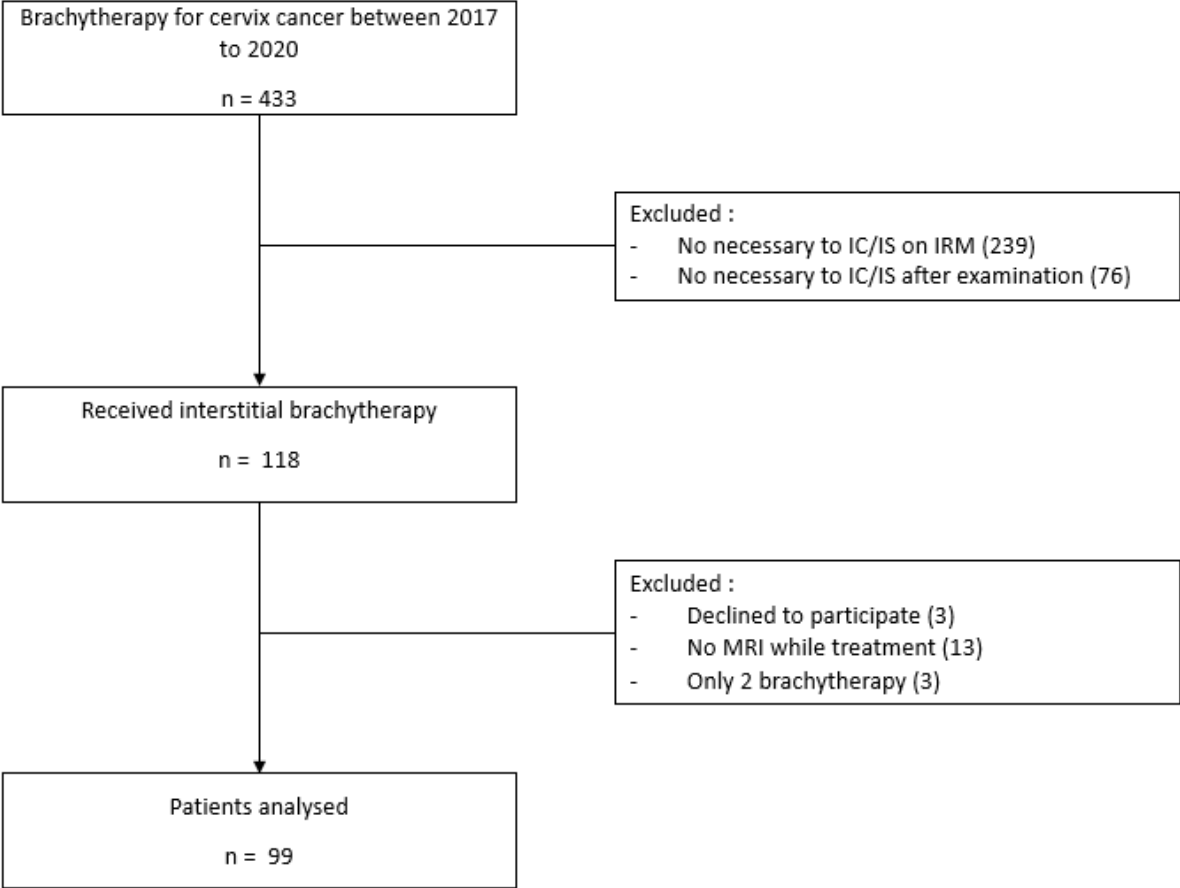


Fig 1. Flow Chart

	2017 n = 10	2018 n = 9	2019 n = 24	2020 n = 56	TOTAL n = 99
<i>Patients</i>					
Age, Mean (min-max)	44 (39-63)	55 (30-63)	51 (30-77)	51,5 (23-86)	51 (23-86)
Tabaco	n= 8	n=6	n=21	n=53	n=88
- n (%)	6 (75%)	4 (66,7%)	10 (47, 6)	27 (50,9%)	47 (53,4)
OMS, n (%)					
- 0	8 (80%)	5 (55,6%)	18 (75%)	33 (58,9%)	64 (64,6%)
- 1	2 (20%)	4 (44,4%)	6 (25%)	20 (35,7 %)	32 (32,3%)
- 2	0	0	0	2 (3,6 %)	2 (2%)
- 3	0	0	0	1 (1,8%)	1 (1%)
History cervix cancer, n (%)	0	0	0	5 (8,9%)	5 (5,1%)
<i>Histology</i>					
- SCC	7 (70%)	8 (88,9%)	20 (83,3%)	47 (83,9%)	82 (82,8%)
- Adenocarcinoma	8 (30%)	1 (11,1%)	4 (16,1%)	9 (16,1%)	17 (17,2%)
<i>MRI initial</i>					
	n=10	n=9	n=24	n=55	n=98
Volume, mean (min-max), cm ³	81,9 (25 – 156)	87,5 (21 – 376)	94,3 (8 – 297)	79,1 (5 – 332)	83,6 (5-376)
Parameters infiltration, n(%)	10 (100%)	9 (100%)	22 (91,6%)	50 (90,9%)	91 (92,9%)
- Unilateral	2 (20%)	1 (11,1%)	6 (27,3%)	15 (30%)	25 (27,5%)
- Bilateral	8 (80%)	8 (88,9%)	16 (72,7%)	35 (70%)	65 (71,4%)
<i>Parameters Clinical +MRI</i>					
	n=10	n=9	n =22	n=51	n=92
- Proximal	5 (50%)	5 (55%)	10 (45%)	31 (60,8%)	51 (55,4%)
- Distal	5 (50%)	4 (45%)	12 (55%)	20 (39,2%)	41 (44,6%)
<i>Stage FIGO</i>					
<i>FIGO 2018</i>					
- IIA1	0	0	0	1 (1,8%)	1 (1%)
- IIA2	0	0	1 (4,2%)	1 (1,8%)	2 (2%)
- IIB	0	2 (22,2%)	2 (8,3%)	7 (12,5%)	11 (11,1%)
- IIIB	1 (10%)	0	2 (8,3%)	3 (5,4%)	6 (6,1%)
- IIIC1	1 (10%)	3 (33,3%)	3 (12,5%)	17 (30,4%)	24 (24,2%)
- IIIC2	6 (60%)	3 (33,3%)	7 (29,2%)	12 (21,4%)	28 (28,3%)
- IVA	2 (20%)	1 (11,1%)	5 (20,8%)	12 (21,4%)	20 (20,2%)
- IVB	0	0	4 (16,7%)	3 (5,4%)	7 (7,1%)
<i>EBRT -CT</i>					
Chemotherapy, n(%)	10 (100%)	9 (100%)	24 (100%)	53 (94,6%)	96 (97%)
Volume EBRT					
- Pelvic	3 (30%)	4 (44,4%)	10 (41,7%)	36 (64,3%)	53 (53,5%)
- Pelvic + PAN	7 (70%)	5 (55,6%)	14 (58,3%)	20 (35,7%)	46 (46,5%)
<i>MRI 45 Gy</i>					
	n = 8	n=6	n= 19	n=44	n=77
