Relation dose-volume effets dans les cancers du col utérin traités par curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie 3D.

Renaud Mazeron

▶ **To cite this version:**

Renaud Mazeron. Relation dose-volume effets dans les cancers du col utérin traités par curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie 3D.. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2015. Français. ⟨NNT : 2015SACLS169⟩. ⟨tel-01340866⟩

HAL Id: tel-01340866

https://theses.hal.science/tel-01340866v1

Submitted on 2 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL Authorization

NNT : 2015SACLS169

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à Gustave Roussy Cancer Campus

ÉCOLE DOCTORALE N° 582
CBMS | Cancérologie : biologie - médecine - santé
Spécialité : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Par

Renaud Mazeron

Relations dose-volume effets dans les cancers du col utérin traités par curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie 3D

Thèse présentée et soutenue publiquement, le 08 Décembre 2015

Composition du Jury :

Mme le Professeur Isabelle Barillot, CHU de Tours, Rapporteur
M le Professeur Philippe Maingon, Centre Georges-François Leclerc, Rapporteur et Président du jury
Mme le Docteur Christine Haie-Meder, Gustave Roussy, Examinateur
M le Professeur Eric Deutsch, Gustave Roussy, Examinateur
M le Docteur Jean-Pierre Manens, Centre Eugène Marquis, Invité
M le Docteur Dimitri Lefkopoulos, Gustave Roussy, Directeur de Thèse

RELATIONS DOSE-VOLUME EFFETS DANS LES CANCERS DU COL UTERIN TRAITES PAR CURIETHERAPIE ADAPTATIVE GUIDEE PAR L'IMAGERIE 3D

A Madame le Docteur Christine HAIE-MEDER, qui m'a appris la curiethérapie, transmis sa rigueur, et accorder sa confiance. Sans elle, ce travail n'aurait pu être mené.

A Monsieur le Docteur Dimitri LEFKOPOULOS, qui a accepté de diriger ce travail et qui par ses conseils avisés a permis de le mener à son terme.

A Mme le Professeur Isabelle BARILLOT, qui a accepté avec enthousiasme de partager son expérience en jugeant ce travail.

A Monsieur le Professeur Philippe MAINGON, pour ses encouragements, sa disponibilité, et son dynamisme.

A Messieurs les Professeurs Didier PEIFFERT et Erik VAN LIMBERGEN, qui ont accepté de partager leur expertise de la curiethérapie en jugeant ce travail.

A Monsieur le Professeur Eric DEUTSCH qui m'a donné les moyens d'accomplir ce travail dans son département d'Oncologie Radiothérapie et au sein de l'unité de Radiothérapie Moléculaire, à Gustave Roussy.

A Monsieur le Docteur Jean-Philippe MANENS, qui a accepté de participer à l'analyse de travail.

A Monsieur le Professeur Jean BOURHIS, qui avait participé à l'initiation de ce travail.

A Madame Isabelle DUMAS, qui avec rigueur, patience et dynamisme, m'a permis de collecter les informations dosimétriques nécessaires à ce travail.

Aux Professeurs Richard POTTER, Kari TANDERUP, Christian KIRISITS, et à l'ensemble du groupe de recherche EMBRACE, qui m'ont permis de progresser en profitant de leur expertise.

A Mesdames et Messieurs les Docteurs Laurie MONNIER, Joëlle HELOU, Pierre MAROUN, Cyrus CHARGARI, et aux équipes médicale, paramédicale, et de radiophysique du département d'Oncologie Radiothérapie sans qui ce travail n'aurait pu être possible.

A Solène, pour ses encouragements, son soutien précieux.

A Louise, pour tout le temps que je n'ai pu lui consacrer.

A mes Parents, pour leurs conseils bienveillants.

A mes proches.

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

2D	deux Dimensions
3D	trois dimensions
ABS	*American Brachytherapy Society*
ADC	Adénocarcinome
ADS	Carcinome Adénosquameux
ALG	point ALG (Alain Gerbaulet)
BMI	*Body Mass Index*
CLA	Curage Lombo-aortique
CTC-AE	*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*
CTV	*Clinical Target Volume*
CTV-HR	*Clinical Target Volume* à haut risque
CTV-RI	*Clinical Target Volume* à risque intermédiaire
D0.1cm^3	Dose minimale calculée dans les 0,1cm3 les plus exposés
D2cm^3	Dose minimale calculée dans les 2cm3 les plus exposés
D90	dose minimale délivrée à 90% du volume
DALG	dose calculée au point ALG
DICRU	dose calculée au point de l'ICRU
EBRT	*External Beam Radiotherapy*
ED10	*Effective dose for a 10% probability*
EMBRACE	*an intErnational study on MRI-guided Brachytherapy in locally Advanced CErvical cancer*
EORTC	*European Organisation of Research and Treatment of Cancer*
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
GEC-ESTRO	*Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Radiation Oncology*
GOG	*Gynecologyc Oncology Group*
GTV	*Gross Target Volume*
Gy	Gray
Hb	Hémoglobine
HDD	Haut Débit de Dose

HPV	*Human Papilloma Virus*
ICRU	*International Commission for Radiation Units and measurements*
IGABT	*Image-Guided Adaptive Brachytherapy*
IMRT	*Intensity Modulated Radiation Therapy* (RCMI)
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
ITV	Internal Target Volume
J	Jour
L2	vertèbre Lombaire numéro 2
LA	Lombo-Aortique
N+	envahissement ganglionnaire
Nbre	Nombre
NCI	*National Cancer Institute*
OAR	Organe A Risque
PDR	*Pulsed-dose rate*
PIBS	*Postero Inferior Border of the Symphisis*
PS	*Performance Status*
Pts	Patientes
PTV	*Planning Target Volume*
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'intensité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
ROC	*Receiver Operating Characteristic*
RTOG	*Radiation Therapy Oncology Group*
SCC	*Squamous Cell Carcinoma*
SEER	*Surveillance Epidemiology and End Results*
SOMA-LENT	*Subjective, Objective, Management, Analytic-Late Effects of Normal Tissues*
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TPS	*Treatment Planning System*
TRAK	*Total Reference Air Kerma*
V100%	Volume recevant 100% de la dose prescrite
Δ	Différence

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION – AVANT PROPOS 1

CHAPITRE I - ETAT DE L'ART DE LA CURIETHERAPIE DU COL UTERIN 3

I.1 Aspects anatomiques et prise en charge thérapeutique 3
I.1.1 Rappels anatomiques 3
I.1.2 Généralités sur le cancer du col de l'utérus 6
I.1.3 Bilan pré thérapeutique 7
I.1.3.1 Imagerie 7
I.1.3.2 Biologie 8
I.1.3.3 Classification FIGO 8
I.2 Approches thérapeutiques 10
I.2.1 La chirurgie 10
I.2.1.1 Hystérectomie 10
I.2.1.2 Chirurgie ganglionnaire 10
I.2.2 La radiothérapie 11
I.2.2.1.1 Imagerie de planification 11
I.2.2.1.2 Définition des volumes de planification 13
I.2.2.1.3 Définition des organes à risque 14
I.2.2.1.4 Planification dosimétrique et balistique d'irradiation 16
I.2.2.1.5 Contrôle du positionnement de la patiente 17
I.2.3 La chimiothérapie 17
I.2.3.1 La chimiothérapie néo-adjuvante 17
I.2.3.1.1 Avant chirurgie 17
I.2.3.1.2 Avant radiothérapie 18
I.2.3.1.3 Suivie de chirurgie contre radiothérapie 18
I.2.3.2 L'avènement de la radiochimiothérapie concomitante 19
I.2.3.3 La chimiothérapie adjudante 21
I.4 La curiethérapie dans les cancers du col utérin 23
I.4.1 Définition et historique 23
I.4.2 Rôle primordial de la curiethérapie et son évaluation par rapport à la radiothérapie de haute précision 24

I.4.3 Applicateurs 26
I.4.4 Curiethérapie classique 29
I.4.4.1 Imagerie de planification avec implant en place 29
I.4.4.2 Définitions des organes à risque 30
I.4.4.3 Systèmes de prescription 30
I.4.4.4 Réalisation du traitement 32
I.4.5 Curiethérapie guidée par l'image 32
I.4.5.1 Introduction 32
I.4.5.2 Imagerie de planification 34
I.4.5.3 Digitalisation des vecteurs 36
I.4.5.4 Définition des volumes cibles 36
I.4.5.5 Définition des organes à risque 38
I.4.5.6 Calcul de la distribution de dose / Optimisation 40
I.5 Prise en charge des cancers du col de l'utérus 41
I.5.1 Tumeurs de stade limité 41
I.5.2 Tumeurs de stade avancé 42
I.5.3 Cas particuliers 43
I.5.4 Arbre décisionnel adopté à Gustave Roussy pour la prise en charge des tumeurs de stade IB2-IVB 44
I.6 Relation dose-effet en curiethérapie 45
I.6.1 Contrôle local et dose 45
I.6.1.1 Contrôle local et dose : données de curiethérapie classique 45
I.6.1.2 Taux de contrôle local dans les séries de curiethérapie guidée par l'imagerie 3D 45
I.6.1.2.1 Etudes monocentriques 45
I.6.1.2.2 Comparaison des cohortes 46
I.6.1.2.3 Etudes en cours 51
I.6.2 Relation dose-effet des organes à risque dans la curiethérapie 2D 51
I.6.2.1 Relation dose-effet : Rectum 51
I.6.2.2 Relation dose-effets : Vessie 52

CHAPITRE II- PARAMETRES DOSIMETRIQUES D'EVALUATION DE LA DISTRIBUTION DE DOSE EN CURIETHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE 53

II.1 Matériels et méthodes des études concernant l'évaluation de l'efficacité dosimétrique de la curiethérapie guidée par l'image 53

II.2 Comparaison des doses évaluées au point de l'ICRU du rectum et des paramètres dosimétriques modernes pour la curiethérapie du cancer du col utérin localement évolué 57
II.2.1 Introduction 57
II.2.2 Matériels et méthodes 57
II.2.3 Résultats 58
II.2.3 Discussion 60
II.2.5 Conclusion de l'étude 61
II.3 Comparaison de la D2cm^3 de la vessie à la DICRU et évaluation volumétrique d'un point vessie alternatif 68
II.3.1 Introduction 68
II.3.2 Méthodologie 68
II.3.3 Résultats 69
II.3.4 Discussion 70
II.3.5 Conclusion 71
II.4 Localisation de la zone la plus exposée de la vessie et proposition d'une méthode permettant de la repérer à partir des paramètres dosimétriques 79
II.4.1 Introduction 79
II.4.2 Matériels et méthodes 79
II.4.2.1 Indices dosimétriques des patientes de l'étude 79
II.4.2.2 Localisation de la zone la plus exposée de la vessie (D2cm3) 80
II.4.2.3 Analyses statistiques 81
II.4.3 Résultats 82
II.4.4 Conclusion 85

CHAPITRE III - EVALUATION DES MOUVEMENTS INTRA-FRACTIONNELS DES ORGANES DANS LA CURIETHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE ET LEURS IMPACTS DOSIMETRIQUES 94

III.1 Introduction 94
III.2 Matériels et méthodes 94
III.2.1 Méthodologie de l'évaluation des mouvements des organes 95
III.2.2 Comparaison des plans 96
III.3 Résultats 97
III.3.1 Mouvements des organes à risque 97
III.3.2 Impact dosimétrique 99

III.3.3 Corrélation entre la variation du volume d'intersection entre V10Gy et la D2cm^3 des organes 100
III.4 Discussion 100
III.5 Conclusion 101

CHAPITRE IV - CORRELATIONS DOSE-EFFET ET PARAMETRES DOSIMETRIQUES MODERNES 109

IV.1 Corrélations entre taux de contrôle local et paramètres dosimétriques 109
IV.1.1 Introduction 109
IV.1.2 Matériels et Méthodes 109
IV.1.3 Définitions et statistiques 110
IV.1.4 Résultats 110
IV.1.4.1 Population 110
IV.1.4.2 Facteurs pronostiques 112
IV.1.4.3 Relation paramètres dosimétriques et contrôle local 113
IV.1.4.4 Impact des caractéristiques tumorales sur la relation « paramètres dosimétriques et contrôle local » 114
IV.1.4.5 Impact spécifique de l'étalement sur le contrôle local et la relation dose effet 116
IV.1.4.6 Impacts conjoints des facteurs pronostiques indépendants sur la relation dose effet entre la D90 (CTV-HR) et le contrôle local 117
IV.1.5 Conclusion 118
IV.2 Relations dose-volume effet pour les organes à risque 126
IV.2.1 Relations dose-volume effet pour le rectum et la vessie pour des patientes traitées à Gustave Roussy par la curiethérapie guidée par l'image. 126
IV.2.1.1 Introduction 126
IV.2.1.2 Matériels et méthodes 126
IV.2.1.2.1 Critères d'inclusion 126
IV.2.1.2.2 Traitements 126
IV.2.1.2.3 Suivi 127
IV.2.1.2.4 Définitions et statistiques 127
IV.2.1.3 Résultats 128
IV.2.1.3.1Population 128
IV.2.1.3.2 Morbidité urinaire 129
IV.2.1.3.2.1 Description des événements rapportés 129
IV.2.1.3.2.2 Incidence et prévalence des événements urinaires 130
IV.2.1.3.2.3 Comparaison des doses moyennes délivrées à la vessie 132

IV.2.1.3.2.4 Relations dose-effet / analyses Probit pour les événements vésicaux 133
IV.2.1.3.2.5 Relations dose-effet / test du Log-rank pour les événements vésicaux 135
IV.2.1.3.3 Morbidité rectale 136
IV.2.1.3.3.1 Description des événements rectaux 136
IV.2.1.3.3.2 Incidence et prévalence des événements rectaux 137
IV.2.1.3.2.3 Comparaison des doses moyennes délivrées au rectum 139
IV.2.1.3.3.4 Relations dose-effet / analyses Probit événements rectaux 140
IV.2.1.3.3.4 Relations dose-effet / test du Log-rank événements rectaux 142
IV.2.2 Relation dose-effet pour les rectorragies 150
IV.2.2.1 Inclusion / exclusion 150
IV.2.2.2 Traitement 151
IV.2.2.2.1 Radiothérapie externe 151
IV.2.2.2.2 Curiethérapie guidée par l'image 151
IV.2.2.3 Morbidité 151
IV.2.2.4 Paramètres dosimétriques 152
IV.2.2.5 Résultats 153
IV.2.2.5.1 Analyses descriptives 153
IV.2.2.5.2 Analyse dose- volume effet 156
IV.2.5 Conclusion 163

CHAPITRE V - DISCUSSION 164

V.1 Comparaison des paramètres volumétriques aux doses-points 164
V.1.1 Rectum 164
V.1.2 Vessie 168
V.2 Corrélations dose-volume effets 169
V.2.1 Organes à risque 169
V.2.1.1 Relations dose-volume effets dans les études monocentriques 169
V.5.1.2 Limites 173
V.2.1.3 Relations dose-volume effets au sein de la cohorte EMBRACE 176
V.2.1.4 D0.1 ou D2cm^3 ? 177
V.2.2 Contrôle local 179
V.2.1 Etalement et contrôle local 179
V.2.2 Dose et contrôle local 182
V.3 Incertitudes dosimétriques liées aux mouvements des organes sains 184

V.3.1 Expériences rapportées dans la littérature 184
V.3.2 Gestion de la conséquence des incertitudes liées aux mouvements 185
V.3.3 Impact pour l'évaluation des corrélations dose-volume effets 186
V.4 Quel intérêt pour les points à l'ère des histogrammes dose-volume ? 188
V.4.1 Localisation de la position de la D2cm^3 de la vessie et possible intérêt pour l'établissement de relations dose-volume effets 188
V.4.1.1 Ratio D2cm^3/DICU et distribution de la dose dans la vessie 188
V.4.1.2 Validation du concept 188
V.4.2 Morbidité vaginale et échec des D0.1 cm^3 et D2cm^3 190
V.5 Perspectives 194
V.5.1 La curiethérapie guidée par l'IRM, standard des années à venir 194
V.5.2 Développement d'autres sources d'imagerie 195
V.5.2.1 La tomodensitométrie 196
V.5.2.2 L'échographie 197
V.2.2.1 Echographie transabdominale 197
V.2.2.2 Echographie transrectale 199

CHAPITRE VI -CONCLUSIONS 200

LISTE DES FIGURES 202

LISTE DES TABLEAUX 206

REFERENCES 207

LISTE DES ARTICLES PUBLIES ISSUS DE LA THESE 231

INTRODUCTION – AVANT PROPOS

La curiethérapie est la technique de radiothérapie la plus ancienne, utilisée depuis plus d'un siècle dans la prise en charge des cancers du col utérin. En association avec la radiothérapie externe, elle constitue le traitement standard des formes localement avancées. Par ses qualités intrinsèques, et notamment un gradient de dose important, elle permet de délivrer des doses élevées à la tumeur tout en limitant la dose délivrée aux organes à risque de proximité à un niveau acceptable. Malgré l'absence de données scientifiques, une décroissance des indications de curiethérapie dans les cancers du col utérin a été observée, au profit de surimpression par techniques de radiothérapie de haute précision comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ou la radiothérapie en condition stéréotaxique. Des études récentes basées sur des données épidémiologiques ont conclu que ce déclin s'accompagnait d'une diminution significative des taux de survie globale.

En parallèle, la curiethérapie a connu des avancées techniques ces dernières années. Pendant des décennies, la dosimétrie a été basée sur des clichés orthogonaux de l'implant. Les organes à risque étaient repérés par des points géométriquement construits à partir du matériel implanté (sonde urinaire, applicateur). Plusieurs systèmes de prescription existaient, rendant la comparaison des techniques difficiles. Deux innovations ont permis d'évoluer vers une curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie 3D (IRM ou tomodensitométrie). Premièrement, les projecteurs de source, développés initialement à des fins de radioprotection pour la curiethérapie à haut débit de dose, permettent de moduler les positions et temps d'arrêt de la source d'Iridium. Secondairement, les logiciels de dosimétrie (*Treatment Planning System*, TPS) ont évolué afin d'accepter les imageries 3D (TDM, IRM), et de permettre la délinéation des structures d'intérêt. La conjonction de ces deux technologies permet d'optimiser les dosimétries en fonction de la topographie des volumes cibles et de celle des organes sains.

L'avènement de la curiethérapie guidée par l'imagerie a incité le GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiation Oncology) à proposer des recommandations pour la curiethérapie des cancers du col utérin. Dès le début des années 2000, le GEC-ESTRO a mené une réflexion pour harmoniser les méthodes de rapport de la dose en curiethérapie. Deux volumes cibles ont ainsi été définis (CTV à risque intermédiaire et à haut risque), associés à des paramètres dosimétriques (D100, D98, V100, V50). Pour les organes à risque, la dose délivrée dans des petits

volumes a été retenue (D0.1cm^3, D2cm^3). Publiées en 2005 et 2006, ces recommandations ont rapidement été adoptées et se sont imposées.

L'objectif de cette thèse est de tester la capacité de ces paramètres dosimétriques à prédire les effets de la curiethérapie en établissant des relations dose-effet.