Volume, mean (min-max)	25,9 (3 – 73)	16,8 (9 – 22)	34,5 (0 – 100)	20,1 (0 – 111)	24,2 (0 – 111)
Parameters infiltration, n(%)	5 (62,5%)	3 (50%)	13 (68,4%)	23 (52,3%)	44 (57,1%)
- Unilateral	3 (60%)	1 (33,3%)	6 (46,2%)	13 (56,5%)	23 (52,2%)
- Bilateral	2 (40%)	2 (66,6%)	7 (53,8%)	9 (39,1%)	20 (45,4%)
<i>Brachytherapy</i>					
Volume HR-CTV, cm ³ , mean (SD)	44,6 (15,7)	45 (23,3)	38 (18,2)	39,3 (19,5)	40 (19,1)
- > 30 cm ³	9 (90%)	6 (66,7%)	15 (62,5%)	36 (64,3%)	66 (66,7%)
OTT, days, median (range)	54,5 (50 –60,25)	50 (49 – 56)	55 (50 – 64,75)	55,5 (51 – 63)	55 (50 – 62)

Table 1. Patient, tumour and treatment characteristics.

SCC: Squamous Cell Carcinoma; PAN: Para-Aortic Node; OTT : Overall Treatment Time.

On the whole, we analysed 99 patients between January 2017 and December 2020.

The median follow-up is 14,1 month. The median age at diagnostic was 51. Five

patients have been treated to relapse of the cervix cancer, with 3 patients after total

hysterectomy. Seven patients with tumour FIGO IVB were treated by radio chemotherapy and brachytherapy after a first line of chemotherapy: they had a partial response, only for 1 patient who had a progression of this local disease before the beginning of radiotherapy. Initial disease are mainly with parametrial invasion (92,9%), bilaterally for 71,4% and distantly for 44,6%. Only 77 patients realized IRM at 45Gy, before the brachytherapy, and persisted 45.4% of bilateral invasion.

Tumour volume was larger than 30 mm³ for 66,7 %. Evaluation about response to EBRT (HR-CTV Volume / GTV initial Volume, results less than 0,9 correspond to good response) showed poor response for 21,2%. The median Overall Treatment Time (OTT) is 55 days.

B. Treatment plans

According to the initial plan realised, we created a simulated treatment, turning off the interstitials, and re-optimized without interstitials on HR-CTV and OAR (Fig.2).

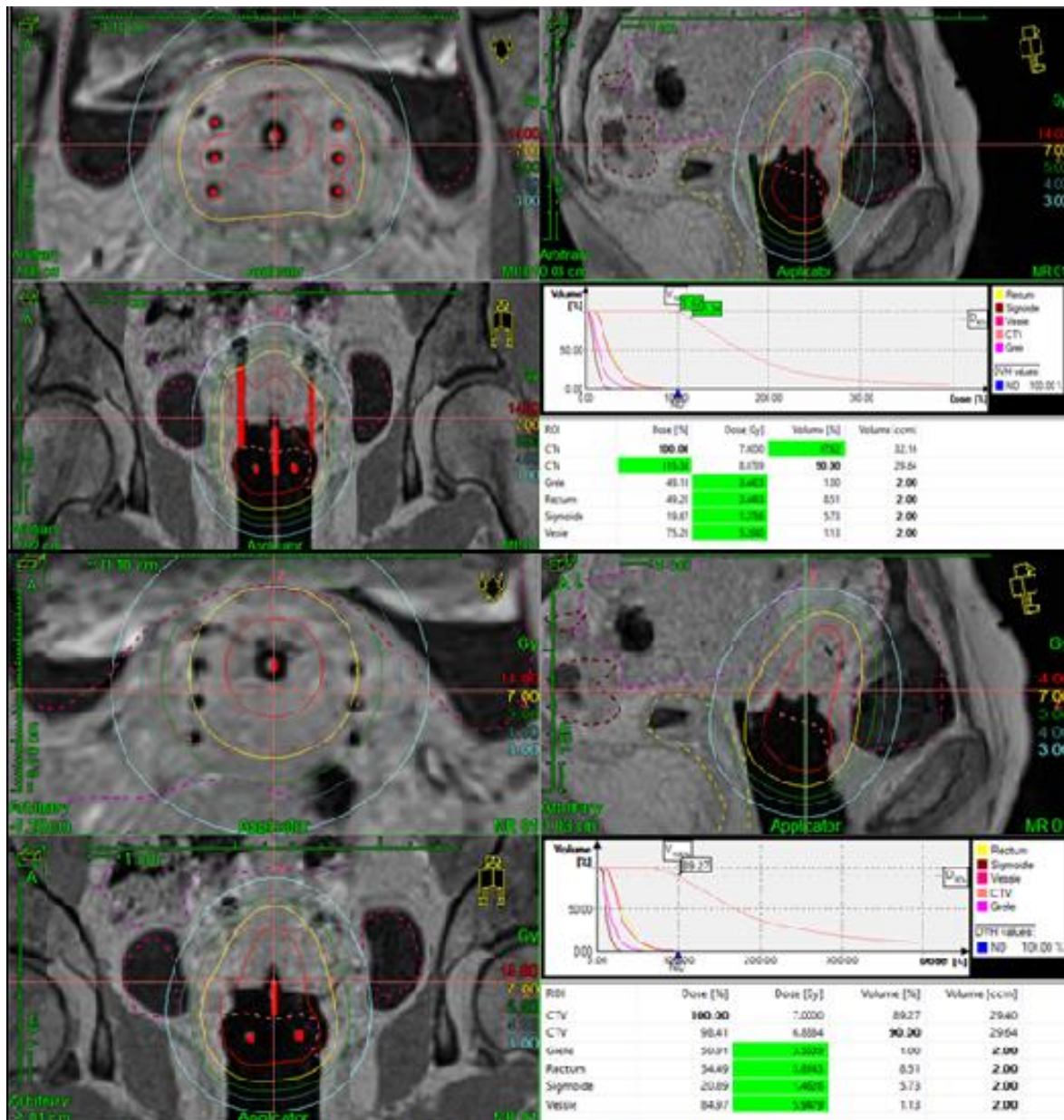


Fig 2. Example IC/IS brachytherapy and simulated IC treatment.
In this example, we see we can't cover all HR-CTV (orange point) without IC/IS, particularly on right parameter.

C. Dosimetric analysis

	IC/IS	IC	p - value
<i>Target volume, Gy, Mean (SD)</i>			
D ₉₈ GTVres	77,1 (10,6)	72 (11,5)	< 0,0001*
D ₉₈ HR-CTV	70,8 (7,2)	66,5 (7,7)	< 0,0001~
D ₉₀ HR-CTV	80,3 (8,8)	75,1 (10,1)	< 0,0001~
- D ₉₀ HR-CTV > 85 Gy	38 (38,4%)	19 (19,2%)	< 0,0001**
D ₉₈ CTV-RI	55,7 (3)	55,6 (3,5)	0.4683*
D ₉₀ CTV-RI	59,1 (3,5)	59 (4,1)	0.8124~
<i>OAR, Gy, Mean (SD)</i>			
D ₂ Bladder	75,5 (8)	81,1 (8,2)	< 0,0001~
D ₂ Rectum	67,2 (7,8)	70,2 (7)	< 0,0001~
D ₂ Sigmoid	53,8 (5,9)	55 (7,2)	< 0,0001~
D ₂ Bowel	49,6 (6,2)	50,3 (6,9)	< 0,0001~
<p>Table 2. Dosimetrics analysis and primary outcome. n =99 * test t de Student pour échantillons appariés ~ test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés ** test de Mac Nemar pour échantillons appariés</p>			

The D₉₀ HR-CTV was superior to 85 Gy for 38,4% to patient treated with IC/IS, and 19,2% to simulated treatment without interstitials (p<0,0001). Dose to HR-CTV and GTVres were higher with IC/IS, but not for IR-CTV. A decrease of the delivered dose for all OAR was found : D₂ Bladder less than 80 Gy to IC/IS is 66,7% and 27,3% without IS (p<0,0001); D₂ Rectum is less 65 Gy 32,3% with IC/IS and 17,2% without (p<0,001) ; and D₂ Sigmoid is less than 70 Gy 99% with IC/IS and 94,9% without (p<0,05) (**Table 2**).