La thèse s'articule autour de 5 parties. La première consiste en une revue de la littérature sur la curiethérapie des cancers du col utérin. L'objectif y est de détailler les techniques, leurs évolutions récentes, et l'état des connaissances. Les trois chapitres suivants sont consacrés aux résultats expérimentaux. L'objectif des travaux rapportés dans le chapitre 2 est de comparer les paramètres dosimétriques modernes recommandés par le GEC-ESTRO à ceux antérieurement utilisés en curiethérapie basée sur clichés orthogonaux. Dans le chapitre 3, l'impact des mouvements des organes à risque sur la dose délivrée, source d'incertitudes, est étudié. Dans le chapitre 4, des corrélations dose-volume effet sont testées entre les paramètres dosimétriques modernes et l'obtention du contrôle local ou la survenue d'événements radio-induits. Enfin, le dernier chapitre est consacré à une discussion de l'ensemble des résultats rapportés, leur comparaison par rapport aux données publiées, et leur apport dans la curiethérapie moderne.

CHAPITRE I - ETAT DE L'ART DE LA CURIETHERAPIE DU COL UTERIN

I.1 Aspects anatomiques et prise en charge thérapeutique

I.1.1 Rappels anatomiques

Le col de l'utérus fait partie de l'appareil reproducteur féminin. Il relie le corps de l'utérus au vagin (Figure 1). Il est constitué de deux parties : l'endocol, partie interne du col, et l'exocol. Chaque mois, sauf lors d'une grossesse ou après la ménopause, le revêtement de l'utérus (endomètre) est évacué du corps utérin en passant par le col puis le vagin. Ce processus est appelé menstruations.

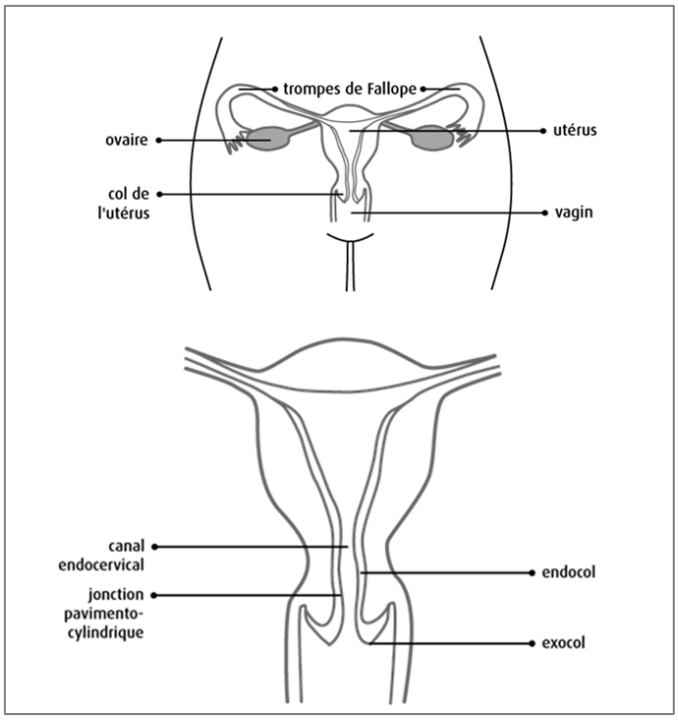


Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur féminin

Une partie de la muqueuse du col contient des glandes qui sécrètent du mucus. Pendant presque toute la durée du cycle menstruel, ce mucus est épais et ne permet pas au sperme de pénétrer dans l'utérus. Lors de l'ovulation, soit quand un ovule est libéré d'un des deux ovaires chaque mois, l'épaisseur du mucus change permettant au sperme de passer par le col jusqu'à l'utérus. Le col joue

aussi un rôle important lors de l'accouchement – il se dilate afin de permettre l'engagement du nouveau-né.

Le péritoine recouvre le corps utérin ainsi que les annexes, réalisant un cul de sac vésico utérin en avant et un cul de sac vagino-rectal en arrière ou de Douglas. Les rapports du col utérin sont (Figures 2 et 3):

- En avant : la paroi postérieure de la vessie par l'intermédiaire du fascia vésico-utérin
- En arrière : la paroi antérieure du rectum par l'intermédiaire du cul de sac de Douglas
- En bas : le vagin et les culs de sac vaginaux
- En haut : le corps de l'utérus
- Latéralement : les paramètres, contenant artères utérines et uretères

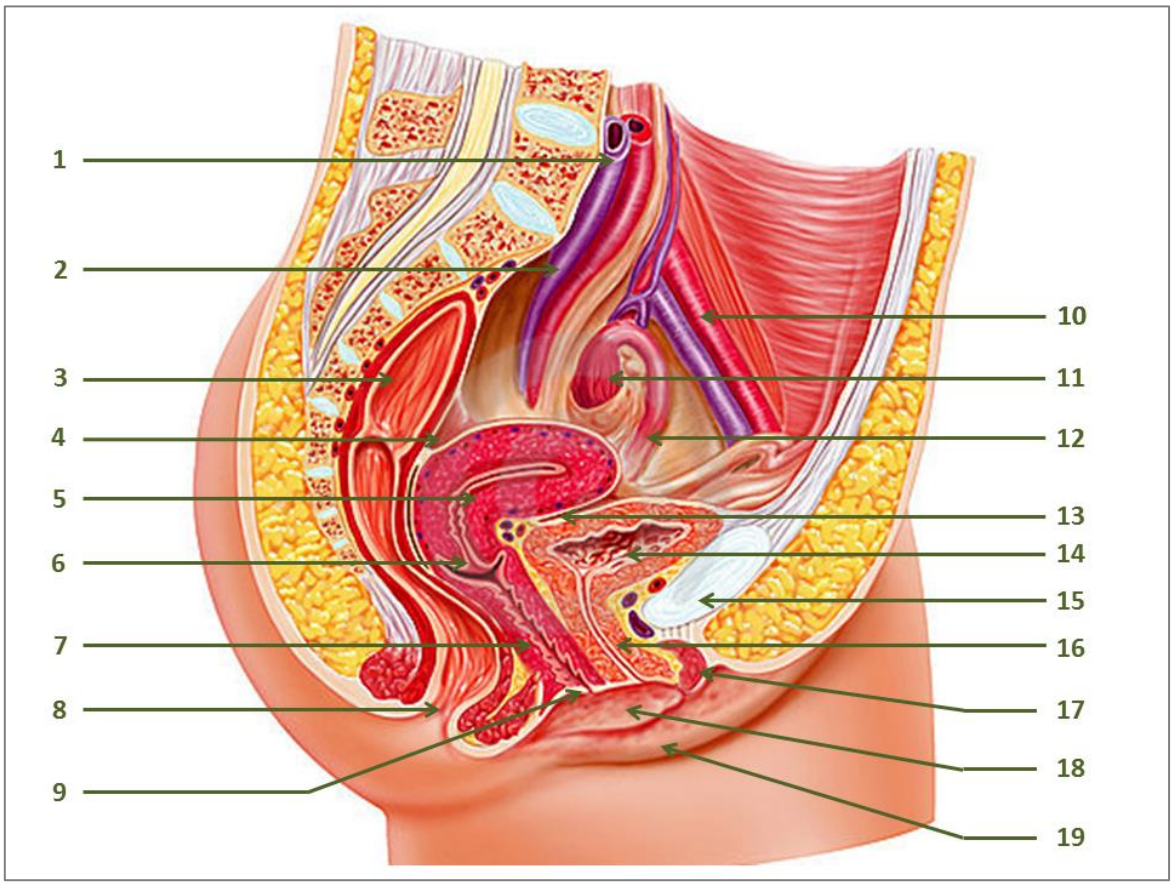


Figure 2 : Appareil génital féminin, coupe sagittale.1 : artère et veine iliaques communes, 2 : vaisseaux iliaques internes, 3 ; rectum, 4 : cul de sac de Douglas , 5 : corps utérin, 6 : col utérin, 7 : vagin, 8 : anus, 9 : introïtus vaginal, 10 : vaisseaux iliaques externes, 11 : ovaire, 12 : trompe de Fallope, 13 : fascia vésico-utérin, 14 : vessie, 15 : symphyse pubienne, 16 : urètre, 17 : clitoris, 18 : petite lèvre, 19 : grande lèvre.

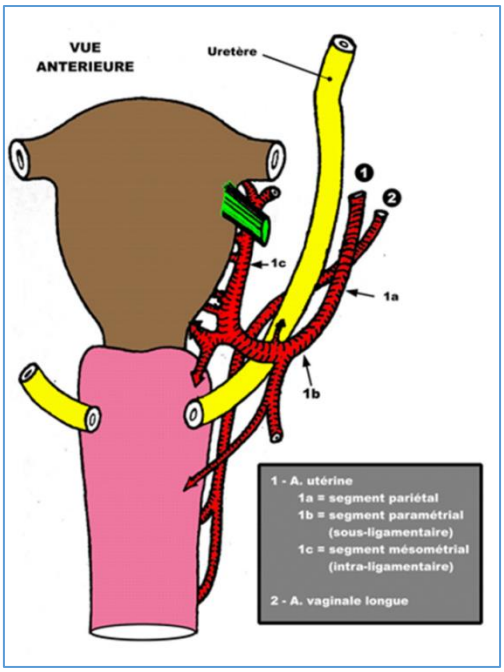


Figure 3 : Structures anatomiques situées dans les paramètres, latéralement au col utérin.

La description d'une tumeur cervicale doit être accompagnée d'un schéma (Figure 4), récapitulant ses rapports avec les culs de sac vaginaux, les paramètres et ses dimensions.

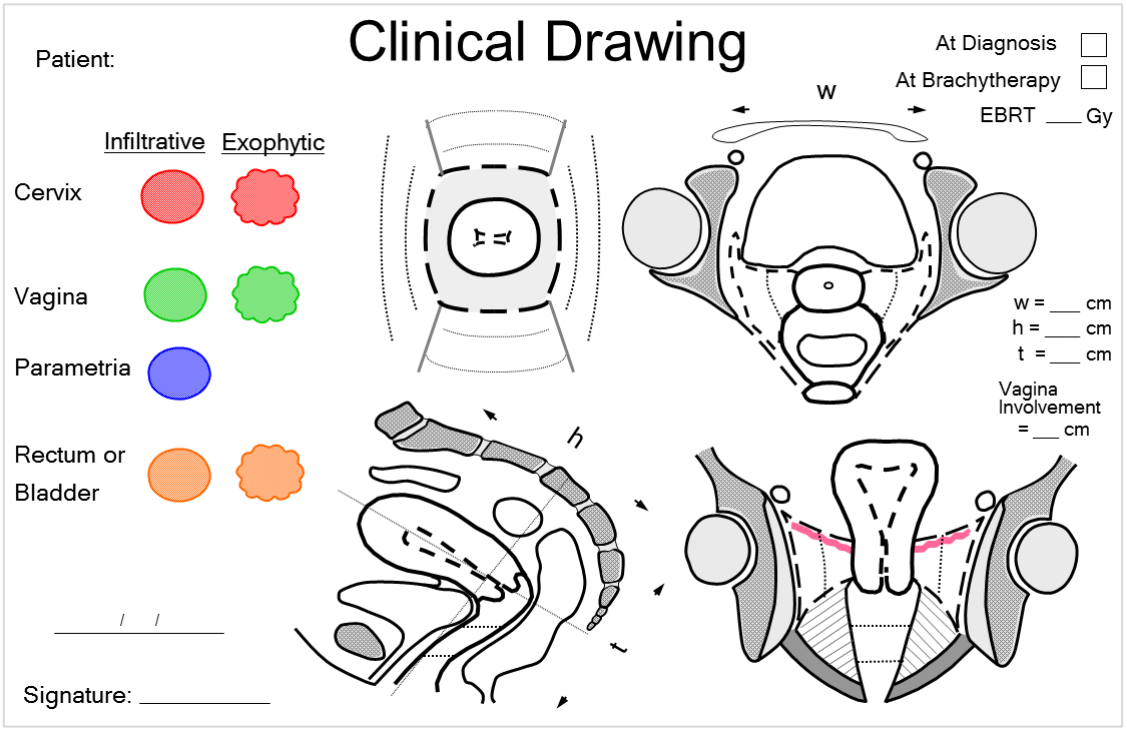


Figure 4 : Schéma descriptif de la lésion cervicale à l'examen clinique développé pour l'étude EMBRACE.

I.1.2 Généralités sur le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus représente le onzième cancer féminin avec, en France, 3 028 nouveaux cas estimés en 2012, pour environ un millier de décès. Son incidence a considérablement diminué ces dernières décennies passant de 15 cas pour 100 000 en 1980 à 6,7 cas pour 100 000 en 2012. Le pic d'incidence se situe autour de 40 ans avec un âge médian au moment du diagnostic de 51 ans. Dans le monde, le cancer du col constitue un problème de santé publique majeur avec 530 000 nouveaux cas par an, et 275 000 décès. Quatre-vingt-six pour cent des cas sont diagnostiqués dans les pays en voie de développement [1].

Les cancers du col utérin naissent de la zone de transition entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium malpighien. Quatre-vingt-cinq pour cent sont des carcinomes épidermoïdes, les autres des adénocarcinomes le plus souvent.

L'évolution peut être « longtemps » locorégionale avec une extension vers les paramètres latéralement, le vagin en bas, le corps utérin en haut, la vessie en avant et plus rarement le rectum en arrière. Le franchissement de la membrane basale définit le cancer invasif et expose à un risque d'extension vasculaire sanguine et lymphatique et d'une progression vers l'espace para-cervical et les paramètres.

Le principal facteur de risque est l'infection de la muqueuse cervicale par le papillomavirus humain (HPV), transmis par rapport sexuel. Les HPV 16 et 18 sont présents dans plus de 70 % des cas de cancer invasif [2]. Les autres facteurs de risque pouvant favoriser la survenue d'un cancer du col de l'utérus sont les rapports sexuels à un âge précoce, la multiplicité des partenaires, la multiparité, le tabac, l'immunosuppression et certaines infections génitales (Chlamydia Trachomatis et virus de l'herpès simplex de type 2).

Le dépistage des lésions précancéreuses ou invasives est possible grâce au frottis cervico-utérin, recommandé, en France, tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans. L'autre moyen de prévention est la vaccination contre les virus HPV 16 et 18 [3]. Elle est recommandée depuis 2012 pour toutes les filles de 11 à 14 ans et en rattrapage vaccinal pour les filles de 15 à 19 ans révolus, non vaccinées, et n'ayant pas eu de rapport sexuel, ou éventuellement dans l'année suivant le premier. Seuls 2 vaccins ont eu une autorisation de mise sur le marché, l'un bivalent (HPV 16 et 18), l'autre tétravalent ciblant en plus des deux mêmes virus, les virus 6 et 11. Un vaccin ciblant 5 génotypes supplémentaires vient d'être approuvé aux Etats-Unis (31, 33, 45, 52, et 58).

I.1.3 Bilan pré thérapeutique

I.1.3.1 Imagerie

- L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est le meilleur examen pour évaluer la taille tumorale et son extension loco-régionale (paramètres, utérus, vagin, vessie, rectum, paroi pelvienne). Elle comprend des séquences en pondération T2 sans suppression de graisse, des séquences de diffusion, et des séquences dynamiques T1 après injection de produit de contraste au gadolinium. Sur les images en séquence T2, les cancers du col utérin apparaissent en signal intermédiaire, généralement plus élevé que le signal du stroma cervical, ce qui permet aisément de repérer une infiltration paramétrable.

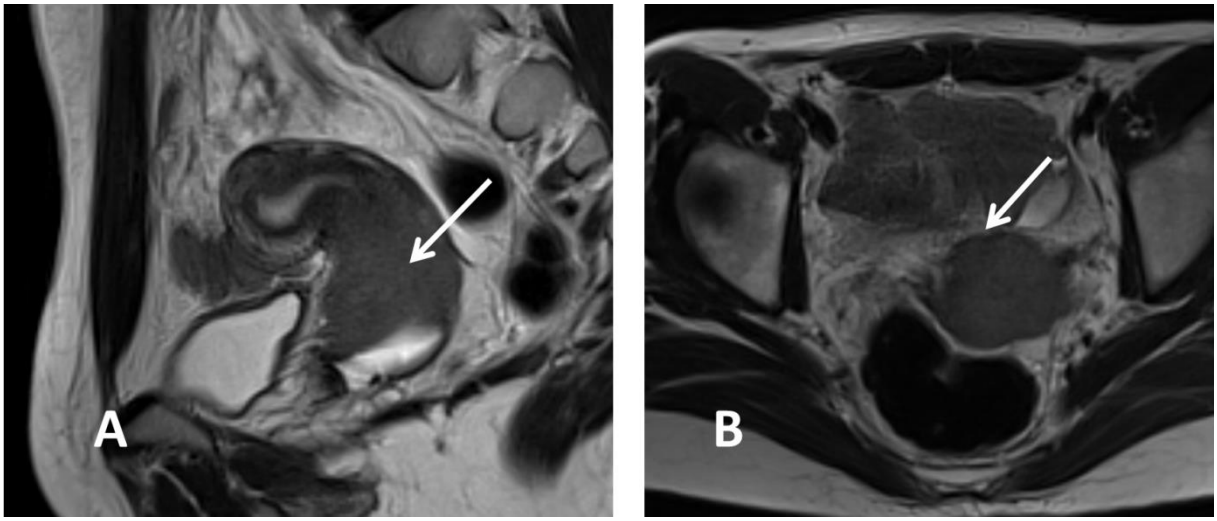


Figure 5 : IRM pelvienne d'une tumeur infiltrant les paramètres. A : sagittal. Flèche : tumeur. B : axiale. Flèche : persistance su stroma cervicale en avant. Effraction du stroma à droite comme à gauche.

- La tomographie par émission de positons au 18 Fluorodésoxyglucose (TEP-TDM) fait partie du bilan d'extension pour des tumeurs de plus de 4 cm (à partir du stade IB2, voir plus loin la classification de la FIGO). Cette imagerie métabolique est très performante pour détecter les adénopathies avec une sensibilité de 70 à 86% au niveau lombo-aortique, allant jusqu'à 96% au niveau pelvien [4]. La tomodensitométrie est quant à elle largement insuffisante dans la recherche d'extension lombo-aortique avec seulement 34% de détection dans une étude du GOG. Cependant, le taux de faux négatifs au niveau lombo-aortique est de l'ordre de 12% ce qui justifie par certaines équipes entrainées une lymphadénectomie lombo-aortique initiale de stadification [5].

I.1.3.2 Biologie

Le bilan est à adapter aux antécédents de la patiente ainsi qu'à la nature de son traitement et peut comporter un hémogramme, un bilan rénal et hépatique.
Pour les carcinomes épidermoïdes, le dosage du marqueur SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) peut être utile pour le suivi [6].

I.1.3.3 Classification FIGO

La classification la plus rependue est l'échelle proposée par la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique), révisée en 2009 (Tableau 1) [7].

Stade I

Cancer strictement limité au col utérin		
Stade IA	cancer invasif identifié uniquement par examen microscopique infiltration stromale : profondeur maximum de 5 mm, largeur maximum de 7 mm	
	IA1	profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
	IA2	3 mm < profondeur ≤ 5 mm et largeur ≤ 7 mm
Stade IB	cancer clinique limité au col visible macroscopiquement ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	Taille ≤ 4 cm
	IB2	Taille >4 cm

Stade II

Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin		
Stade IIA	Atteinte jusqu'au deux tiers supérieurs du vagin	
	IIA1	Taille ≤ 4 cm
	IIA2	Taille >4 cm
Stade IIB	Atteinte des paramètres (proximaux)	

Stade III

Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)	
Stade IIIA	Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur
Stade IIIB	Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)

Stade IV

Cancer étendu au petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale	
Stade IVA	Atteinte par contigüité d'un organe adjacent
Stade IVB	Extension à distance, y compris ganglions lombo-aortiques

Tableau 1 : Classification des cancers du col utérin, définie par la FIGO en 2009

Les cancers localement avancés sont définis comme les lésions de stade IB2 et plus, ou IB1 avec invasion ganglionnaire.