D. Clinical Survival

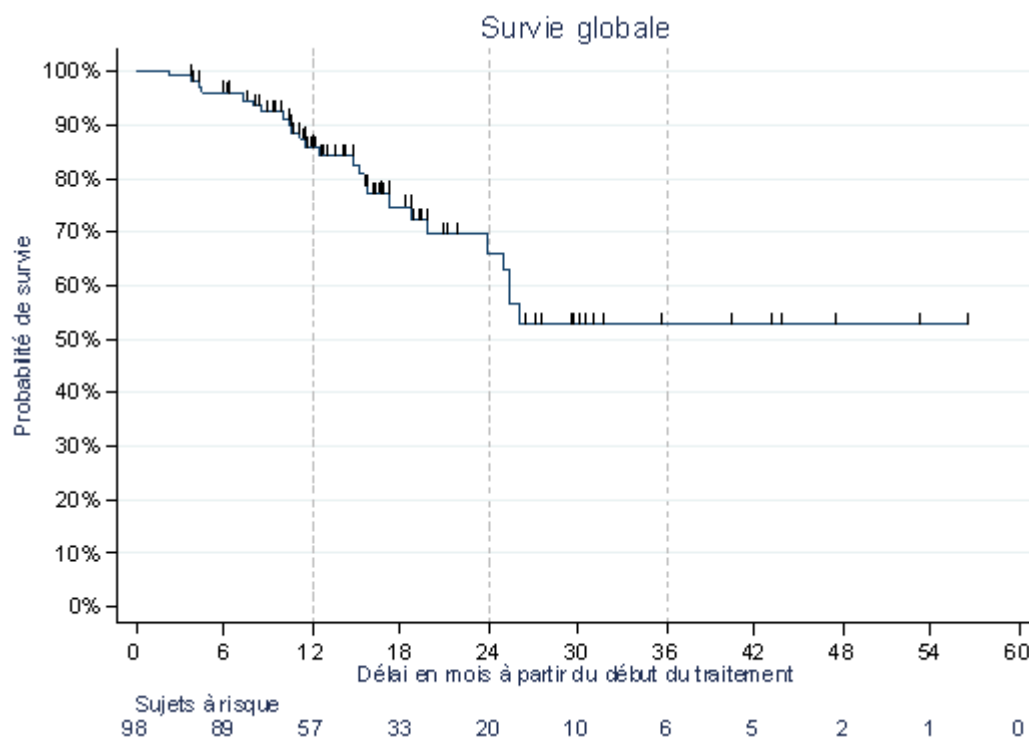


Fig 3. Overall survival.

At time of analysis, 26 patients had died, 16 patients after a tumour progression or relapse, and 2 patients died from complications of the treatment: 1 patient presented complication on uro-vaginal fistula and the other one died due to gynaecologic bleeding associated to digestive occlusion. We didn't know the cause of death for 8 patients. The 2-years overall survival is 66,2%, after 14,1 months of median follow up. **(Fig.3)**.

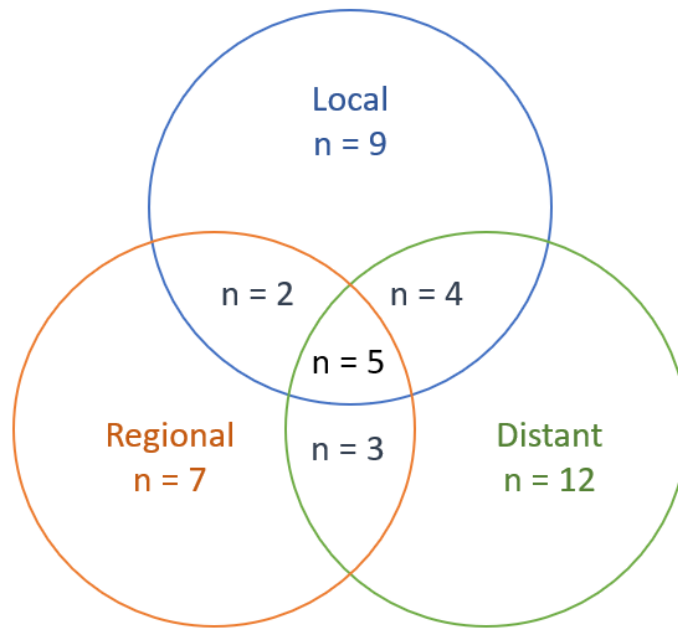


Fig 4. Pattern of patient distribution according to relapse and failure sites.

n = 98; number of patient by sites wrote inside circles. Total of failure or relapse local, regional and distant site is 20, 17 and 24 patients respectively.

Twelve patients had a metastatic progression and 12 had a distant relapse; 8 patients had a regional progression and 9 a regional relapse. A local progression is found for 13 patients and local relapse for 7 patients (**Fig. 4**).

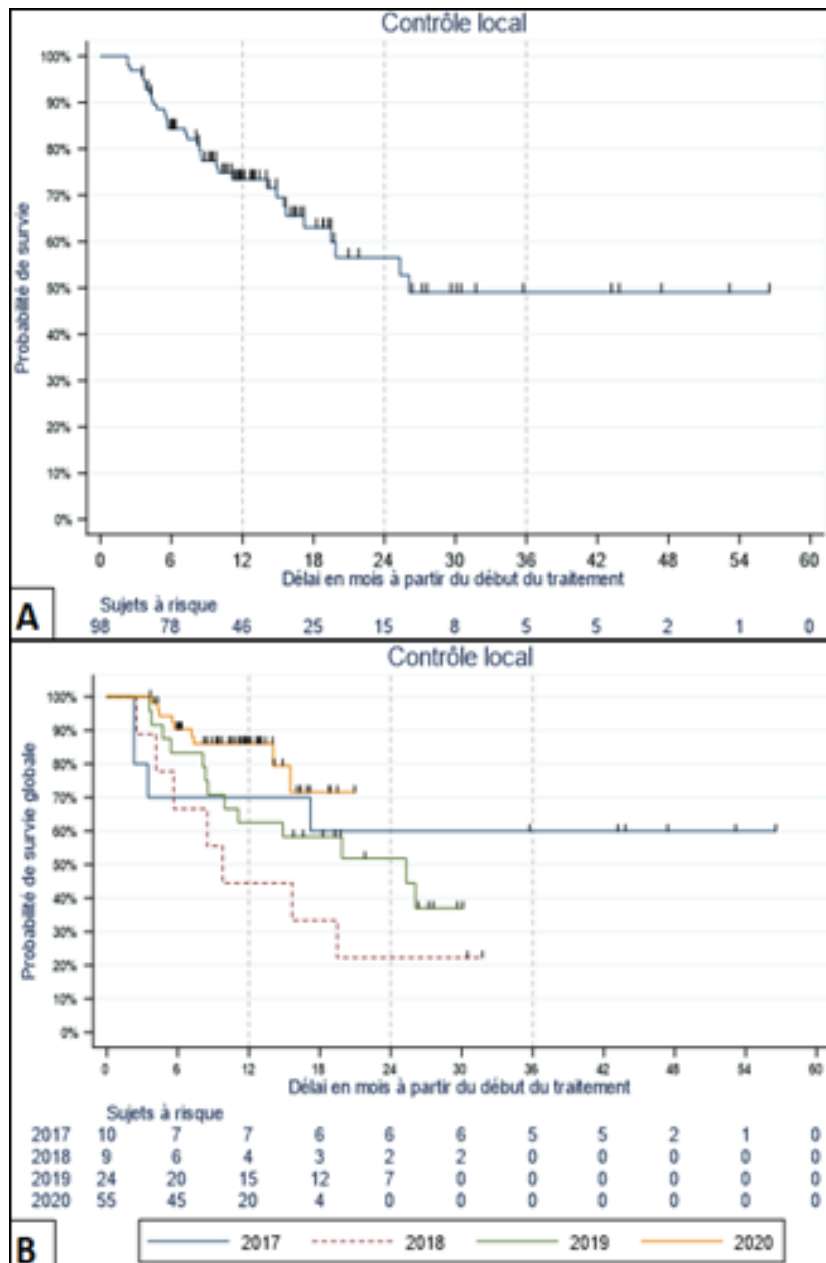


Fig 5. Total local survival (A) and Local control function of time, between 2017 and 2020 (B).

After a follow-up of 26,1 months, the 1 years local control is 73,4 % (62,9 – 81,4), and 56,5 % (42,1-68,7) at 2 years (**Fig. 5A**). The analysis by year found a difference on local control depending to the year of brachytherapy, with a worst local control during the first years (2017 and 2018), than the last years of our study (2019 and 2020) ($p = 0,036$) (**Fig. 5B**).

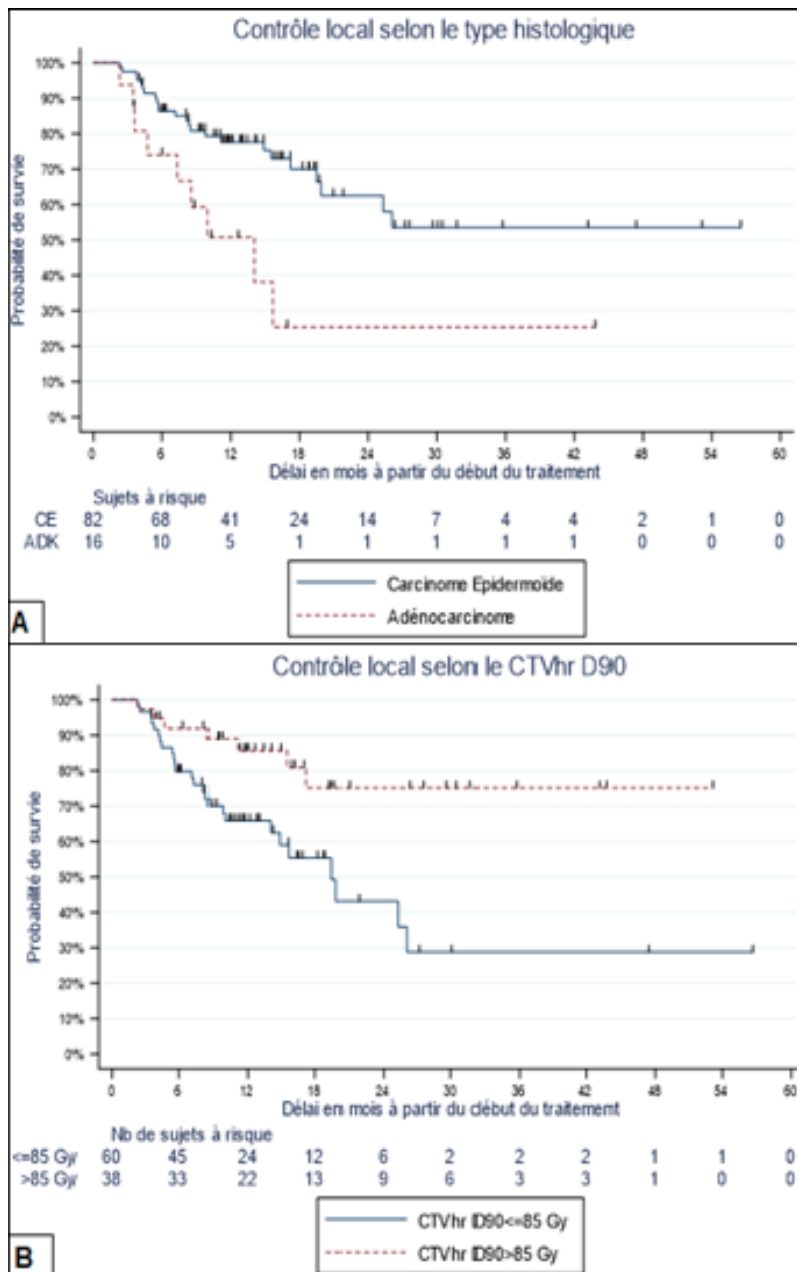


Fig 6. Multivariate analysis.