I.2 Approches thérapeutiques

Toute décision thérapeutique doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

I.2.1 La chirurgie

I.2.1.1 Hystérectomie

Des gestes d'exérèse localisée que sont les conisations ou les trachélectomies peuvent être réalisés à visée diagnostique ou thérapeutique en cas de stade précoce [8-10].

L'hystérectomie peut être pratiquée par laparotomie et actuellement le plus souvent par cœlioscopie. La colpo-hystérectomie élargie est l'intervention la plus fréquemment réalisée. Les exentérations pelviennes sont envisagées pour les tumeurs centro-pelviennes atteignant la vessie ou le rectum.

I.2.1.2 Chirurgie ganglionnaire

La lymphadénectomie pelvienne peut être réalisée pour des stades précoces afin d'orienter la stratégie thérapeutique. Elle peut aussi être associée d'emblée à l'hystérectomie. La lymphadénectomie lombo-aortique par laparoscopie à visée de stadification peut être proposée dans la prise en charge initiale de tumeurs localement avancées sans atteinte lombo-aortique sur la TEP, ou en cas de stade précoce, après découverte d'une atteinte ganglionnaire pelvienne. L'objectif est ici d'identifier les patientes ayant une atteinte ganglionnaire lombo-aortique afin de leur proposer une radiothérapie étendue à ce niveau. En effet, deux essais randomisés de radiothérapie « prophylactique » des aires ganglionnaires lombo-aortiques menées chez des patientes à haut risque de récidive ont conclu à l'absence de bénéfice en termes de taux survie globale, et à un impact délétère en termes de morbidité tardive en particulier digestive [11, 12]. Le rôle carcinologique de cette chirurgie reste débattu [13]. L'abord laparoscopique et rétropéritonéal est bien toléré [14].

I.2.2 La radiothérapie

La radiothérapie externe associée à une chimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro vaginale est le traitement standard des stades IB1 avec envahissement ganglionnaire et des stades IB2, II, III, IVA, et certains IVB. En situation post opératoire, la radiothérapie est indiquée en cas de marge positive, d'atteinte ganglionnaire ou paramétriale. Seule la radiothérapie externe est développée dans cette section. La curiethérapie est abordée dans la section suivante, débutant page 14.

I.2.2.1.1 Imagerie de planification

La préparation d'une radiothérapie externe conformationnelle voire avec modulation d'intensité requiert un scanner de repérage (Figure 6). La patiente est généralement installée en décubitus dorsale, bras relevés au-dessus de la tête ou repliés sur la poitrine. Le champ d'acquisition s'étend habituellement de l'interligne L2-L3 à 2 cm sous le petit trochanter, mais peut être plus étendu en cas d'indication d'irradiation lombo-aortique [15].

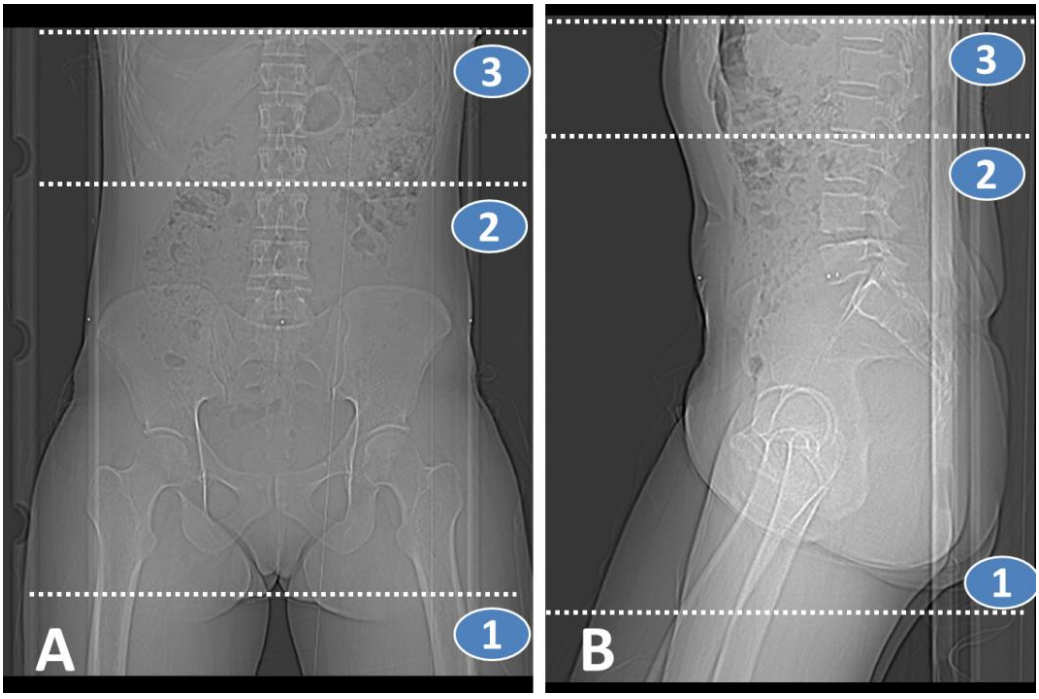


Figure 6 : Limites d'acquisition en vue d'une irriation pelvienne (repères 1 à 2) ou pelvienne et lombo-aortique (repères 1 et 3). A : Vue de face, B : Vue de profil. « scout view » de tomodentométrie de centrage.

I.2.2.1.2 Définition des volumes de planification

Différents volumes cibles sont délinéés sur l'imagerie de planification [16] :

- Le volume tumoral macroscopique (GTV) englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir des données de l'examen clinique, de l'IRM lombo-pelvienne et du TEP-TDM.
- Le volume cible anatomo-clinique (CTV) comprend le col et le corps de l'utérus, les paramètres en totalité, les annexes, ainsi qu'une partie du vagin définie en fonction de l'atteinte macroscopique de la maladie [17, 18]. Si le vagin n'est pas atteint, le CTV comprend uniquement le tiers supérieur du vagin. En cas d'atteinte vaginale, la totalité du vagin est incluse. Toutes les aires ganglionnaires pelviennes sont incluses, depuis la bifurcation iliaque commune ; l'aire lombo-aortique ne le sera uniquement qu'en cas d'envahissement avéré, détecté par l'imagerie ou par le curage et l'aire inguinale uniquement si le 1/3 inférieur du vagin est atteint, ou en cas d'atteinte avérée à son niveau [19].

  En situation post opératoire, le CTV inclut le 1/3 supérieur du vagin, les tissus graisseux jusqu'à la paroi pelvienne, les aires ganglionnaires pelviennes voir lombo-aortique si le curage à ce niveau est positif.
- Le volume cible prévisionnel (PTV) prend en compte l'amplitude des mouvements potentiels de l'utérus liés au degré de remplissage de la vessie et du rectum et des erreurs de repositionnement de la patiente sur la table de traitement (Figure 7). Le col et le corps de l'utérus étant extrêmement mobiles, une marge d'au moins 1 cm est préconisée dans toutes les directions, voir plus en antéro-postérieur. Des équipes proposent également de décomposer cette marge en ITV (*internal target volume*, liée aux mouvements du CTV) et PTV (incertitudes de repositionnement). L'ITV est alors idéalement défini sur plusieurs examens de repérage, réalisés dans des conditions différentes (vessie pleine puis vide par exemple).

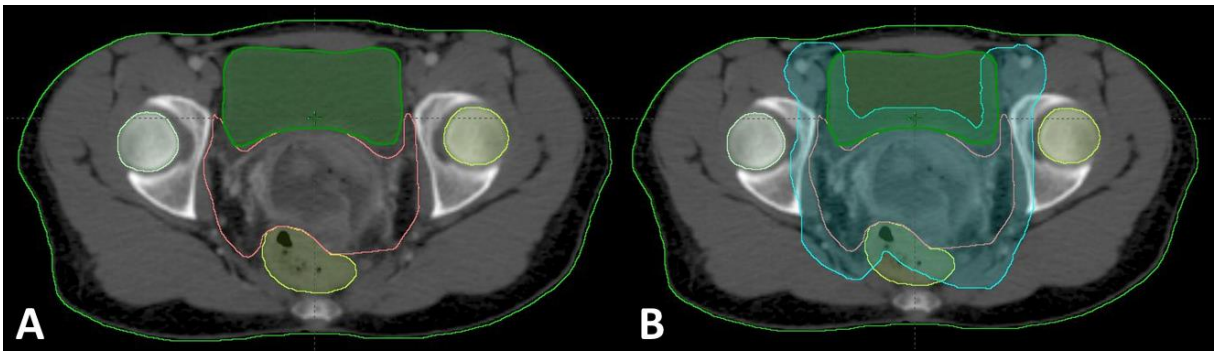


Figure 7 : Génération d'un PTV (B) par application de marges autour du CTV (A). Coupe axiale de tomodensitométrie. En rose, CTV ; en bleu, PTV ; en vert : vessie ; en jaune, rectum.

I.2.2.1.3 Définition des organes à risque

- En cas d'irradiation pelvienne, sont considérés comme organes à risque le rectum, le colon sigmoïde, la vessie, les têtes fémorales et l'intestin grêle, dont les modalités de délinéation ne sont pas consensuelle (cavité péritonéale, sac ou anses) (Figure 8).
- En cas d'irradiation lombo-aortique, il faut délinéer, en plus des organes précédents, les reins ainsi que la moelle épinière.
- La moelle osseuse peut également être délinéée, avec la possibilité d'appliquer des contraintes de doses [20]. Ces modalités de repérage restent à définir (TEP, os, IRM Dixon).
- Par ailleurs des atlas sont également proposés pour aider les praticiens à définir et délinéer les volumes cibles et organes à risque.

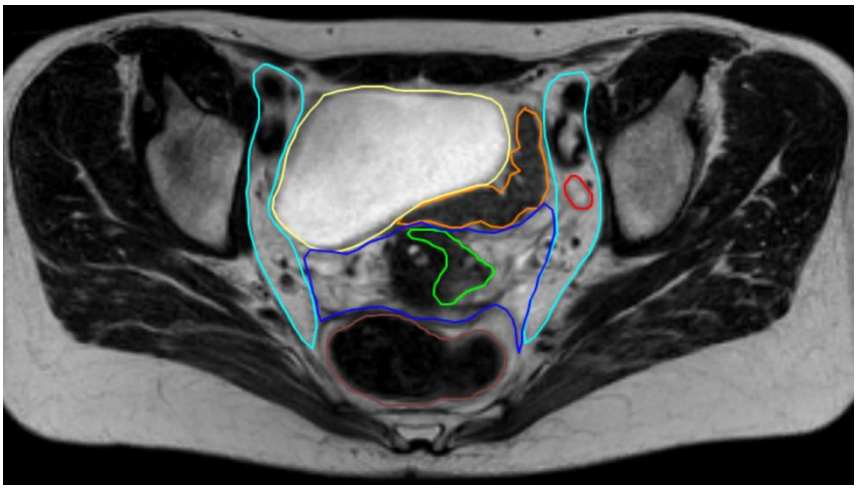


Figure 8 : Délinéation des volumes d'intérêt pour la radiothérapie externe d'une lésion de stade IIB. IRM, séquence T2, coupe axiale. Bleu ciel : CTV ganglionnaire. Vert : GTV. Bleu foncé : CTV centro pelvien (col et paramètres), rouge : GTV adénopathie ilio-obturatrice G, marron : rectum, orange : sigmoïde, jaune : vessie.

- Des recommandations de contraintes de dose aux organes à risque sont disponibles (cf RECORAD, à paraître).

I.2.2.1.4 Planification dosimétrique et balistique d'irradiation

- La radiothérapie externe conformationnelle est le standard et requiert des photons d'énergie ≥10 MV. Elle est délivrée classiquement par une technique à 4 champs (antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche), et une pondération de 2/3 sur les faisceaux antero-postérieurs et de 1/3 sur les latéraux. Le PTV doit recevoir au minimum 95% de la dose prescrite au point de l'ICRU (International Commission on Radiation Unit and Measurements) et au maximum 107 % selon le rapport de l'ICRU 62.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) peut aussi être réalisée avec des photons de 6 MV à 15 MV. Cette technique permet une meilleure épargne des tissus sains [21-24]. Elle doit respecter les recommandations de l'ICRU 83 : la dose médiane au niveau du PTV doit correspondre à la dose prescrite. Sa supériorité sur la radiothérapie conformationnelle n'a cependant pas été formellement démontrée sur des données cliniques, même si les premiers résultats sont encourageants [25-28].
- La dose totale recommandée est de 44 Gy à 50,4 Gy, délivrée en fractions de 1,8 Gy à 2 Gy en association à une chimiothérapie concomitante, dans le PTV.
- En cas d'atteinte ganglionnaire pathologique en place, la dose doit être portée à 60 Gy voir 65 Gy en fonction du volume de l'adénopathie cible. Ces surimpressions peuvent être réalisées de manière séquentielle, avec la réalisation de séances supplémentaires après la curiethérapie et évaluation de la contribution de celle-ci à l'irradiation des adénopathies. L'autre possibilité est de réaliser une RCMI avec *boost* intégré. Il est alors nécessaire de se baser sur une estimation de la contribution de la curiethérapie et de délivrer des doses variant de 2,0 à 2,4 Gy par fraction au niveau des adénopathies, en fonction de leur distance par rapport à l'utérus. Après curage ganglionnaire, même positif, une dose de 45-50 Gy semble suffisante.

I.2.2.1.5 Contrôle du positionnement de la patiente

- Le contrôle du positionnement de la patiente durant son traitement est au moins hebdomadaire, idéalement quotidien. Il peut se faire soit par imagerie portale ou embarquée KV (recalage sur les structures osseuses) soit par tomographie conique (contrôle des réplétions vésicale et rectale, position du col et du corps de l'utérus). Les corrections de positionnement doivent tenir compte de la dissociation des mouvements des aires ganglionnaires et des organes centro-pelviens.

I.2.3 La chimiothérapie

I.2.3.1 La chimiothérapie néo-adjuvante

I.2.3.1.1 Avant chirurgie

L'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers localement avancés aurait pour intérêt de permettre, en cas de bonne réponse tumorale, une résection chirurgicale. Panici et al. ont ainsi rapporté avoir pu opérer 23 patientes d'une série de 26 patientes (dont 9 atteintes de lésions de stade IIIB) après chimiothérapie néo-adjuvante de type cisplatine-bléomycine [29]. Plusieurs études randomisées ont depuis comparé chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie à chirurgie d'emblée, ou radiothérapie en cas d'impossibilité d'exérèse de la tumeur cervicale malgré la chimiothérapie [30-35]. Cette démarche n'a de sens que si elle permet de se passer de radiothérapie, plus délétère en situation postopératoire, notamment au niveau digestif. Une méta-analyse, récente, reposant sur 6 études randomisées a évalué l'intérêt de la chimiothérapie néo-adjuvante avant chirurgie. Les données de 1 036 patientes, principalement atteintes de tumeurs de stade I et II, ont été analysées. Il n'a pas été observé de bénéfice en terme de contrôle local, à distance et de survie globale (HR=0.95, IC95% : 0,67-1,07, p = 0,17) [36]. Il n'était d'ailleurs pas évident que le recours à la chimiothérapie néo-adjuvante rende ces lésions plus accessible à une résection chirurgicale (p = 0,07).

I.2.3.1.2 Avant radiothérapie

Le groupe Cochrane a étudié l'intérêt de la chimiothérapie néo adjuvante avant radiothérapie contre radiothérapie exclusive d'emblée. Cette comparaison, sur données individuelles, intéressait 2 074 patientes, principalement atteintes de lésions classées stade I et II, et issues de 18 essais randomisés, pour la plupart menés dans les années 80, avant l'établissement de la radio-chimiothérapie concomitante comme standard de traitement. Les investigateurs ont observé la supériorité de la chimiothérapie néoajuvante, malgré une grande hétérogénéité, mais uniquement lorsque des dose-intensités élevées de cisplatine (> 25 mg/m² par semaine) ou des cycles courts, de moins de 2 semaines, étaient utilisés [37]. A ce jour, cette stratégie n'a jamais été comparée à une radiochimiothérapie concomitante, actuel standard. Le recours d'une chimiothérapie néoadjuvante dans l'attente de débuter une radiochimiothérapie concomitante n'a pas non plus été étudié et fait débat [38]. Une étude randomisée est cependant en cours de mise en place, INTERLACE, randomisant chimiothérapie néo-adjuvante (carboplatine-taxol) suivie de radiochimiothérapie concomitante contre radiochimiothérapie concomitante d'emblée.

I.2.3.1.3 Suivie de chirurgie contre radiothérapie

Une méta-analyse sur données individuelles incluant 6 études est disponible [39-43]. Seules 872 patientes, atteintes en grande majorité de lésion de stade IB-IIA, ont été incluses dans ces essais. Ces études ont, dans leur globalité, montré une supériorité de l'association chimiothérapie-chirurgie sur la radiothérapie exclusive (HR = 0,65 ; 0,53 – 0,80 ; p = 0,0004) [37]. Les conclusions doivent cependant être nuancées au regard de l'importante hétérogénéité des études identifiées et des différentes combinaisons de chimiothérapie testées dont il n'est pas possible de dégager un traitement de référence. Par ailleurs, de nombreuses patientes des bras chirurgie ont reçu en post-opératoire une irradiation adjuvante du fait de facteurs de risque de récidive tels que l'infiltration paramétriale, des marges d'exérèse insuffisantes ou envahies, ou une atteinte ganglionnaire. Il faut aussi signaler que les patientes traitées par radiothérapie dans ces essais ont des résultats inférieurs à ceux habituellement rapportés dans la littérature.

Deux essais de phase III sont cependant en cours et devraient prochainement permettre de clore le débat. L'un est mené par l'équipe du Tata Hospital de Mumbay et prévoit d'inclure 730 patientes de stade Ib2-IIb, 3 cycles de carboplatine-taxol. Ouvert en 2003, les résultats sont prochainement attendus (NTC000393380). L'autre est menée par L'EORTC (*European Organisation for Research and*

Treatment of Cancer), qui a ouvert une étude de phase III en 2002 (n° 55994). Six-cent quatre-vingt-deux patientes sont prévues, traitées pour des lésions de stade IB2, IIA2 et IIB[44].

I.2.3.2 L'avènement de la radiochimiothérapie concomitante

Plusieurs études randomisées ont montré la supériorité de la radio-chimiothérapie concomitante sur la radiothérapie exclusive dans les cancers du col localement avancés, amenant en 1999, le NCI (*National Cancer Institute*) à déclencher une alerte pour recommander la radio-chimiothérapie à base de cisplatine comme standard de traitement [45-49]. Depuis, plusieurs méta-analyses ont confirmé cette supériorité et permis d'affiner ces effets. La plus récente d'entre elles a été publiée en 2008, et portait sur des données individuelles réactualisées. Au total, 15 essais randomisés ont été inclus dans cette analyse, sur les 25 initialement identifiés, regroupant les données de 3 452 patientes [50]. L'analyse des 13 études comparant radiochimiothérapie concomitante sans chimiothérapie adjuvante à radiothérapie seule (3 104 patientes) a montré un avantage net en faveur de la radiochimiothérapie concomitante avec une réduction importante du risque de décès (HR = 0,81 (IC 95% 0,71 – 0,91), p = 0,0006) se traduisant par un gain de survie globale à 5 ans de 6 %, tous stades confondus (Tableau 2). Il n'a pas été observé de différence en fonction du type de chimiothérapie, de la dose de cisplatine, ou de son schéma d'administration. De la même manière, il n'a pas été identifié de modification de l'effet de la chimiothérapie en fonction de l'âge, de l'histologie, du grade de la tumeur, ou du statut ganglionnaire.