Local control according to histology (A), and delivered dose to HR-CTV (B).

In our study, multivariate analysis found histology and $D_{90 \text{ HR-CTV}} > 85 \text{ Gy}$ like 2 factors related to local control. $D_{90 \text{ HR-CTV}}$ under 85 Gy ($p=0.014$) and adenocarcinoma ($p=0.022$) linked to decrease local control over time (**Fig. 6**). However, adenocarcinoma seemed to be poor prognostic for overall survival too ($p=0.003$), but the $D_{90 \text{ HR-CTV}} \geq 85 \text{ Gy}$ didn't show any difference on overall survival.

E. Safety

About acute toxicity, there were 4 uterine perforations, applicator hadn't a good place to treatment for 3 patients, 1 patient had acute pyelonephritis after brachytherapy and 1 patient a hydronephrosis, causing a delay in the end of brachytherapy treatment for these patients.

Late toxicity, n (%)	n=97
Chronic Pain	27 (27,8%)
Rectitis	12 (12,3%)
- Grade 1	- 8 (66,7%)
- Grade 2	- 3 (25%)
- Grade 3	- 1 (8,3%)
Cystitis	17 (17,5%)
- Grade 1	- 6 (35,2%)
- Grade 2	- 11 (64,7%)
Sexual difficulties	19 (19,6%)
Urinary incontinence	12 (12,3%)
Anal incontinence	1 (1%)
Synechia	31 (32%)
Fistula	9 (9,3%)

Table 3. Late toxicity.

65 patients presents chronic complication of treatment. Data missing for 2 patients, which were removed from the analysis.

At the time to analysis, 67 % of patients had chronic complications after treatment, with mainly chronic cystitis (17,5%) with majority of grade 2 (64,7%) and chronic rectitis (12,3%) with majority of grade 1 (66,7%). Patients presented sexual difficulties in 19,6% with synechia in 32%. We discovered fistula after brachytherapy for 9 patients (**Table 3**).

IV. Discussion

Notre étude retrouve un bénéfice à l'utilisation des aiguilles interstitielles au cours de la curiethérapie utéro-vaginale sur la couverture aux volumes cibles, et plus particulièrement sur le HR-CTV, dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus localement avancé après la radiothérapie. En effet, l'application des aiguilles interstitielles au cours de la curiethérapie utéro-vaginale a permis de délivrer 85 Gy sur la $D_{90 \text{ HR-CTV}}$ pour 38,4% des patientes, contre seulement 19,2% si nous avons réalisé une curiethérapie endo-utérine sans aiguilles interstitielles.

Dans l'étude de Mazon et al., une couverture de la $D_{90 \text{ HR-CTV}} \geq 85 \text{ Gy}$ ressort comme un élément primordial pour un meilleur contrôle local à 2 ans, (95,6 % vs. 83,2% ; $p=0,008$), qui suggère donc une meilleure survie à distance.¹⁵ Dans notre étude, la dose moyenne au HR-CTV est meilleure dans le groupe avec les aiguilles interstitielles (80.3 Gy vs. 75.1 Gy, $p<0.0001$) et la $D_{90 \text{ HR-CTV}} > 85 \text{ Gy}$ semble aussi être corrélée à un meilleur contrôle local d'après nos analyses multivariées ($p=0,014$).

Dans l'étude de Sturdza et al., le contrôle local à 3 et 5 ans était de 91% et 89% respectivement. Une nette différence sur la survie globale, le contrôle local et loco-régional, et la survie spécifique était visible entre les tumeurs inférieures ou égales au stade FIGO IIB, et les tumeurs de stade FIGO plus élevé, de même concernant la couverture de HR-CTV ($D_{90 \text{ HR-CTV}}$ 88 vs. 83 Gy).¹⁶ Pötter et al. en 2018 reprend les résultats des cohortes de RetroEMBRACE et EMBRACE I, études fondatrices des actuelles recommandations pour la prise en charge des cancer du col de l'utérus, et met en évidence une diminution du contrôle locale dans les tumeurs de plus de 30 cm^3 (96% vs. 88/87 % à 3 ans de suivi) et de stades FIGO plus élevés ($\geq 90\%$ pour

les stades inférieurs à IIB vs. 88% pour les stades IIIB dans EMBRACE I à 3 ans, jusqu'à moins de 80% à 3 ans dans RetroEMBRACE). On retrouve aussi une diminution de la survie globale en fonction du FIGO, qui passe de 87% à 64 % pour les tumeurs supérieures à un stade FIGO III de la classification de 2018.¹⁷ Dans notre étude, le contrôle local est de 56,5% à 2 ans et une survie globale de 66.2% à 2 ans, qui sont des résultats plus faibles que les études de Retro-EMBRACE et EMBRACE, mais qui sont cohérents avec les difficultés de couverture des volumes cibles retrouvées dans cette étude, avec des patientes qui restent de très mauvais pronostic (Stade FIGO IIIB pour plus de 85 % des patientes, 66% des patientes avec des volumes de HR-CTV supérieurs à 30 mm³).

Le temps total de traitement est un autre facteur de mauvais pronostic connu. En effet, Mazon et al. a retrouvé qu'un temps de traitement supérieur à 55 jours était un facteurs de mauvais pronostic sur le contrôle local à 2 ans (90,3% vs. 76,7%, p=0,004).¹⁵ Dans notre étude, la durée médiane de traitement était de 55 jours. Une partie des patientes ayant été prise en charge pour la radiothérapie externe hors du Centre Oscar Lambret, les délais pouvaient malheureusement être allongés de quelques jours, par rapport aux patientes traitées sur place.