En revanche, il semblait que l'effet de la chimiothérapie s'estompait avec le stade tumoral, devenant moins important pour les stades avancés. Le gain de survie à 5 ans était ainsi évalué à 10 % pour les lésions de stade IB à IIA, 7 % pour les stades IIB et seulement 3 % pour les stades III et IVA. Ce faible impact de la chimiothérapie concomitante dans les cancers de stade IIIB a d'ailleurs poussé les investigateurs du Tata Memorial Hospital de Mumbai à proposer un essai de phase III, dont les inclusions viennent de s'achever (étude CRACx, NCT0019391). Zuliani et al. ont publié une étude randomisée similaire évaluant l'effet de la chimiothérapie concomitante chez 147 patientes atteintes de tumeur de stade IIIB. Ils ont montré un gain de 11% du taux de survie sans récidive à 3 ans (de 55 à 66%), mais sans impact significatif sur le taux de survie globale (68 versus 64%) [51]. Ils ont conclu à un effet réel mais limité de la chimiothérapie concomitante dans la prise en charge des tumeurs de stade IIIB.

La radio-chimiothérapie est responsable d'une augmentation des toxicités aiguës, en particulier gastro-intestinales et hématologiques. Dans la méta-analyse de Green et al., le taux de toxicités aigües de grade 3 et 4 a ainsi été évalué à 9% en cas de radiochimiothérapie concomitante contre 4%

dans le bras radiothérapie exclusive [52]. En revanche les effets tardifs ont été peu étudiés. Zuliani et al. ne rapportaient pas de différence dans leur essai d'effectif réduit [51].

Le NCI recommandait donc en 1999 l'utilisation de deux schémas : 6 cycles de CDDP 40 mg/m² hebdomadaires ou deux cycles de cisplatine – 5 Fluorouracile J1-5 puis J22-26 de la radiothérapie. Le plus couramment utilisé est le premier en raison de son profil de toxicité plus favorable.

	HR	IC 95%	p	Gain absolu à 5 ans
Survie sans récidive	0,78	0,70-0,87	0,000005	8 %
Contrôle locorégional	0,76	0,68-086	0,000003	9 %
Survie sans métastase	0,81	0,72-0,91	0,0004	7 %
Survie globale	0,81	0,71-0,91	0,0006	6 %

Tableau 2 : Gains attendu de l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, d'après la méta-analyse [50].

Des essais cliniques ont été menés ou sont en cours pour tenter d'améliorer les résultats de la radio-chimiothérapie concomitante. Parmi ceux-ci, certains ont évalué des approches innovantes [53] :

- CETUXICOL, étude multicentrique française et randomisée de phase II, évaluant l'intérêt d'ajouter du cetuximab à la radio-chimiothérapie à base de cisplatine
- HPV-RX, étude de phase 1 menée à Gustave Roussy, testant le Vistid®, un antiviral ciblant l'HPV, en association à la radiothérapie et au carboplatine [54].

La gemcitabine est une drogue puissamment radiosensibilisante dont le développement en concomitance à la radiothérapie a été freiné par des décès toxiques survenus dans une étude de phase II l'évaluant dans la prise en charge de cancers broncho-pulmonaires par radiochimiothérapie. Après avoir mené une étude de phase II, Duenas-Gonzalez et al. ont publié un essai randomisé sur l'intérêt de la gemcitabine dans le traitement des cancers du col localement avancés [55]. La gemcitabine a été administrée en plus du ciplatine pendant l'irradiation puis en adjuvant (2 cycles). Un total de 515 patientes a ainsi été randomisé entre un bras de référence, radiochimiothérapie concomitante avec cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire contre cisplatine 40mg/m² et gemcitabine 125 mg/m² hebdomadaire [56]. Le bras expérimental s'est révélé supérieur au bras standard, lui-même au niveau attendu : HR = 0.68, IC 95% : 0.49-0.95 (p = 0,0224).

D'autres stratégies sont en cours d'évaluation comme l'utilisation de la tyrapazamine, agent ciblant les cellules hypoxiques, considérées comme radiorésistantes. Après avoir montré des résultats encourageant dans une étude de phase I/II, elle est actuellement testée dans une étude de phase III, en association à la radiochimiothérapie (GOG 219) [57]. La sanazol (AK-2123), nitrotriazole ciblant lui aussi les cellules hypoxiques a fait l'objet d'une étude randomisée comparant radiothérapie exclusive à radiothérapie associée au sanazol chez 333 patientes atteintes de tumeurs cervicales de stade III [58]. Les auteurs ont rapporté une amélioration significative du taux de contrôle local, au prix d'une augmentation réversible du taux d'effets secondaires hématologiques, gastro-intestinaux et neurologiques.

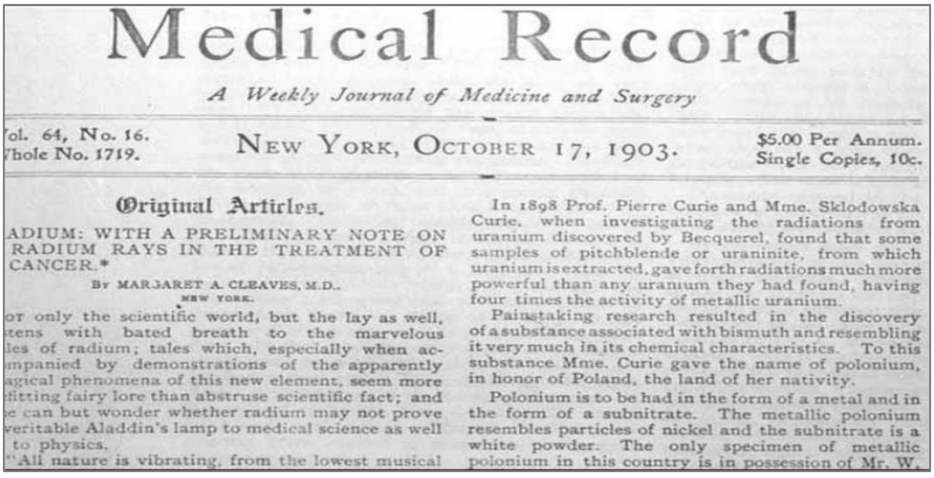
I.2.3.3 La chimiothérapie adjudante

Peu de données sont actuellement disponibles sur le rôle de la chimiothérapie adjuvante après traitement local. Dans la méta-analyse de Green et al. évaluant le rôle de la radiochimiothérapie concomitante, 2 essais associaient en plus une chimiothérapie adjuvante [59, 60]. Pris séparément des autres essais de la publication, ces essais étaient positifs (p=0,009), mais l'impact des cycles adjuvants de chimiothérapie restait incertain. Kim et al. ont depuis publié une étude non randomisée d'effectif limité (205 patientes) comparant une chimiothérapie adjuvante chez des patientes atteintes de lésions de stade IB-IIB. Les patientes âgées, en mauvais état général ou peu favorables à recevoir une chimiothérapie adjuvante étaient allouées au bras standard. Les autres recevaient en plus des 3 cycles de 5FU-cisplatine concomitants, 3 cycles supplémentaires, adjuvants. Les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre les deux bras [59]. Gonzalez-Duenas et al. ont montré que le schéma associant de la gemcitabine en concomitant et en adjuvant était supérieur à la radio-chimiothérapie concomitante à base de sel de platine. Il n'est cependant pas possible, dans cet essai, de différencier l'effet de la chimiothérapie adjuvante de son effet concomitant puisque les patientes du bras expérimental recevaient les deux modalités d'administration. Même si la faisabilité de ce schéma fait débat, le nombre important de rechute à distance chez des patientes dont la maladie pelvienne est par ailleurs contrôlée relance le débat d'une chimiothérapie adjuvante. Le taux particulièrement élevé de rechute métastatique chez les patientes traitées pour des tumeurs de stade III ou IV, ou N+ est un rationnel fort en faveur de ce type de traitement, ce d'autant plus que les traitements locaux modernes semblent bouleverser le pronostic local (voir plus loin). Le GOG vient de débuter une étude de phase III (OUTBACK, NCT0141608) testant 4 cycles de carboplatine-taxol en adjuvant chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus de stade IB1 N+, IB2, II, IIIB ou IVA et traitées par radiochimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie utéro-vaginale [61, 62]. Les patientes ayant une infiltration ganglionnaire au-dessus de L3-L4 sont exclues.

I.4 La curiethérapie dans les cancers du col utérin

I.4.1 Définition et historique

La curiethérapie, parfois appelée brachythérapie (du mot grec 'Brachy' qui signifie « distance courte », *brachytherapy* en anglais) est une technique de radiothérapie consistant à amener une source radioactive scellée à proximité immédiate ou à l'intérieur du tissu tumoral. C'est la plus ancienne technique de radiothérapie, décrite dès 1901, peu après la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel en 1896 (Figure 9). Pierre Curie avait suggéré à Henri-Alexandre Danlos, physicien et dermatologue, qu'une source de radium pouvait être insérée ou mise au contact d'une tumeur. Ce dernier a alors constaté que l'application d'une source de radium permettait d'obtenir une régression tumorale. Indépendamment, Alexandre Graham Bell a également proposé d'encapsuler des sources radioactives afin de les implanter dans le col utérin. Au début du XXe siècle, des applications ont ainsi été réalisées à l'Institut Curie à Paris par Danlos d'une part et à Saint-Luke's et au Memorial Hospital de New York par Robert Abbe d'autre part. Dans les années 1920, la télécuriethérapie (désormais radiothérapie externe), technique permettant d'éloigner la source radioactive des tissus à irradier dans le but d'augmenter l'efficacité du traitement en profondeur, a été développée.



Medical Record

A Weekly Journal of Medicine and Surgery

ol. 64, No. 16. hole No. 1719. NEW YORK, OCTOBER 17, 1903. $5.00 Per Annum. Single Copies, 10c.

Original Articles.

ADIUM: WITH A PRELIMINARY NOTE ON RADIUM RAYS IN THE TREATMENT OF CANCER.*

By MARGARET A. CLEAVES, M.D., NEW YORK.

or only the scientific world, but the lay as well, tens with bated breath to the marvelous les of radium; tales which, especially when ac- mpanied by demonstrations of the apparently agical phenomena of this new element, seem more fitting fairy lore than abstruse scientific fact; and e can but wonder whether radium may not prove veritable Aladdin's lamp to medical science as well to physics.

"All nature is vibrating, from the lowest musical

In 1898 Prof. Pierre Curie and Mme. Sklodowska Curie, when investigating the radiations from uranium discovered by Becquerel, found that some samples of pitchblende or uraninite, from which uranium is extracted, gave forth radiations much more powerful than any uranium they had found, having four times the activity of metallic uranium.

Painstaking research resulted in the discovery of a substance associated with bismuth and resembling it very much in its chemical characteristics. To this substance Mme. Curie gave the name of polonium, in honor of Poland, the land of her nativity.

Polonium is to be had in the form of a metal and in the form of a subnitrate. The metallic polonium resembles particles of nickel and the subnitrate is a white powder. The only specimen of metallic polonium in this country is in possession of Mr. W.

Figure 9 : Premier rapport d'une application intracavitaire de radium dans la prise en charge d'un cancer du col de l'utérus en 1905. Cleaves MA. Radium: With a preliminary note on radium rays in the treatment of cancer. Med Rec 1903;64:601-606.

I.4.2 Rôle primordial de la curiethérapie et son évaluation par rapport à la radiothérapie de haute précision

La curiethérapie utéro-vaginale fait partie intégrante de la prise en charge des cancers du col de l'utérus localement avancés, en combinaison avec la radiochimiothérapie concomitante. Les caractéristiques intrinsèques de la curiethérapie lui confèrent plusieurs avantages sur la radiothérapie externe :

- Gradient de dose : Diminuant avec l'inverse carré des distances, la dose délivrée décroit rapidement à distance de la source permettant une épargne des tissus sains localisés à proximité de la tumeur.
- Balistique : la source étant située au contact ou au sein de la lésion. Il n'y a donc pas de dépôt de dose dans les tissus sains avant d'atteindre la cible.
- Abstraction des mouvements de la cible : Les vecteurs de la source sont solidarisés à la tumeur. Lorsque celle-ci est en mouvement (avec la réplétion de la vessie ou du rectum, ou la respiration), le matériel implanté suit, à l'inverse de la radiothérapie externe, technique pour laquelle il est nécessaire d'appliquer des marges de sécurité pour prendre ce phénomène en compte [63].

Malgré ces avantages, les progrès techniques de la radiothérapie ont incité à remplacer la curiethérapie par des techniques de radiothérapie externe de « haute précision » telles que la RCMI ou la radiothérapie en condition stéréotaxique. Ces techniques, couplées à des méthodes de repositionnement performantes ont été adoptées par certaines équipes, malgré le manque d'évidence scientifique [64, 65].

Plusieurs études dosimétriques ont été publiées comparant les deux modalités. La plupart de ces études sont biaisées, comparant une RCMI à une curiethérapie obsolète, limitant la cible du traitement au résidu tumoral (GTV), appliquant des marges inférieures aux recommandations pour la prise en compte des mouvements en radiothérapie externe, ou ne prenant pas en compte les « manchons d'hyperdosage » de la curiethérapie. L'étude dosimétrique la plus aboutie est sans doute celle publiée par l'équipe de Richard Pötter, puisqu'elle compare RCMI, IGABT (*Image guided adaptive brachytherapy*) et protonthérapie, soit trois techniques modernes de radiothérapie. Familiarisés avec la curiethérapie guidée par IRM, ils ont choisi de définir des volumes de radiothérapie externe similaires à ceux de la curiethérapie. Ont ainsi été définis : GTV, CTV-RI et HR (CTV à haut risque et risque intermédiaire), PTV-RI (PTV à risque intermédiaire) et PTV-HR (PTV à haut risque) en appliquant des marges de 3 et 5 mm autour des CTV pour la planification de la RCMI.

L'objectif était de comparer les performances de la curiethérapie à celle de la RCMI et de la protonthérapie, tout en maintenant l'irradiation des OAR (vessie, rectum et sigmoïde) dans les mêmes limites que la curiethérapie et en utilisant les mêmes critères ($D2cm^3$, dose minimale délivrée dans les $2cm^3$ les plus exposés de la structure). De même pour comparer les différentes dosimétries obtenues, les doses reçues par 90% du GTV, du PTV-HR et -RI ont été calculées. Une prescription identique de 4 x 7 Gy délivrée dans le CTV-IR a été appliquée quel que soit la modalité d'irradiation. Malgré des différences individuelles entre les 9 cas étudiés, il est apparu que les performances de la RCMI étaient inférieures à celles de la curiethérapie optimisée pour des doses délivrées aux OAR similaires. Ainsi si pour certaines patientes la couverture du GTV était comparable, pour d'autres, la différence de D90 (dose délivrée à 90% du volume) pouvait atteindre jusqu'à 3-4 Gy par fraction pour le GTV ainsi que pour le PTV-HR. Les auteurs ont aussi observé que le volume de l'isodose 60 Gy (en équivalent 2 Gy) correspondant à la dose recommandée par le GEC-ESTRO dans le CTV-RI était deux fois plus important en RCMI qu'en curiethérapie. En réduisant les marges autour des CTV de 5 à 3 mm, ce qui paraît assez hasardeux au vue de l'amplitude des mouvements du col, les couvertures du PTV s'amélioraient et devenaient satisfaisantes pour 2 des 9 patientes. La protonthérapie faisait jeu égal avec la curiethérapie 3D lorsque les marges appliquées au CTV-HR étaient de 3 mm.

L'importance de la curiethérapie a été clairement démontrée dans le passé. Coia et al. ont ainsi montré que son recours améliorait les taux de control local (de 53 à 78%) et de survie globale (36 à 67%) [66]. Komaki est arrivé à la même conclusion en établissant un parallèle entre l'amélioration des résultats des patientes traitées pour des cancers de stade III pendant 3 périodes successives, et l'utilisation de plus en plus fréquente de la curiethérapie (60,5 puis 76,5 et enfin 87%) [67]. Logdson et al. ont aussi rapporté un taux de survie de 45% chez les patientes pour des lésions de stade IIIB ayant eu une curiethérapie contre seulement 24% pour les autres [68]. Ces constatations s'expliquent simplement par les niveaux de doses plus élevés que la curiethérapie permet d'atteindre au niveau cervical, les sources radioactives étant placées au sein ou au contact de la tumeur. Ces études anciennes viennent d'être confortées par deux rapports récents.

Malgré l'absence d'essai randomisé ou d'étude de cohortes, une tendance à l'abandon de la curiethérapie au profit de techniques modernes d'irradiation externe a été constatée. Han et al. viennent de rapporter les résultats d'une étude basée sur les registres américains SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) [69]. Ils ont constaté, aux Etats-Unis, une tendance progressive à l'abandon de la curiethérapie au profit de la radiothérapie externe exclusive. Ainsi, en 1988, 83% des patientes traitées pour cancer du col utérin recevaient la combinaison des deux modalités d'irradiation, contre seulement 58% en 2009. Les auteurs ont montré que ce déclin s'accompagnait d'une diminution du taux de survie spécifique de 64.3% à 51.5% à 4 ans, et du taux de survie globale

de 58.2% à 46.2%. Ils ont aussi démontré que le recours à la curiethérapie était un facteur pronostique indépendant du succès du traitement. Gill et al. ont également rapporté une étude épidémiologique sur les modalités d'irradiation des tumeurs localement avancées (stade IIB-IVA) aux Etats-Unis chez 7 654 patientes [70]. Comme les auteurs précédents, ils ont constaté un déclin de l'utilisation de la curiethérapie, dont les indications étaient passées de 96.7% en 2004 à 86.1% en 2011. En parallèle, le recours aux techniques de radiothérapie externe de haute précision (RCMI et radiothérapie en condition stéréotaxique) était de plus en plus fréquent, passant de 3.3% à 13.9% ($p<0.01$). Les facteurs identifiés pour favoriser un traitement exclusif par radiothérapie externe était l'âge élevé, une tumeur de stade IVA, le faible volume tumoral, un traitement dans un centre de petite taille ou non académique, et un diagnostic récent dans la période étudiée. Le recours à une surimpression par radiothérapie externe était associé à un taux de survie global inférieur (HR=1.86, 1.35-2.55, $p<0.0.1$). Cet impact était plus important quand le traitement n'associait pas de chimiothérapie concomitante. La survie médiane des patientes traitées par curiethérapie était de 70.9 mois quand celle des patientes traitées exclusivement par radiothérapie externe n'était que de 47.1 mois.

I.4.3 Applicateurs

Dans le cas des cancers du col utérin, la curiethérapie peut-être intracavitaire, vaginale en situation postopératoire ou utéro-vaginale sinon, associée ou non à la mise en place d'aiguilles interstitielles pour couvrir des extensions paravaginales ou paramétriales. La curiethérapie peut être délivrée seule avant ou après la chirurgie ou en association avec la radiothérapie externe.

- Applicateurs

Divers applicateurs sont disponibles dans le commerce (ovoïdes, ring…). Ils associent un vecteur utérin nécessitant pour sa mise en place la dilatation du col et deux vecteurs vaginaux, et dérivent des applicateurs classiques (Stockholm, Méthode de Paris…). Ils sont généralement compatibles avec la réalisation d'un scanner ou d'une IRM. Ces applicateurs offrent également la possibilité en choisissant parmi les différentes pièces fournies de s'adapter à l'anatomie de la patiente (taille du vagin, orientation de l'utérus). En fin d'application, il est nécessaire de combler la cavité vaginale avec des mèches ou des compresses afin de maintenir le dispositif en place et d'éloigner les organes à risque de la source radioactive.

Des applicateurs ont été développés pour la prise en charge spécifique de tumeurs avancées, avec l'ajout d'aiguilles interstitielles dans le paravagin et les paramètres dont la mise en place est guidée par une grille périnéale, comme le MUPIT ou l'applicateur de Syed (Figure 10)

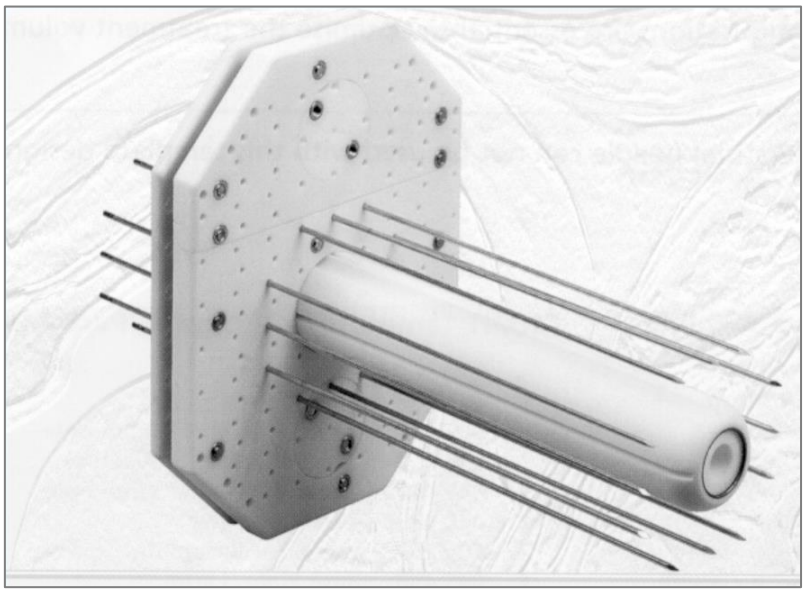


Figure 10 : Applicateur de Martinez, appelé MUPIT (Martinez Universal Perineal Interstitial Template)

Ces derniers modèles ne permettent cependant pas d'obtenir un parallélisme parfait des aiguilles interstitielles, en grande partie du fait de la distance séparant les paramètres, cibles de l'implantation, de la grille périnéale. Pour répondre à ce problème, des équipes européennes ont développé de nouveaux applicateurs dérivés de ceux décrits ci-dessus (ovoïdes, ring). La partie vaginale de l'applicateur sert alors de guide afin de réduire la distance à parcourir avec les aiguilles et conserver leur parallélisme (applicateurs de Vienne et d'Utrecht, Figure 11).

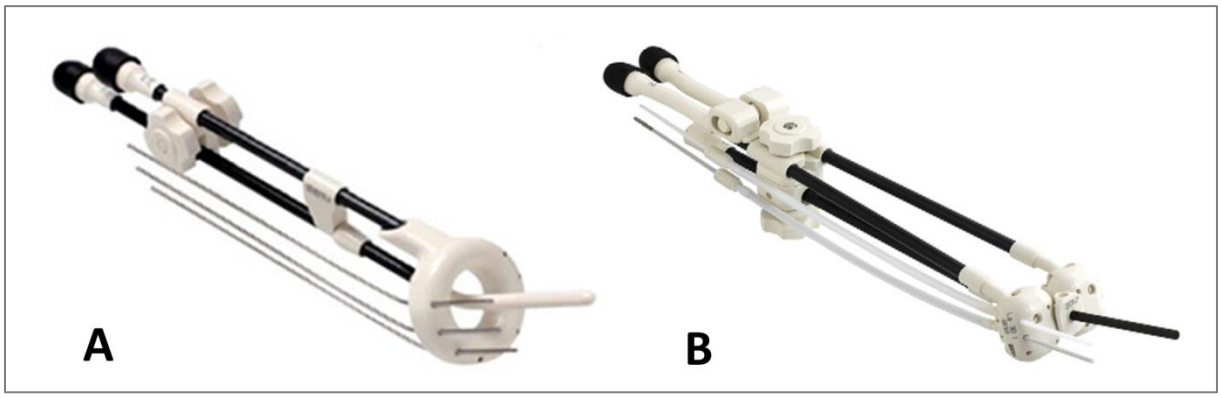


Figure 11 : Applicateurs de Vienne (A) et d'Utrecht (B). Nucletron ® (An Eleckta Company, Stockholm, Suède)

Certaines équipes utilisent l'applicateur moulé vaginal qui nécessite la réalisation au préalable d'une empreinte vaginale (Figures 12 et 13) et permet une adaptation optimale à l'anatomie de la patiente, ainsi que du nombre de vecteurs et de leur position [71]. L'empreinte est réalisée en consultation, sans anesthésie particulière. Après obtention du moule vaginal, le curiethérapeute peut décider de la position exacte des vecteurs en se basant sur les données de son examen clinique et sur la forme de l'empreinte tumorale [72].

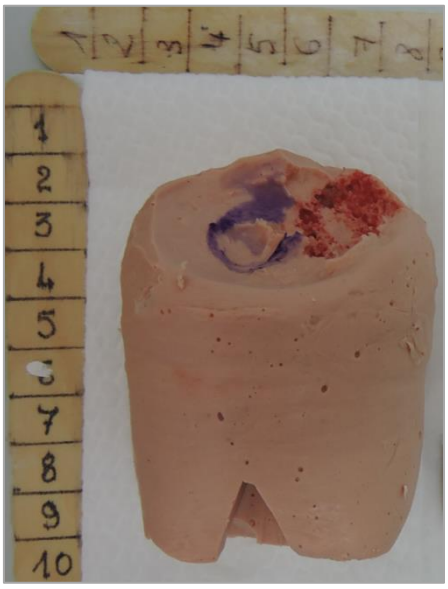


Figure 12 : Empreinte vaginale, de face. Au sommet, l'empreinte du col est clairement visible, ainsi que celle de son orifice, marqueur bleu, et celle de la tumeur elle-même, sous forme d'un défect irrégulier rouge.

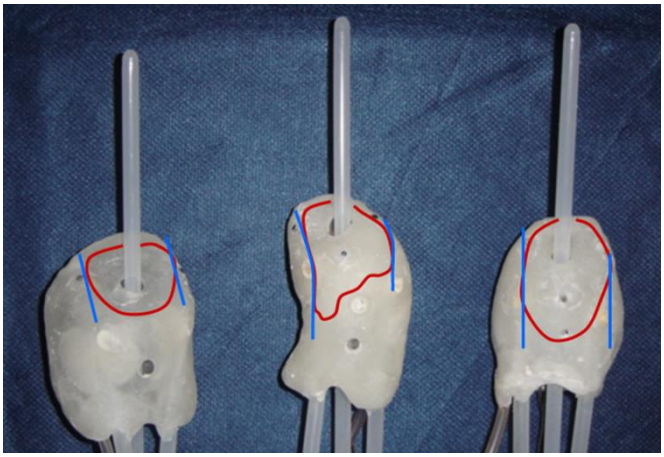


Figure 13 : Exemples d'applicateurs moulés personnalisés vaginaux.

Des applicateurs destinés à la curiethérapie interstitielle combinent aux vecteurs vaginaux et utérin une plaque périnéale afin de guider la mise en place d'aiguilles par voie périnéale (applicateurs de Syed-Neblett et de Martinez).

I.4.4 Curiethérapie classique

I.4.4.1 Imagerie de planification avec implant en place

Traditionnellement, les dosimétries étaient réalisées sur des clichés orthogonaux de l'implantation, réalisés au décours de l'implantation (Figures 15 et 16).

Figure 14 : Réalisation de clichés orthogonaux

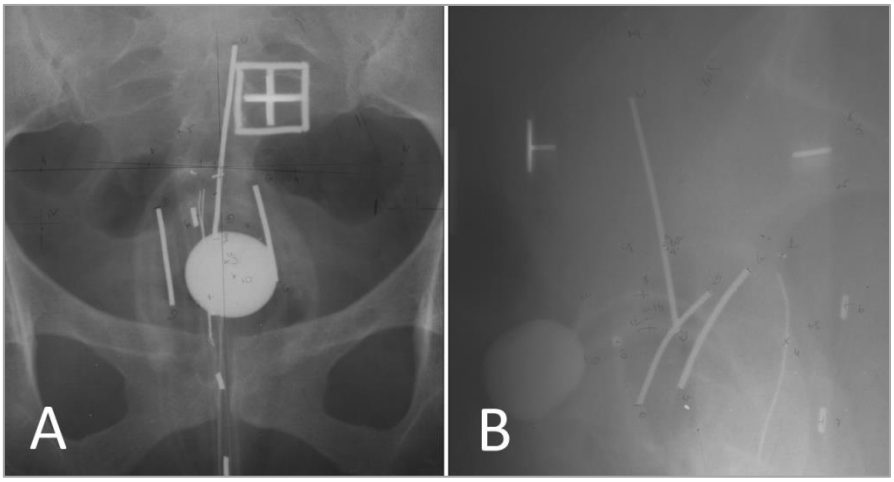


Figure 15 : Clichés orthogonaux d'un implant avec sources fictives dans les vecteurs de l'applicateur. A : de face, B : de profil.

I.4.4.2 Définitions des organes à risque

Les organes à risque étaient repérés par des points géométriquement construits sur les clichés orthogonaux : point rectum situé 5 mm en arrière du bord postérieur de l'applicateur au niveau de l'intersection du vecteur utérin avec le plan des vecteurs vaginaux et le point vessie, situé à la face postérieure du ballonnet de la sonde vésicale (Figure 17). Ces deux points faisaient l'objet d'une recommandation de rapporter la dose à leur niveau par l'ICRU (*International Commission for radiation Units and Mesurements*), rapport 38 [73].

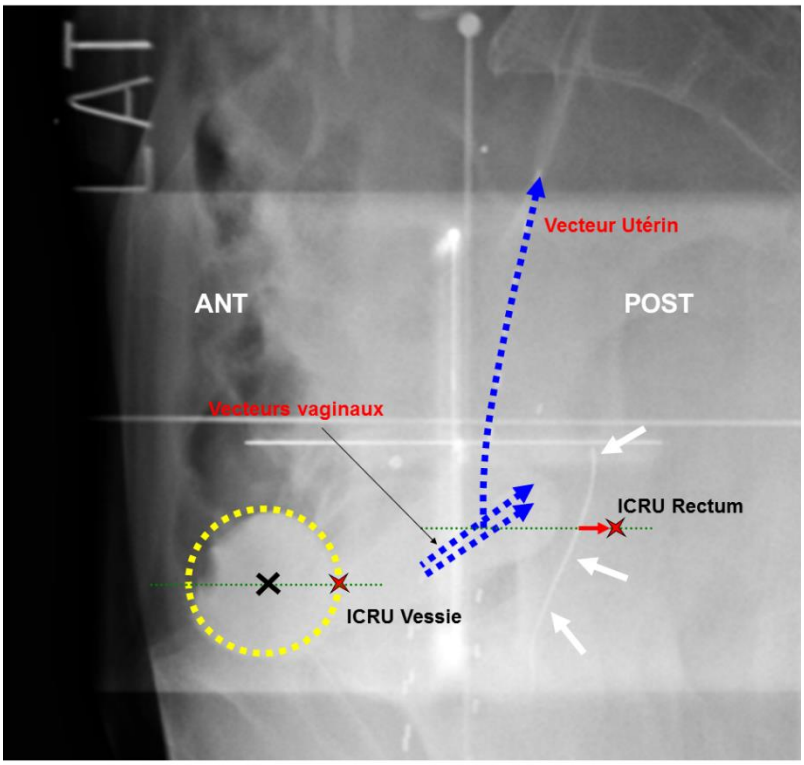


Figure 16 : Construction des points Vessie et Rectum tels que définis par l'ICRU. Cliché radiologique latéral d'un implant. En bleu, pointillés : vecteurs, en jaune, pointillés : ballonnet de la sonde vésicale. Flèches blanches : bord postérieur de l'applicateur matérialisé par un fil radio-opaque inclus dans la paroi de l'applicateur moulé vaginal [73].

I.4.4.3 Systèmes de prescription

Différents types de prescription coexistaient :

- Prescription au point A, défini par le GEC-ESTRO comme situé 2 cm de part et d'autre du vecteur utérin, dans un plan perpendiculaire au vecteur utérin, et 2 cm au-dessus de l'applicateur (Figure 18) [74]. Initialement décrite dans le système de Manchester, la

définition du point A a varié au cours des années, et n'a pas toujours été appliquée rigoureusement (2 cm au-dessus de l'intersection des axes des sources radioactives vaginales, localisation dans un plan perpendiculaire à l'axe du corps), source de confusion et de biais dans les études. Aujourd'hui encore, la définition du point A du GEC-ESTRO est sensiblement déférente de celle de l'ABS (*American Brachytherapy society*).

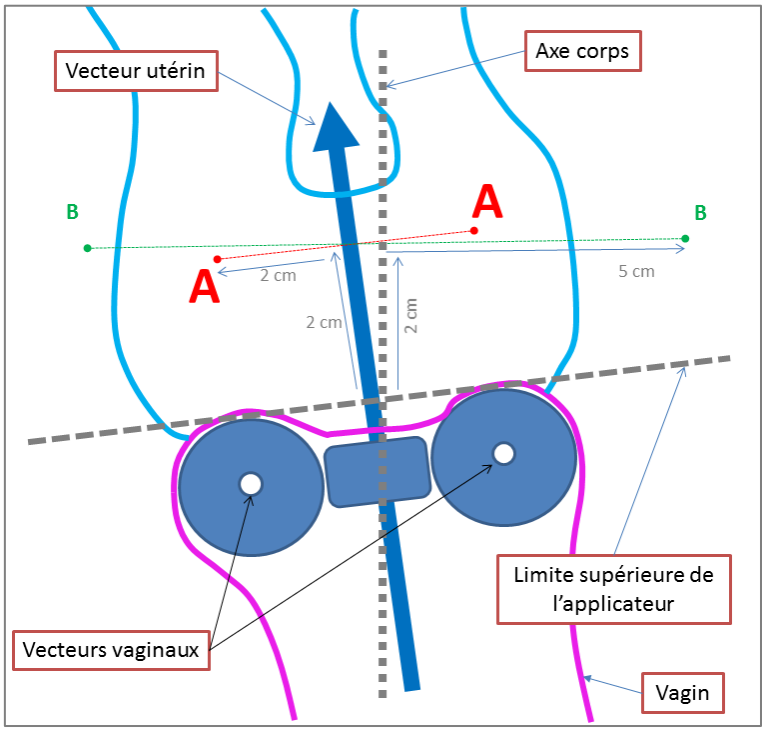


Figure 17 : Définition des points A utilisés pour la prescription, d'après le GEC-ESTRO Handbook. (Gerbaulet et al. ed., Brussels, 2002)

- Isodose d'enveloppe : prescription sur une isodose choisie en fonction de ses dimensions afin de couvrir le volume cible tel que défini lors de l'examen clinique précédent l'implantation (Figure 19) [74].

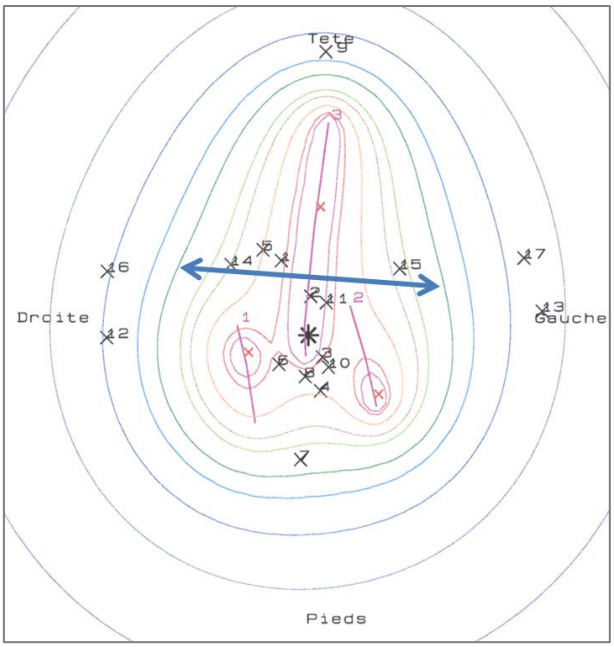


Figure 18 : Choix d'une isodose d'enveloppe pour la prescription, en fonction de ses dimensions.

I.4.4.4 Réalisation du traitement

Le traitement était réalisé à l'aide de fils radioactifs d'Iridium 192, coupés à la longueur désirée et insérés dans les vecteurs utérin et vaginaux ou à l'aide de projecteur de source de Cesium 137 (voir Figure 20, A), permettant le contrôle de la source à distance. Compte tenu des activités de ces deux isotopes, les visites étaient limitées en cas de traitement par Iridium, et nécessitaient l'interruption du traitement pour le Cesium. Dans les deux cas, les possibilités d'optimisation de la dosimétrie étaient très limitées.

I.4.5 Curiethérapie guidée par l'image

I.4.5.1 Introduction

Tout comme la radiothérapie externe, la curiethérapie a bénéficié ces dernières années d'avancées technologiques. Les équipes disposent désormais de projecteurs de source d'Iridium 192 qui permettent de réaliser des irradiations à débit de dose pulsé ou à haut débit de dose (Figure 20) [75]. L'intérêt de ces projecteurs de source est double. D'une part, ils permettent une irradiation fractionnée, assurant la radioprotection du personnel et des visiteurs, en autorisant les visites en dehors des périodes d'irradiation pour le débit pulsé ou en confinant le traitement dans un

blockhaus pour le haut-débit de dose. D'autre part, les sources radioactives utilisées sont miniaturisées et muées par le projecteur (Figure 21) [76].

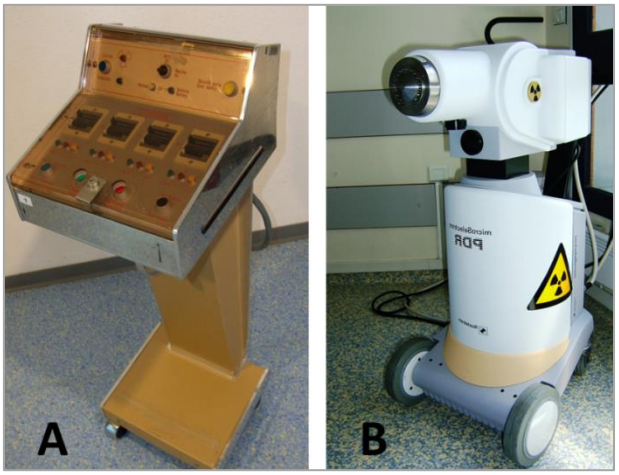


Figure 19 : Projecteurs de source. A : Pupitre de commande d'un curietron (Cesium137). B : Projecteur de source de type PDR (Iridium 192)

Les volumes cibles sont couverts en déplaçant la source par pas, généralement de 5 mm. Il est alors possible de moduler les temps d'arrêt de la source aux différentes positions en fonction de la nécessité d'augmenter la dose au niveau de la tumeur ou à l'inverse de protéger un organe à risque.