Sur les analyses multivariées que nous avons réalisées, nous avons trouvé un nouveau facteur pronostique sur le contrôle local, non décrit auparavant dans la littérature : l'histologie. En effet, la présence d'un adénocarcinome semble être plus délétère qu'un carcinome épidermoïde sur la survie locale (p=0,022).

Nous avons aussi évalué le contrôle local en fonction de l'année du traitement. En effet, les premières patientes incluses dans cette étude, sont aussi les premières patientes que nous avons traitées avec des aiguilles interstitielles au cours de la

curiethérapie au Centre Oscar Lambret. La sélection des patientes, mais aussi la mise en place de l'applicateur, la dose de prescription (changement de 6.5 Gy à 7 Gy en Janvier 2019) et la dosimétrie étaient donc différentes au cours du temps, et on retrouve effectivement une amélioration sur le contrôle local ($p=0.036$).

Au cours de notre étude, nous avons souhaité comparer les plans de traitement avec et sans les aiguilles interstitielles pour mettre en évidence les patientes qui tireraient le plus bénéfice de l'utilisation de la curiethérapie interstitielle. Le volume tumorale, l'infiltration paramétriale mais aussi l'envahissement vaginal ne sont pas les seules indications à prendre en compte pour l'utilisation des aiguilles interstitielles. En effet, il avait été étudié chez 58 patientes, l'intérêt de réaliser une simulation de traitement avec IC/IS avant de débiter la curiethérapie. Une application sans aiguilles interstitielles, suivie d'une IRM dosimétrique, avait été réalisée, avant le traitement de curiethérapie. Finalement, seulement 41% des patientes ont bénéficié d'un traitement avec les aiguilles interstitielles. Il avait été mis en évidence au cours de l'étude que des tumeurs excentrées par rapport à la sonde endo-utérine, et des organes à risque proche des volumes cibles étaient aussi de bonnes indications à une curiethérapie par IC/IS.¹⁸ Dans notre étude, 25% des patientes ne présentaient plus d'envahissement paramétrial visible sur l'IRM à 45 Gy, et dans certaines situation, il n'y avait plus de tumeurs résiduelles objectivées par le radiologue. Ces situations malgré une IRM à 45 Gy rassurante, correspondaient à la persistance d'un doute à l'examen clinique, mais aussi des anatomies atypiques et des atteintes tumorales excentrées qui n'auraient pu être couvertes par une curiethérapie endo-utérine simple.

Notre étude propose un design unique avec une comparaison directe de 2 plans de traitement avec et sans les aiguilles interstitielles au cours de la curiethérapie utéro-

vaginale, chez une large population, qui a permis une évaluation adaptée pour chaque patiente. Nous avons fait le choix lors de la mise en place de notre étude de réaliser les analyses sur les volumes cibles, n'ayant comme seule limite la dose maximum acceptable reçue aux organes à risque de proximité. Les doses délivrées sur la vessie (75,5 vs 81,1 Gy), le rectum (67,2 vs 70,2 Gy) et le sigmoïde (53.8 Gy vs 55 Gy) sont donc plus importantes que pour les curiethérapies réalisées avec les aiguilles interstitielles. Il semble y avoir un gain sur l'épargne aux organes à risque dans notre étude, mais le design ne nous permet pas de conclure de manière définitive sur ce point.

Notre étude reste monocentrique et rétrospective, à l'origine de biais de sélection, mais aussi de nombreuses données manquantes et de patientes perdues de vue, limitant une large partie de nos analyses. Il serait intéressant de la compléter par une étude prospective, qui permettrait un meilleur encadrement des patientes (réalisation d'une IRM à 45 Gy pour évaluer la réponse à la radiothérapie externe, mais aussi l'apport de l'examen clinique comparativement à une imagerie pelvienne). Une autre limite de notre étude, est un temps de suivi court, avec une analyse précoce des traitements réalisés, limitant l'étude du contrôle local et de la survie à plus de 2 ans, mais aussi sur la toxicité tardive des traitements réalisés. Une mise à jour semble nécessaire dans plusieurs années pour compléter nos analyses. Enfin, les résultats dosimétriques de la couverture aux volumes cibles des traitements de curiethérapie réalisées sont plus faible qu'attendus ($D_{90\text{ HR-CTV}}$ supérieure à 85 Gy seulement pour 38% des patientes traitées). On peut principalement l'expliquer par des caractéristiques d'une population en vie réelle, avec des tumeurs de gros volume, associées à une infiltration fréquente des paramètres (71,4% avec un envahissement bilatéral, et 44,6% avec un envahissement distal initial), mais aussi des organes de

proximité. Il existe aussi une réponse faible à la radiothérapie externe, avec près de 21% des patientes dans notre étude (contre 16 % dans l'étude de Jastanyhiah et al.). Il est aussi important de prendre en compte que certaines de ces patientes étaient d'emblée métastatique, pouvant donc être plus résistante a priori aux traitements mis en œuvre.

L'organisation d'un traitement en 2 temps avec une modélisation pré-thérapeutique comme proposé par Fokdal et al., semble une possibilité pouvant pallier à des patientes sous-traitées devant une présentation tumorale atypique, sans majoration des effets indésirables retrouvés au cours de l'étude. Malheureusement elle reste difficilement applicable dans la vie réelle, limitée par l'accessibilité aux imageries, et la nécessité d'une organisation minutieuse pour ne pas allonger la durée des traitements.

L'étude de Pötter et al. reprend aussi les différents objectifs pour la prochaines étude prospective de grande ampleur EMBRACE II, qui mettra l'accent sur la dé-escalade thérapeutique pour les patientes de bon pronostique, mais aussi évaluer la diminution de la morbidité vaginale en limitant la dose sur le point recto-vaginale. Il serait donc intéressant d'intégrer ces nouvelles données et ces nouveaux facteurs, lors d'une mise à jour plus à distance du traitement.

V. Conclusion

L'utilisation d'une curiethérapie interstitielle dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus localement avancé, après radiothérapie, permet une meilleure couverture des volumes cibles, permettant un meilleur contrôle local et une meilleure survie des patientes traitées.

Cette étude reflète les traitements en vie réelle chez les patientes des Hauts-de-France, avec des tumeurs initiales de mauvais pronostic. L'utilisation récente de la curiethérapie avec aiguilles interstitielles a permis une meilleure couverture tumorale, et l'expérience développée au cours du temps, est un facteur de meilleur contrôle local tumoral, contrairement à la présence d'un adénocarcinome et une couverture insuffisante du HR-CTV, qui seraient plutôt corrélés à un mauvais pronostic local.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet* 2019;393(10167):169–82.
2. Eifel PJ, Morris M, Taylor Wharton J, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with figo stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 1994;29(1):9–16.
3. Barbera L, Thomas G. Management of Early and Locally Advanced Cervical Cancer. *Seminars in Oncology* 2009;36(2):155–69.
4. Van de Putte G, Lie AK, Vach W, Baekelandt M, Kristensen GB. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2005;99(1):106–12.
5. Morice P, Piovesan P, Rey A, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin–eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Annals of Oncology* 2003;14(10):1511–7.
6. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(4):641–55.
7. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiotherapy and Oncology* 2006;78(1):67–77.
8. Serban M, Kirisits C, Pötter R, et al. Isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy: Change of practice from standard (Point A) to individualized image guided adaptive (EMBRACE I) brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2018;129(3):567–74.
9. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2012;103(1):113–22.
10. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Pötter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: Design, application, treatment planning, and dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2006;65(2):624–30.
11. Jastaniyah N, Yoshida K, Tanderup K, et al. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiotherapy and Oncology* 2016;120(3):404–11.

12. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, et al. Dose–volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology* 2016;120(3):412–9.
13. International Commission on Radiation Units and Measurements. *Journal of the ICRU* 2013;13(1–2):NP.2-NP.
14. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, et al. Dose–effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiotherapy and Oncology* 2016;118(1):160–6.
15. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2015;114(2):257–63.
16. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiotherapy and Oncology* 2016;120(3):428–33.
17. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2018;9:48–60.
18. Fokdal L, Tanderup K, Hokland SB, et al. Clinical feasibility of combined intracavitary/interstitial brachytherapy in locally advanced cervical cancer employing MRI with a tandem/ring applicator in situ and virtual preplanning of the interstitial component. *Radiotherapy and Oncology* 2013;107(1):63–8.

AUTEUR : GESTA

Estelle

Date de soutenance : 28 juin 2022

Titre de la thèse : Apport des aiguilles interstitielles intra-paramétriales au cours de la curiethérapie après radiothérapie dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus localement avancé au Centre Oscar Lambret.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Oncologie - Radiothérapie

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, Curiethérapie, Aiguilles interstitielles, Paramètres.

Résumé :

Purpose: Evaluate benefit with interstitial (IC/IS) IGBT in terms on dose on target volume while managing LACC, after external RCT, compared to treatment with only intracavitary (IC) IGBT.

Materials and Methods: All patients were treated with IC/IS IGBT after RCT. IC/IS IGBT was compared to IC IGBT for target volume cover (GTV, HR-CTV, IR-CTV). We evaluated overall survival, local control and toxicity with IC/IS IGBT. Local control was analysed by years of treatment to assess improvement over time.

Results: From 01/2017 to 12/2020, 99 patients (p) were analysed. FIGO 2009 classification: IIA 6p, IIB 45p, IIIB 22p, IVA 20p, IVB 6p. FIGO 2018 founded 24p IIIC1 and 28p IIIC2. Mean High Risk Clinical Target Volume (HRCTV) was 40cm³ (9,6-103) with 66 (66,7%) patients presented a volume >30cc. The median Overall treatment Time (OTT) was 55 days (50 – 62). The mean D₉₀ HR-CTV was 80,3Gy for patients treated by IC/IS, and 75,1Gy for IC (p<0.0001). A decrease of the delivered dose for all Organs at Risk (OAR) was found: D2 Bladder less than 80Gy to IC/IS in 66,7% of patients and 27,3% of patients without IS (p<0,0001); D2 Rectum is less 65Gy in 32,3% of patients with IC/IS and 17,2% of patients without (p<0,001); and D2 Sigmoid is less than 70Gy in 99% of patients with IC/IS and in 94,9% of patients without (p<0,05). The overall survival (OS) was 66,2% at 2 years, and local control (LC) was 56,5% at 2 years. Local survival improved over time, with better control in 2020 (p=0,036).

Conclusions: Dose to HRCTV is higher with IC/IS IGBT compared to IC IGBT with lower doses to OAR in patients managed for LACC after RCT.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Carlos MARTINEZ GOMEZ

Monsieur le Docteur Alexandre ESCANDE

Monsieur Adrien HALTY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Abel CORDOBA LARGO