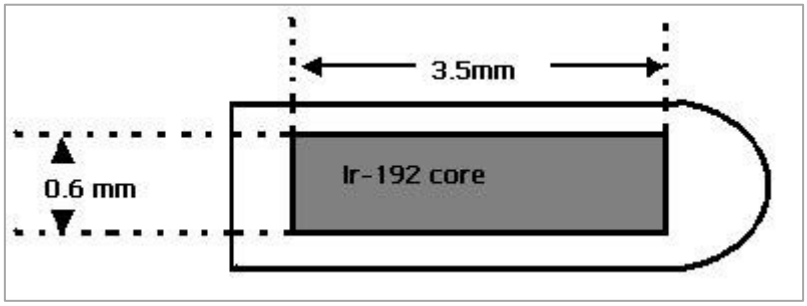


Figure 20 : Dimensions d'une source d'Iridium miniaturisée (source : Agence internationale de l'énergie atomique, Ahttps://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/InformationFor/HealthProfessionals/2_Radiotherapy/RadSafetyBrachytherapy.htm)

Le débit de dose pulsé permet ainsi de mimer le débit de dose horaire traditionnel du bas débit en traitant quelques minutes toutes les heures tout en optimisant la distribution de dose (Figure 20) [77].

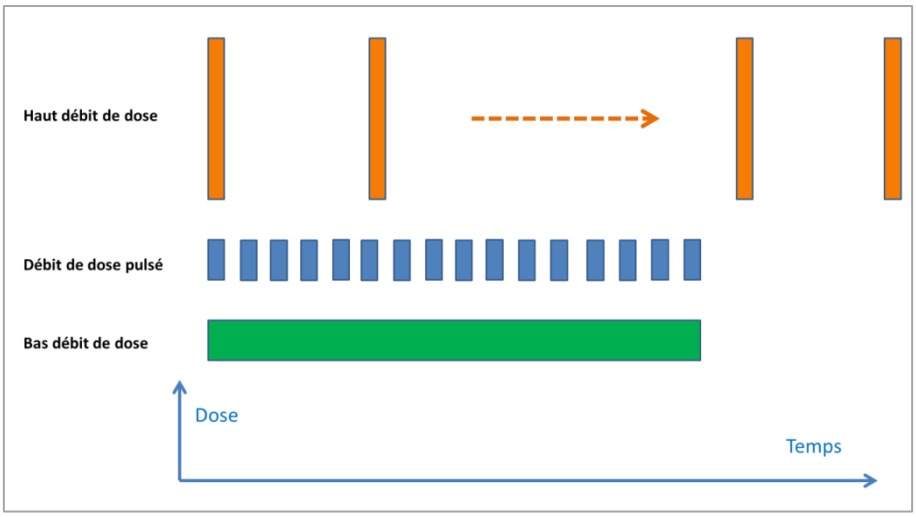


Figure 21: Débits de dose en curiethérapie

Le débit de dose pulsé consiste donc à délivrer en quelques minutes la dose horaire du bas débit, et certains l'apparentent sur le plan radiobiologique à du haut débit de dose « hyperfractionné ». Tout comme pour le haut débit de dose, il est nécessaire de convertir les doses rapportées en équivalent 2 Gy (EqD2) pour comparaison avec les autres débits de dose.

I.4.5.2 Imagerie de planification

L'autre avancée majeure est la possibilité pour les logiciels de planification d'intégrer des modalités d'imagerie à trois dimensions comme le scanner ou l'IRM, examen de référence pour l'analyse topographique des tumeurs gynécologiques (Figure 23) [78]. Il est ainsi possible de délinéer les volumes cibles et les organes à risque, tout comme en radiothérapie externe (Figure 24).

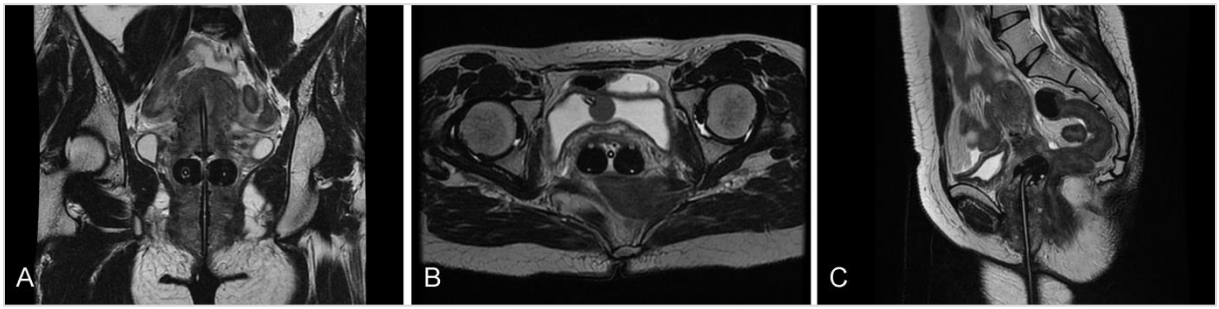


Figure 22 : IRM pelvienne réalisée applicateur en place. Vues frontale (A), axiale (B) et sagittale (C)

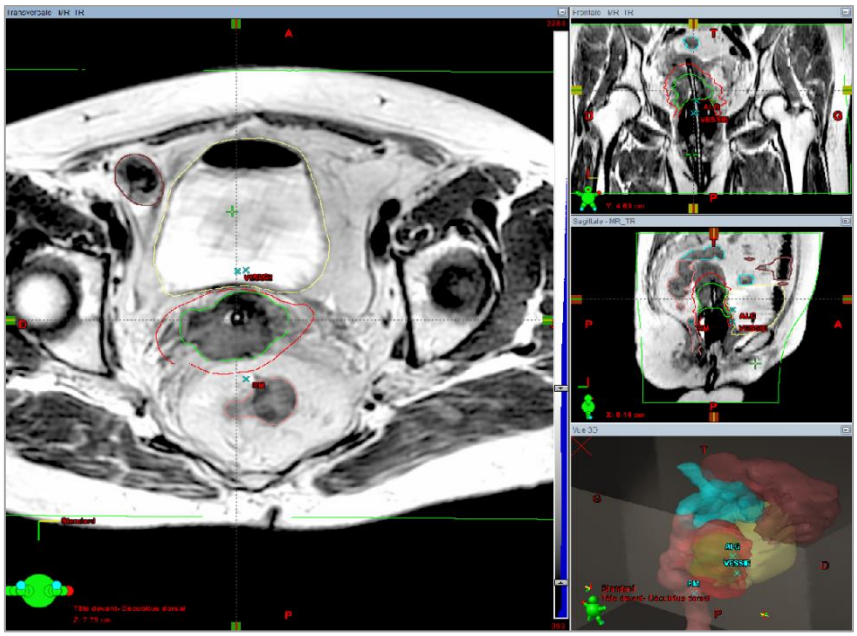


Figure 23 : Délinéation des volumes d'intérêt, basée sur IRM pelvienne, séquences T2. Capture d'écran BrachyVision 8.9 ® (Varian Medical System, Palo Alto, California, Etats-Unis d'Amérique)

I.4.5.3 Digitalisation des vecteurs

L'applicateur est reconstruit à partir de l'imagerie acquise de l'implant. Les positions potentielles de la source sont ainsi déterminées. Etape délicate, la reconstruction peut être facilitée par la mise en place de sources fictives lors de l'imagerie ou le recours à une bibliothèque virtuelle d'applicateurs [79].

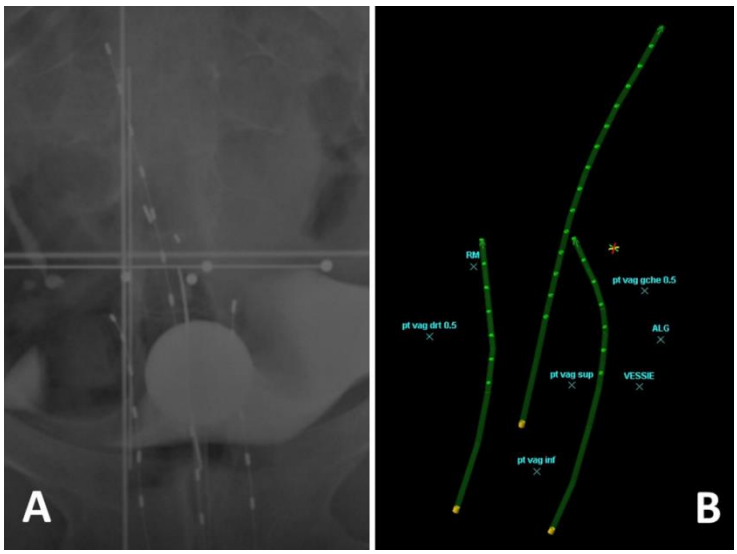


Figure 24 : Positions potentielles de la source radioactive. A : cliché radiologique de face avec sources fictives matérialisant les positions de la source dans les vecteurs. B : Positions de la source digitalisées, vue en 3D.

I.4.5.4 Définition des volumes cibles

La délinéation des volumes cibles repose sur des recommandations émises par le GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie – European SocieTy for Radiation Oncology) en 2005 proposant outre de repérer le GTV, reliquat tumoral au moment de la curiethérapie, 3 CTV auxquels correspondent 3 niveaux de dose (Figure 23) [80] :

- CTV à bas risque, qui correspond au CTV de la radiothérapie externe, et comprend : la tumeur, la totalité de l'utérus (col et corps), les paramètres, les annexes, et une portion du vagin dépendante de l'infiltration tumorale de celui-ci. L'objectif de dose est de 45-50 Gy.

- CTV à haut risque (CTV-HR) qui comprend au minimum l'ensemble du col, les extensions tumorales en dehors du col et les « zones grises » visualisées sur les IRM en séquence T2, et considérées comme des reliquats tumoraux, situées en particulier dans les paramètres (Figure 26). La recommandation communément admise est de délivrer un minimum de 85 Gy à 90% du volume, par analogie aux prescriptions antérieurement faites aux points A.

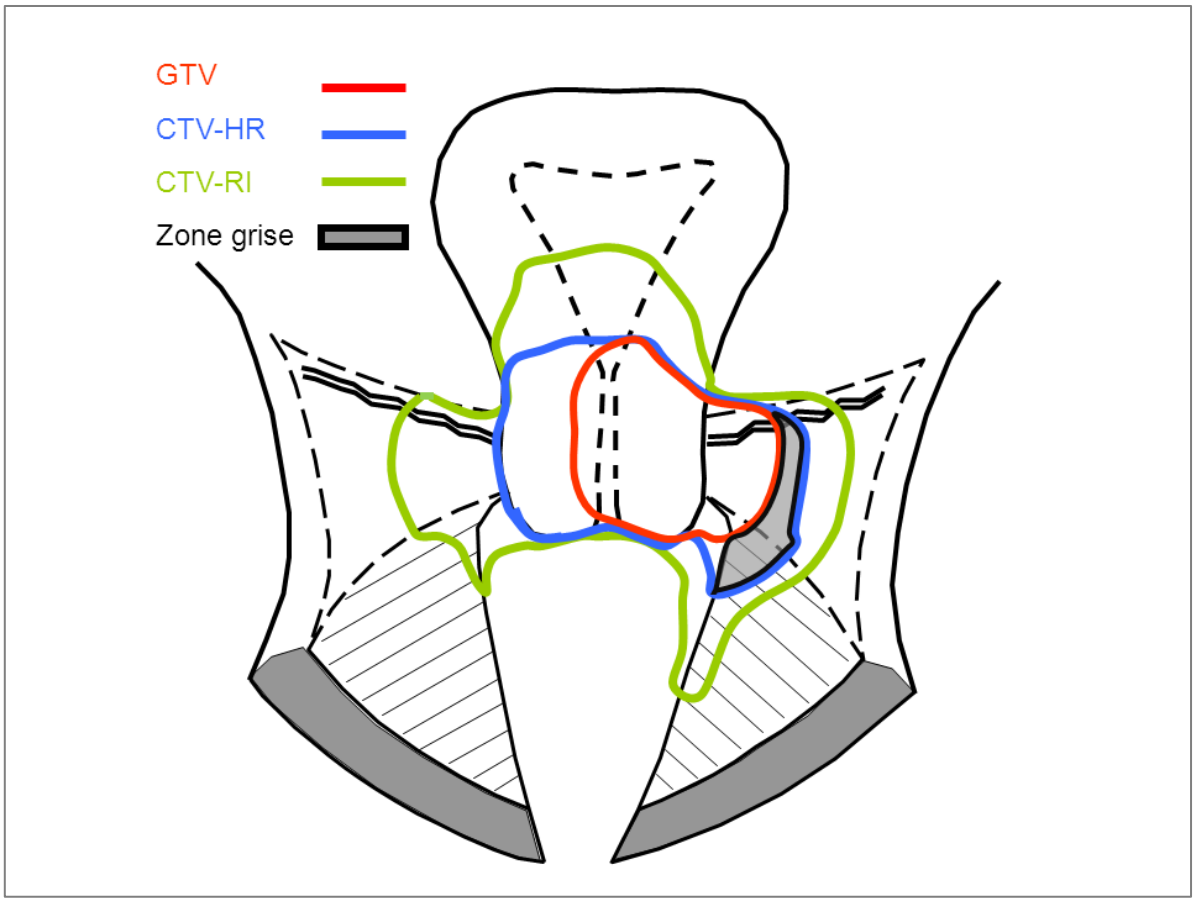


Figure 25 : CTV définis par le GEC-ESTRO. Exemple d'une tumeur de stade IIB

- CTV à risque intermédiaire (CTV-RI) qui correspond au minimum au CTV initial et qui inclut le CTV-HR avec des marges de 1 à 2 cm en tête-pied, 1 cm dans les paramètres et 0.5 cm en avant vers la vessie et en arrière vers le rectum. Ce volume prend en compte le volume tumoral initial et sa réponse à la radio-chimiothérapie initiale. Ses dimensions sont donc adaptées à la réponse, d'où le terme de curiethérapie adaptative guidée par l'image (Figure 27). L'objectif est de délivrer 60 Gy à 90% du volume, par analogie aux prescriptions antérieures sur isodose d'enveloppe.

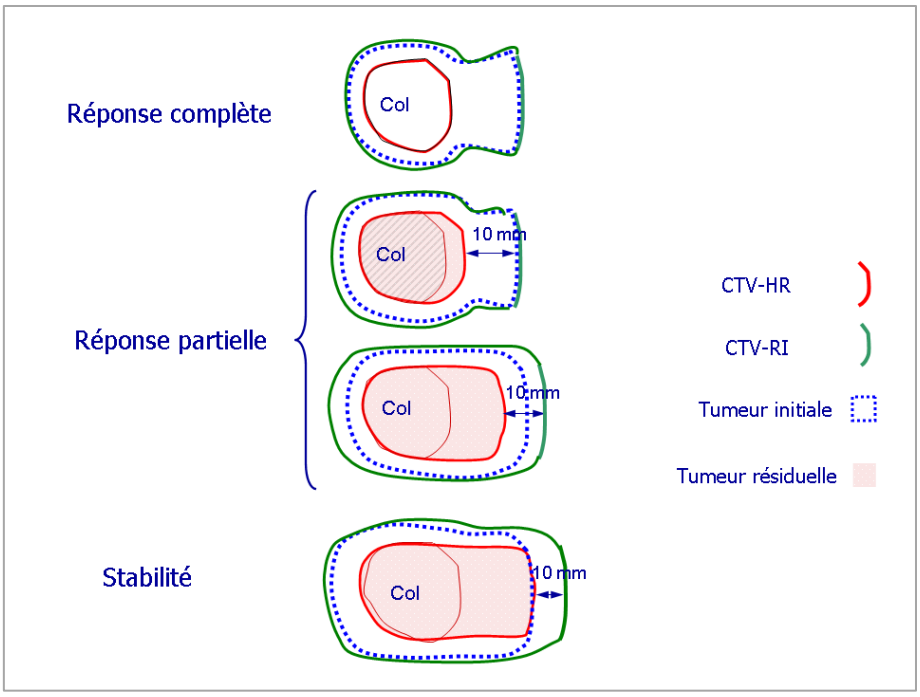


Figure 26 : Définitions des volumes cibles selon le GEC-ESTRO

Tout comme en radiothérapie externe, ces CTV excluent les organes à risque à l'exception des lésions de stade IVA pour lesquels une partie de la vessie et/ou du rectum est infiltrée par la lésion cervicale et est donc considérée comme une cible du traitement.

L'objectif de ces recommandations était principalement d'harmoniser les pratiques afin que les résultats de la curiethérapie guidée par l'image soient rapportés de manière homogène. Les logiciels de dosimétrie intègrent ces nouvelles modalités modernes d'imagerie 3D, permettant de visualiser les isodoses en trois dimensions et de repérer aisément les zones à optimiser. Ils permettent également de générer des histogrammes dose-volume.

I.4.5.5 Définition des organes à risque

A l'instar de la radiothérapie externe, les contours externes des organes à risque sont délinéés : rectum, vessie, colon sigmoïde (Figure 28). Wachter et al. ont montré une concordance de l'évaluation des doses délivrées aux organes à risque définis par délinéation des contours externes de l'organe ou de sa paroi (valide jusqu'à $3cm^3$) [81]. Le vagin et les anses intestinales de proximité peuvent également être délinées afin de rapporter la dose, sans qu'aucune contrainte de dose consensuelle n'ait été démontrée.

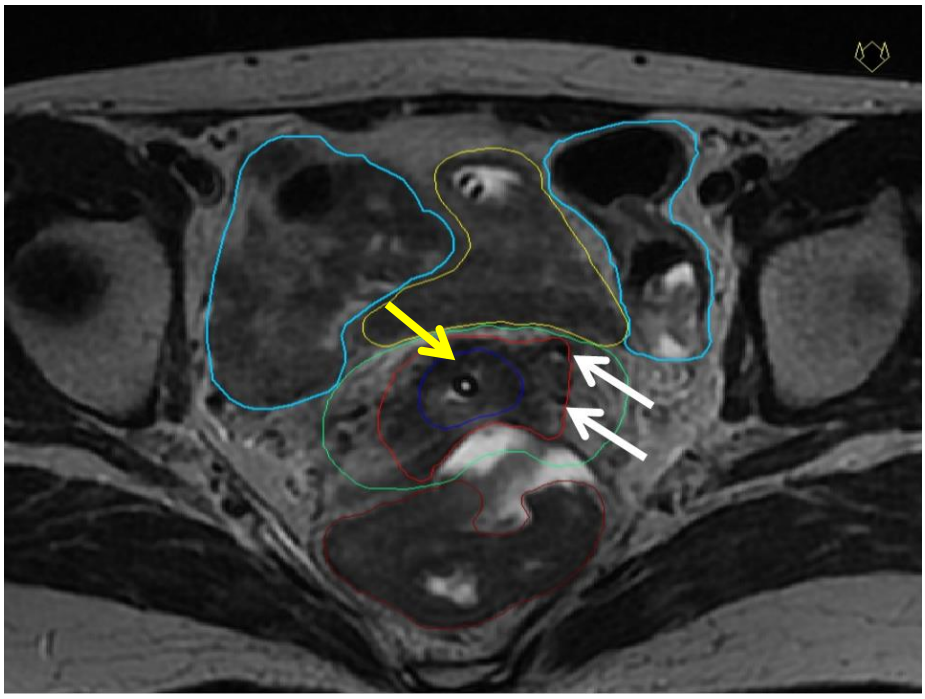


Figure 27 : Délinéation des volumes en prévision d'une curiethérapie uétro-vaginale et interstitielle : IRM axiale séquence T2, centrée sur le vecteur utérin. Bleu foncé : GTV, rouge : CTV-HR, vert : CTV-RI, jaune : vessie, marron, rectum, bleu ciel : intestin grêle, flèche jaune : vecteur utérin, flèches blanches : aiguilles interstitielles placées dans le paramètre G.

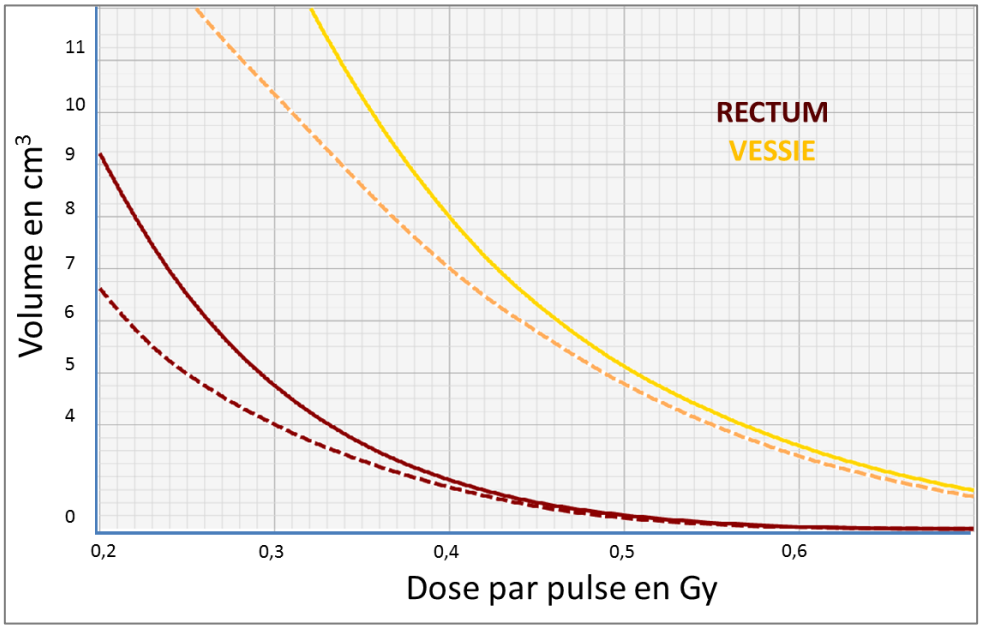


Figure 28 : Histogrammes dose-volume de la vessie et du rectum : paroi : traits pleins, contour externe : pointillés. Pour des petits volumes, les doses évaluées tendent à confluer, comme décrit par Wachter et al [81]

I.4.5.6 Calcul de la distribution de dose / Optimisation

Avec la curiethérapie guidée par l'image, les objectifs de planification sont atteints en modulant la position et les temps d'arrêt de la source. Ceci peut être fait manuellement (Figure 29), ou à l'aide d'outils avec ajustement automatique des temps d'arrêt (*dose shaper* ou planification inverse). Des représentations en 3 dimensions permettent d'apprécier la couverture des CTV et la position des zones les plus exposées des organes à risque (Figure 30). Des histogrammes dose-volume sont générés pour évaluer les doses délivrées.

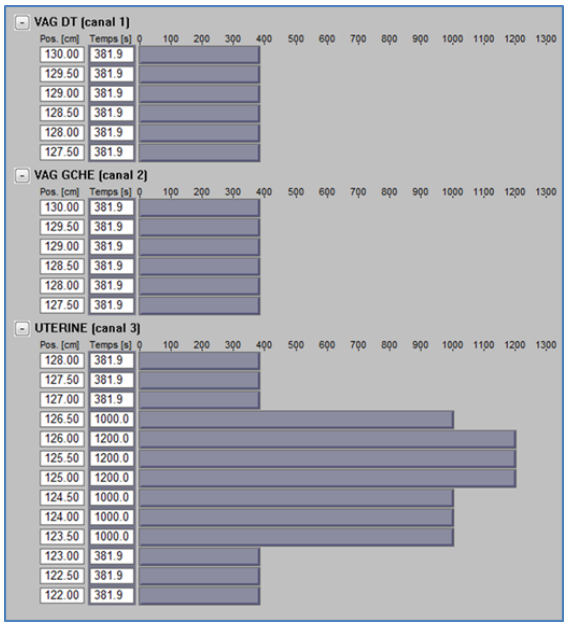


Figure 29 : Fenêtre de contrôle des positions et temps d'arrêt de la source.

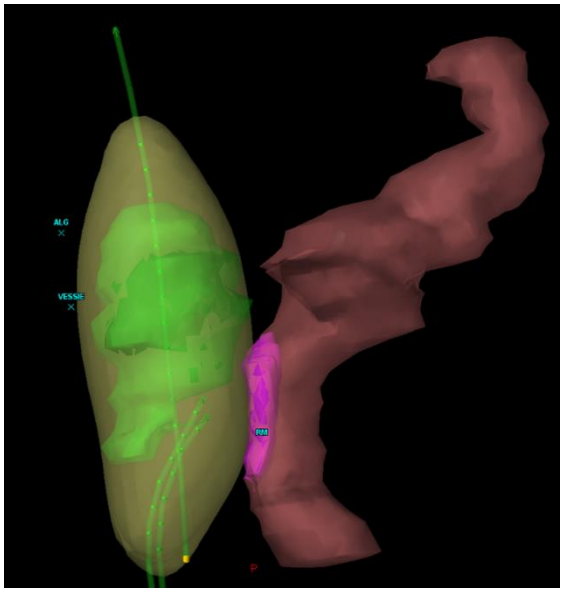


Figure 30 : Représentation en 3 dimensions de la zone la plus exposée du rectum (2cm3) en rose. Rectum en marron, isodose 100% en ver translucide, CTV-RI en vert clair.

I.5 Prise en charge des cancers du col de l'utérus

La prise en charge des cancers du col de l'utérus dépend du stade FIGO de la lésion.

I.5.1 Tumeurs de stade limité

CIS (carcinome *in situ*)

La conisation *in sano* constitue le traitement de référence des cancers *in situ*. L'hystérectomie pourra être discutée au cas par cas en fonction de l'âge de la patiente, de la qualité de l'exérèse.

Stade IA

La chirurgie est le traitement standard des cancers de stade IA. La conisation est toujours nécessaire pour le diagnostic microscopique et l'appréciation des facteurs histo-pronostiques (profondeur d'invasion et embolies vasculaires)

- Les cancers de stade IA1 relèvent d'une conisation. Si les marges de celle-ci sont *in sano*, et en l'absence d'emboles, ce traitement est suffisant. En cas d'emboles, le traitement est alors identique aux tumeurs de stade IA2.
- Les cancers de stade IA2 s'accompagnent d'un risque ganglionnaire plus important justifiant d'une lymphadénectomie pelvienne habituellement cœlioscopique. Localement, en cas de désir de préservation de la fertilité, une trachélectomie peut être proposée. Dans le cas contraire une hystérectomie simple peut être réalisée. En cas d'atteinte ganglionnaire, la prise en charge est similaire à celles des cancers localement avancés.

Stade IB1

Il correspond aux tumeurs de moins de 4 cm n'infiltrant ni le vagin ni les paramètres. Il n'y a pas de standard de traitement pour ces lésions [82]. Elles nécessitent en revanche une prise en charge des aires ganglionnaires pelviennes. A l'inverse des tumeurs plus évoluées, la TEP a des performances décevantes dans le bilan d'extension régionale de ces tumeurs.

- Chirurgie d'emblée : colpo-hystérectomie élargie non conservatrice et curages ganglionnaires pelviens. En cas de facteurs de risques de rechute sur la pièce chirurgical (taille > 4 cm, emboles, infiltration d'un paramètre, ou adénopathie positive), un traitement adjuvant par radiothérapie +/- chimiothérapie ou curiethérapie est proposé. En cas de découverte d'une adénopathie pelvienne métastatique lors du geste, il est préférable de ne pas réaliser l'hystérectomie, et de traiter la patiente selon les recommandations des tumeurs localement avancées.

- Curiethérapie utéro-vaginale suivie 6 à 8 semaines plus tard de chirurgie. Le but de cette stratégie est de limiter les indications de radiothérapie adjuvante, connue pour augmenter la morbidité en postopératoire. Certaines équipes proposent un curage pelvien premier, d'autres le réalisent dans le même temps que l'hystérectomie.

- Association de radiothérapie externe suivie de curiethérapie. La dose de radiothérapie externe peut alors être diminuée, au profit de celle délivrée par curiethérapie.

Il existe d'autres stratégies, d'exception, et dont le but est la préservation de la fertilité. Elles s'adressent uniquement aux femmes en âge de procréer, désireuses de grossesse, avec des résultats carcinologiques satisfaisants sous réserve de bien sélectionner les indications. La trachélectomie élargie s'adresse préférentiellement aux patientes atteintes de tumeur de moins de 2 cm, sans emboles, et après exérèse complète par conisation et curage pelvien négatif. Certaines études ont également rapporté des séries de patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante suivie de conisation.

I.5.2 Tumeurs de stade avancé

Stades 1B2-IVA

Le standard international est l'association d'une radiochimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie utéro-vaginale [83] . La colpohystérectomie de clôture n'a pas fait preuve de son efficacité, alourdit la morbidité tardive, et n'est pas recommandée en l'absence de maladie résiduelle ou de récidive locale.

Stade IVB

Ce groupe de tumeurs est hétérogène puisqu'associant des maladies régionales (extension lombo-aortique ou inguinale) et métastatiques [84]. Les premières relèvent d'une radiothérapie étendue

aux aires ganglionnaires lombo-aortiques ou inguinales, les secondes, d'un traitement palliatif pouvant comprendre une radiochimiothérapie pelvienne afin d'éviter les progressions périnéales souvent douloureuses.

I.5.3 Cas particuliers

- Cancer du col et grossesse : La prise en charge des cancers invasifs dépend de plusieurs facteurs comme le stade de la maladie, le statut ganglionnaire, le type histologique, le terme, et le désir de conserver la grossesse [10]. Si la radiothérapie externe est bien entendue incompatible avec la poursuite de la grossesse, une lymphadénectomie pelvienne est réalisable en début de grossesse, tout comme une chimiothérapie néo-adjuvante en fin de grossesse. L'accouchement doit être réalisé par césarienne. Ces cas doivent faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.

- Cancer développé sur col restant : La radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie concomitante est le traitement de référence.

I.5.4 Arbre décisionnel adopté à Gustave Roussy pour la prise en charge des tumeurs de stade IB2-IVB

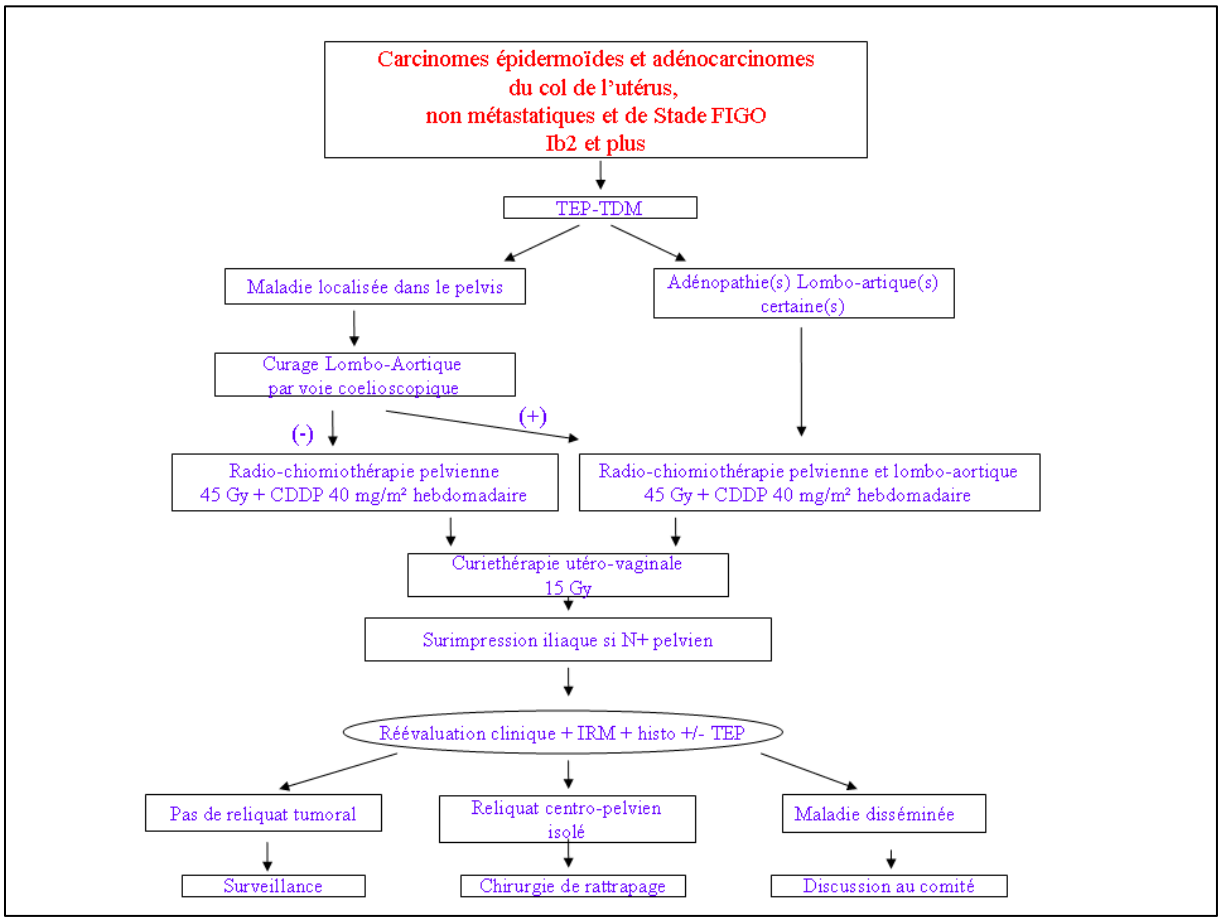


Figure 31 : Arbre décisionnel de Gustave Roussy pour les tumeurs localement avancées

I.6 Relation dose-effet en curiethérapie

I.6.1 Contrôle local et dose

I.6.1.1 Contrôle local et dose : données de curiethérapie classique

Lanciano avait démontré qu'une dose délivrée au point A supérieure à 85 Gy était un facteur pronostique de contrôle local dans une série de 289 patientes traitées pour des cancers de stade III [85]. Ce niveau de dose ne peut pas être atteint aisément par radiothérapie externe seule. L'irradiation des cancers du col repose donc sur un équilibre entre la radiothérapie externe qui permet de couvrir les aires ganglionnaires et la curiethérapie permettant d'escalader la dose au niveau cervical. Logsdon et al. ont mené une étude rétrospective sur 983 patientes atteintes de lésion de stade IIIb. Ils ont ainsi montré, au-delà des facteurs de risque habituels de rechute, que les patientes qui avaient reçu plus de 52 Gy dans le pelvis par radiothérapie externe avait une survie spécifique de 29 % pour la tranche 53-57 Gy, 34 % pour celles ayant reçu des doses de 58 à 62 Gy et seulement 27 % en cas de dose > 62 Gy, contre 53 % pour les patientes ayant reçu 52 Gy et moins [68]. Ces résultats s'expliquent par le fait que les patientes ayant reçu une dose plus faible par radiothérapie externe ont pu bénéficier ensuite d'une curiethérapie à doses élevées tout en maintenant les doses délivrées aux organes à risque à un niveau acceptable. Autrement dit, ces patientes ont reçu une dose cumulée supérieure au niveau du col.

I.6.1.2 Taux de contrôle local dans les séries de curiethérapie guidée par l'imagerie 3D

Plusieurs études dosimétriques ont montré une supériorité de la curiethérapie guidée par imagerie 3D sur la curiethérapie classique [86-88]. Les principales publications rapportant les résultats cliniques de la curiethérapie guidée par l'image sont résumées dans le Tableau 3.

I.6.1.2.1 Etudes monocentriques

En ce qui concerne les principaux rapports, Potter et al. ont mis à jour la série de Vienne en 2011, rapportant les résultats de 156 patientes traitées par curiethérapie guidée par IRM. Avec un suivi

médian de 42 mois, une réponse complète a été enregistrée dans 97% des cas (151/156 patientes) [89]. Les taux de contrôle local à 3 ans étaient de 100%, 96% et 86% pour les tumeurs de stade IB, IIB et IIIB, respectivement, et les taux de survie globale de 74%, 78% et 45% respectivement.

Nomden et al. ont rapporté des taux de contrôles locaux élevés après curiethérapie guidée par IRM. Ils ont observé une différence significative des résultats en fonction du statut ganglionnaire et du stade de la FIGO. Les taux de survie globale et sans progression à 3 ans étaient de 85% vs 53% (p = 0,013) de 77% vs 50% (p = 0,032) en l'absence d'atteinte ganglionnaire et en cas d'adénopathies infiltrées respectivement [90]. Les taux de survie sans progression et de survie globale à 3 ans étaient de 87% contre 42% (p = 0,002) et 83% vs 46% (p = 0,007) pour les tumeurs de stade IB- IIB contre III-IV, respectivement. La morbidité a été considérée comme raisonnable avec 9,5% de patientes ayant rapporté une toxicité de grade 3-4.

Mahanshetty et al. ont rapporté une série de 24 patientes traitées au Tata Memorial Hospital à Mumbai. Parmi celles-ci, 50% étaient atteintes de lésions de stade IIIB. Après 24 mois, 3 rechutes locales ont été observées (12,5%), soit un taux de contrôle local de 87.5% [91].

L'expérience de Gustave Roussy est la plus importante, avec les données de 225 patientes rapportées en suivant les recommandations du GEC-ESTRO. Les résultats montrent l'intérêt de la curiethérapie adaptative guidée par l'image avec un taux de contrôle local de 87,5% à trois ans, et une incidence cumulée de 6,2% de morbidité sévère [104].

I.6.1.2.2 Comparaison des cohortes

Parmi les études publiées, certaines ont rapporté des comparaisons de cohortes. La première a été publiée par le groupe de Vienne en 2007. Les auteurs ont comparé deux cohortes de patientes: l'une traitée avant 2001, l'autre, prise en charge entre 2001 et 2003 avec des traitements basés sur les concepts de volumes à risque, repris plus tard par le GEC-ESTRO [92]. Dans les deux groupes, les patientes avaient une IRM pelvienne réalisée applicateur en place. Alors que les auteurs n'ont pas montré de différence entre les deux groupes traités pour les petites lésions (largeur <5 cm au diagnostic) avec des taux de contrôles locaux de 96% à 3 ans dans les deux groupes, ils ont montré un impact significatif de la curiethérapie guidée par l'image sur les taux de contrôles locaux des lésions de plus de 5 cm de 71% à 90% (p = 0,05), traduit par une amélioration du taux de survie globale de 28 à 58% (p = 0,003). Entre les deux périodes, la morbidité sévère a diminué de 10 à 2%. Ces résultats doivent être interprétés à la lumière du recours à la chimiothérapie concomitante, devenu un standard en 2000 et dont le recours est déséquilibré entre les deux périodes. Toutefois, le gain

apporté par la curiethérapie 3D est supérieur à celui attendu d'après la méta-analyse évaluant la radiochimiothérapie concomitante (+6%). Par ailleurs, le bénéfice de la chimiothérapie a été montré comme marginal dans les stades avancés pour lesquelles Potter et al. ont conclu à l'avantage de la curiethérapie 3D sur la curiethérapie conventionnelle.

Lindegaard et al. ont rapporté une comparaison entre la cohorte historique Noceda, et une série moderne de patientes traitées à l'Université d'Aarhus par curiethérapie guidée par IRM [93]. Noceda était une étude de cohorte prospective menée de 1994 à 2000 visant à évaluer la radiothérapie conformationnelle 3D par rapport à la radiothérapie 2D basée sur des champs standards et des repères osseux. Comme pour l'étude précédente, la comparaison souffre du même déséquilibre d'utilisation de la chimiothérapie concomitante entre les deux cohortes (79% des patientes traitées par curiethérapie 3D ont également reçu une chimiothérapie contre 0% dans la série Noceda). Dans l'étude Noceda, la plupart des patientes ont reçu une curiethérapie basée sur des prescriptions aux point A, tandis que celles de la série contemporaine ont eu une curiethérapie suivant les recommandations du GEC-ESTRO. Les auteurs ont montré une amélioration significative du taux de survie globale de 63% à 79% ($p = 0,005$). En terme de morbidité, les toxicités tardives modérées et sévères ont été réduites d'environ 50% ($p = 0,02$) dans la cohorte curiethérapie 3D alors que leur traitement comprenait une chimiothérapie concomitante, connue pour augmenter la morbidité tardive.

L'étude STIC (Soutien Technique aux Innovations Couteuses) était une étude multicentrique française évaluant la curiethérapie à débit de dose pulsé par comparaison au bas débit de dose [94, 95]. Ses principaux avantages sur les deux séries précédentes étaient qu'elle était prospective et que les cohortes étaient constituées simultanément, ce qui signifie que les deux bras étaient bien équilibrés et notamment en terme de chimiothérapie concomitante. Les deux modalités de la curiethérapie n'étaient pas randomisées et les investigateurs étaient libres d'allouer les traitements en fonction de la disponibilité des techniques. L'étude comprenait trois bras et donc six groupes : curiethérapie suivie de chirurgie pour les tumeurs de stade IB1, radiothérapie suivie de curiethérapie et de chirurgie de clôture (tumeur de stade IB2 et plus), ou radiothérapie exclusive (radiothérapie suivie de curiethérapie) pour les tumeurs de stade IB2 et plus. Dans ce dernier groupe, la radiothérapie exclusive a été proposée à 235 patientes, traitées soit par curiethérapie 2D ou 3D. Les auteurs ont conclu à la supériorité de la curiethérapie 3D sur la curiethérapie 2D, avec des taux de contrôle locaux à 2 ans de 79% vs 74%, respectivement, et une réduction du taux de morbidité de grade 3-4 de 14% à 1%.

Récemment, Rijkmans et al. ont rétrospectivement examiné et comparé deux cohortes de patientes respectivement traitées avant la mise en œuvre de la curiethérapie guidée par l'image dans le département, en 2007, et après (16). Ils ont conclu que la curiethérapie guidée par l'image améliorait le taux de survie globale à 3 ans de 51 à 86% (p = 0,001) [96]. En analyse multivariée, la curiethérapie 3D était le seul facteur pronostique indépendant de survie globale.

	Type	Année	N	Débit de dose	Modalité d'imagerie	Suivi (mois)	Curiethérapie interstitielle	Application des recomandations du GEC-ESTRO	D90 CTV-HR (Gy)	Taux de controle local (années)	Taux de survie globale (années)	Taux de morbidité sévère
Addenbrooke's hospital Angleterre [97]	Rétrospective Et monocentrique	2009	28	HDD	TDM	23	0%	Non	-	96% (3)	81% (3y) *	11%
National center Corée [98]	Rétrospective Et monocentrique	2010	97	HDD	TDM	41	0%	Non	--	97% (3)	NR	2.0%
Vienna University Autriche [89]	Rétrospective Et monocentrique	2011	156	HDD	TDM	42	44%	Oui	93+/-13	95 (3)	68 (3)	5.6%
Tata Mumbai Inde [91]	Rétrospective Et monocentrique	2011	24	HDD	TDM	24	NR	Oui	70.9 +/-10.6	87.5 (2)	96 (2)	4.1%
STIC France [94]	Prospective et multicentrique	2012	117	PDR	CT 81.8% IRM 18.1%	24.3	NR	Oui	73.1+/- 11.3	78.5 (2)	74 (2)	2.6%
Université d'Utrecht Pays-Bas [90]	Rétrospective Et monocentrique	2013	46	HDD (10.9%) PDR (84.8%) Mixe (4.3%)	TDM	41	30.4%	Oui	84 +/-9	93 (3)	65 (3)	9.5%
Aarhus University Danemark [93]	Rétrospective Et monocentrique	2013	140	PDR	IRM 98% CT 2%	36	43%	Oui	91 Gy	91% (3)	79% (3)	7%
Chiang Mai University Thailande. [99]	Rétrospective Et monocentrique	2013	17	HDD	TDM	19	0%	Oui	88.3 (+/-3.8)	100	94.1	11.8%

	Type	Année	N	Débit de dose	Modalité d'imagerie	Suivi (mois)	Curiethérapie interstitielle	Application des recomandations du GEC-ESTRO	D90 CTV-HR (Gy)	Taux de controle local (années)	Taux de survie globale (années)	Taux de morbidité sévère
Pittsburg medical center Etats-Unis [100]	Rétrospective Et monocentrique	2014	128	HDD	IRM	24.4	0%	Oui	82.7	91.6 (2)	87.7%	0.9%
Université de Leiden Pays-Bas [96]	Rétrospective Et monocentrique	2014	83	HDD	IRM 86.7% TDM 13.3%	42.3	20%	Oui	80.8	93% (3)	86% (3)	8.4% (3-y)
Medical college Wisconsin Etats-Unis [101]	Rétrospective Et monocentrique	2014	18	HDD	TDM	20	NR	Oui	88+/-NR	100 (2)	93 (2)	11.1%
University of Melbourne Australie [102]	Rétrospective Et monocentrique	2014	292	HDD	échographie	49.2	0%	Non	--	87.5% (5)	65% (5)	6.0%
Uniersity of California, Etats-Unis [103]	Rétrospective et Moncentrique	2015	76	HDD	TDM	17	5.3%	Oui	86+/-8.1	94.2% (2)	75% (2)	2.2%
Gustave Roussy France [104]	Rétrospective Et monocentrique	2015	225	PDR	IRM 89.3% TDM 10.7%	38.8	2.2%	Oui	80.4+/-10.3	87.5 (3)	76.1 (3)	6.2%

*Tableau 3 : Curiethérapie guidée par l'imagerie 3D dans la littérature. *: taux de survie spécifique. N : effectif, HHD : haut débit de dose, PDR : débit de dose pulsé. TDM : tomodensitométrie.*

I.6.1.2.3 Etudes en cours

EMBRACE (an intErnational study on MRI-guided BRachytherapy in locally Advanced CErvical cancer) et Rétro-EMBRACE, sont deux études multicentriques menées par le GEC-ESTRO pour valider les concepts de curiethérapie 3D et les recommandations GEC-ESTRO sur la définition des volumes et des paramètres dosimétriques [105]. Rétro-EMBRACE est une étude rétrospective multicentrique internationale combinant les données de 731 patientes traitées dans 12 centres, avant le lancement d'EMBRACE [106]. L'étude EMBRACE est prospective et a été lancée en 2008. C'est une étude observationnelle. Les investigateurs sont libres de traiter les patientes selon les protocoles de leur institution. Ils s'engagent cependant à inclure les patientes avant l'initiation du traitement, et à rapporter l'ensemble des données du traitement en suivant les recommandations du GEC-ESTRO. Les inclusions devraient s'achever fin septembre 2015, avec un objectif d'environ 1.500 patientes enrôlées. L'étude a pour objectifs de rapporter les résultats cliniques d'efficacité et de morbidité, mais également d'affiner les objectifs de planification : prescription et établissement de contraintes de dose précises pour les organes à risque. Elle devrait assoir la curiethérapie guidée par IRM comme un standard dans le traitement du cancer du col localement avancé.

I.6.2 Relation dose-effet des organes à risque dans la curiethérapie 2D

I.6.2.1 Relation dose-effet : Rectum

Plusieurs études ont conclu que la DIRU du rectum était représentative des doses maximales délivrée à l'organe. La majorité des études consacrées à l'établissement de relation dose-point effets en curiethérapie 2D ont conclu à l'existence d'une corrélation entre la DICRU du rectum et la survenue d'une morbidité rectale. La série la plus large est celle rapportée par Perez et al. Les auteurs avaient revu les données de 1 456 patientes traitées par curiethérapie à bas débit de dose avec des prescriptions au point A. Les auteurs ont montré que les patientes avec un ratio DICRU / dose au point A < 0,8 avaient un risque de toxicité rectale de moins de 2,5% alors qu'il était de 7,3% dans le cas contraire ($p<0,01$). En cas de DICRU < 75 Gy, le taux de morbidité rectale était de 4% et 9% en cas de DICRU supérieure. Enfin, un débit de dose > 0,80 Gy/h, entraînait un risque de morbidité de 10,7%, et à l'inverse, 5,2% en cas de respect de ce seuil. En analyse multivariée, la dose au rectum était le seul facteur pronostique indépendant de toxicité rectale.

I.6.2.2 Relation dose-effets : Vessie

Pendant des années, le point ICRU de la vessie a été utilisé pour rapporter la dose délivrée à la vessie, bien que la dose calculée à son niveau soit connue pour ne pas représenter la dose maximale délivrée à la vessie [107-111]. La plupart des études ont également conclu qu'elle n'était pas corrélée avec la morbidité tardive urinaire [112-115]. Son principal avantage est d'être facilement construit sur les clichés orthogonaux, et donc être facilement reproductible. Dans la série de Perez et al. par exemple, la DICRU de la vessie n'était pas corrélée à la morbidité vésicale.

Deux études étaient cependant contradictoires. Montana et Fowler avaient conclu à une relation dose-réponse positive entre le DICRU et la survenue d'une morbidité urinaire, axant leurs analyses sur les cystites [116]. Dans une série de 527 patientes traitées par curiethérapie 2D (prescriptions de 70 à 80 Gy au point A), les auteurs avaient rapporté 33 cas de cystite. Les doses moyennes calculées au point ICRU de la vessie n'étaient pas différentes entre les deux groupes : 66,6+/-13,1 Gy en cas de cystite contre 63,0+/-13,1 Gy sans, p=0,19. Les auteurs ont cependant observé une relation entre probabilité de cystite et dose, avec un risque de 3% en cas de DICRU ≤ 50 Gy, augmentant progressivement à 12 % en cas de dose > 80 Gy. De la même manière, ils ont pu établir un parallèle entre sévérité et dose : DICRU = 66,0+/-13,2 en cas d'événement de grade I contre 68,6+/-8,5 en cas de toxicité de grade 3.

Auparavant, Orton et al. avaient conclu à une corrélation similaire dans une série de 410 patientes traitées avec des sources de radium dans les années 60, dont 33 étaient atteintes de symptômes urinaires radio-induits [117]. Cette cohorte de 33 patientes a été comparée à une série contrôle formée de 57 patientes sans symptômes urinaires. Dans ce rapport, la nature des événements n'est pas précisée, et les auteurs n'ont pas montré une corrélation entre la dose et la gravité des événements. Les événements urinaires survenaient plus tardivement que les événements rectaux (22 mois contre 10).

CHAPITRE II- PARAMETRES DOSIMETRIQUES D'EVALUATION DE LA DISTRIBUTION DE DOSE EN CURIETHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE

L'objectif des travaux présentés dans ce chapitre était de comparer les données dosimétriques volumétriques telles que proposées par le GEC-ESTRO, aux paramètres classiques calculés aux points de l'ICRU. Dans la section II.1 nous présentons les matériels et méthodes communs aux trois études exposées dans ce chapitre. Les travaux des sections II.2 et II.3 rapportent les résultats des comparaisons entre $D2cm^3$ du rectum et doses évaluées au point ICRU du rectum et entre $D2cm^3$ de la vessie et point ICRU de la vessie. Dans l'étude présentée dans la section II.3, la pertinence d'un point vessie alternatif est également testée. Dans la section II.4, la localisation de la zone la plus exposée de la vessie a été étudiée.

Les études sont présentées de manière schématique pour plus de clarté et afin de souligner les résultats les plus pertinents. Pour plus de détails sur la méthodologie et les discussions associées, le lecteur pourra se référer aux publications elles-mêmes jointes à la fin de chaque section du chapitre.

II.1 Matériels et méthodes des études concernant l'évaluation de l'efficacité dosimétrique de la curiethérapie guidée par l'image

La sélection des patientes dont les données ont été exploitées et leurs méthodes de traitement sont similaires entre les études. Ci-dessous les méthodes communes aux trois travaux présentés dans le chapitre II sont résumées. Les spécificités de chaque étude sont présentées dans chaque sous-section.

SELECTION DES PATIENTES DE GUSTAVE ROUSSY

Les patientes dont les données présentées dans les études du chapitre II sont atteintes de cancers du col utérin (classification FIGO : IB1N+ ; IB2 – IVA)

Toutes étaient traitées à visée curative

Les spécificités de sélection des patientes seront précisées étude par étude.

TRAITEMENT

- Association de radio(chimio)thérapie (RC3D ou RCMI) suivie de curiethérapie
- Volumes cibles de radiothérapie définis sur coupes axiales de scanner de 3 mm d'épaisseur.
- Curiethérapie utérovaginale à débit de dose pulsé, guidée par IRM ou TDM.

DOSIMETRIE (voir page 54)

SUIVI

- Contrôle local évalué par IRM et examen clinique 6-8 semaines après la fin du traitement.
- En cas de rémission complète : examen clinique tous les 3-4 mois pendant 2-3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuellement au-delà. IRM pelvienne à titre systématique 1 / an.

ANALYSES STATISTIQUES

Conversions des doses en équivalent 2 Gy (EqD2)

- Les doses calculées aux points A et ICRU du rectum et de la vessie ainsi que les D2cm^3 et D90 des CTV ont été relevées prospectivement, et enregistrées en doses absolues.
- Pour les besoins des études, elles ont été converties en équivalent 2 Gy (EqD2) en utilisant le modèle linéaire quadratique avec un rapport α/β de 3 Gy pour la vessie, le rectum et le sigmoïde, et de 10 Gy pour les points A et les CTV, et un temps de demie-réparation de 1,5 heures.
- Le même modèle a été appliqué pour convertir les doses de radiothérapie externe en EqD2.
- Les doses délivrées par radiothérapie externe et curiethérapie ont ensuite été additionnées. Pour cela, il a été assumé que les volumes étudiés pendant la curiethérapie (2 cm^3 des OAR et CTV) ont reçu 100% de la dose prescrite lors de la radiothérapie externe.

Outils statistiques

- Corrélation de facteurs : utilisation de la méthode de Pearson, définition du coefficient de corrélation R^2, établissement de l'équation liant les facteurs
- Comparaison de moyennes : tests de Student, de Wilconxon, ou de Wallis, en fonction du nombre de données et de la normalité des variables étudiées
- Analyse dose-effet : Méthode binaire Probit
- Analyse de survies : courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, et comparaison par test du Log-rank.
- Analyse ROC (Receiver Operating Characteristic)

DOSIMETRIE

Imagerie de planification

- **IRM** pelvienne (1.5 ou 3 Tesla)
- Sources fictives insérées dans les 3 tubes vecteurs de l'applicateur pour faciliter sa reconstruction.
- Acquisition d'images axiales, coronales et sagittales, séquence T2, de 3 mm d'épaisseur, sans injection.

TDM pelvienne, coupes axiales de 3 mm après injection d'iode afin d'améliorer la visualisation du col utérin, ainsi que de la paroi postérieure de la vessie. Si :

- IRM non disponible,
- contre-indiquée (implant ferromagnétique)
- refusée par la patiente (phobie)

Pour les premières patientes incluses, en plus de l'imagerie 3D, des clichés orthogonaux ont également été réalisés pour contrôler la reconstruction des cathéters. Les points A, ICRU du rectum et la vessie ont également été construits sur ces radiographies, puis numérisées dans Plato ® et reportés sur l'IRM ou le scanner en utilisant un système de coordonnées.

Cette procédure a par la suite été abandonnée : les points d'intérêt étant définis directement sur l'imagerie 3D

TPS: **Oncentra®**, **Plato®** (Nucletron-Elekta, Stockholm, Suède) ou **Brachyvision®** (Varian Medical Systems, Palo-Alto, Etats-Unis d'Amérique)

Délinéation des **CTV-HR**, **CTV-RI**, **rectum**, **sigmoïde** et **vessie**.

Les **longueurs actives** étaient déterminées à partir des volumes cibles préalablement délinéés et sur les constatations de l'examen clinique

Dans un premier temps, un chargement standard était appliqué avec prescription de **15 Gy** normalisée aux points A.

Ensuite, **l'optimisation était réalisée manuellement**, pour atteindre les objectifs de planification suivants:

- un minimum **60 Gy** à **90%** du **CTV-RI** (D90)
- un minimum de **85 Gy** à **90%** du **CTV-HR** (D90)

en équivalent 2 Gy (**EqD2**), en sommant les contributions de la curiethérapie et de la radiothérapie externe.
Le modèle linéaire quadratique a été appliqué, avec un rapport **α/β** de **10 Gy**, et un temps de demi-réparation de 1,5 heures pour les deux techniques d'irradiation.
Les contraintes de dose appliquées aux organes à risque étaient :

- de **75 Gy** aux **2 cm^3** les plus exposées du **rectum** et le **sigmoïde** (D2cm^3)
- de **85 Gy** à la **D2cm^3** de la **vessie** (EqD2).

Les contraintes supplémentaires ont également été appliquées:

- **V100%** (**15 Gy**, dose absolue) limitée à 200-250 cm^3
- **TRAK** ≤ 2-2.2 cGy / m².

La prescription était finalement adaptée à une **dose maximale par impulsion** inférieure à **0,6 Gy** pour les organes à risque, sans modification de la dose physique totale.
Par conséquent, les prescriptions variaient de **50 cGy / h** pour **30 impulsions** à **25 cGy / h** pour **60 impulsions**

Les traitements débutaient le jour de l'insertion.

II.2 Comparaison des doses évaluées au point de l'ICRU du rectum et des paramètres dosimétriques modernes pour la curiethérapie du cancer du col utérin localement évolué

II.2.1 Introduction

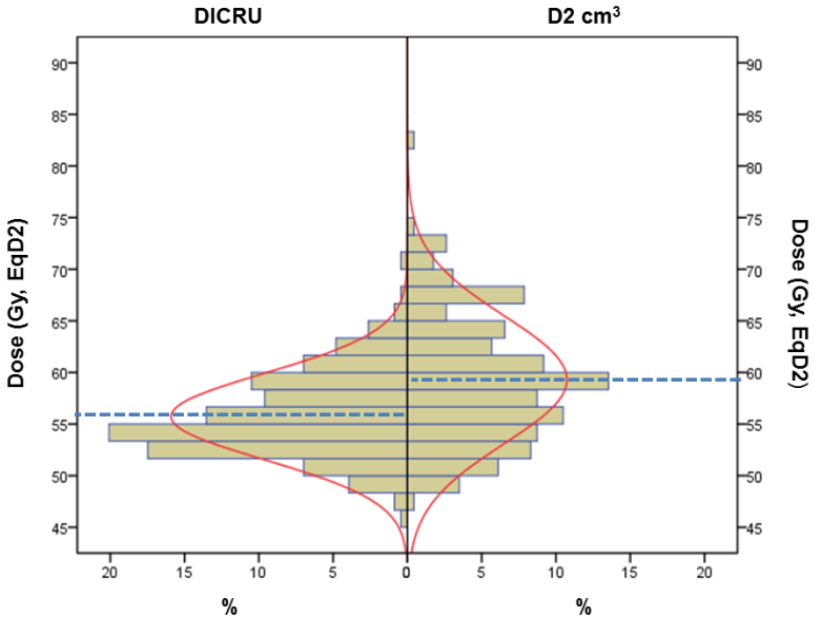
En 2005 le GEC-ESTRO, devant l'émergence de la curiethérapie guidée par l'image, a proposé d'uniformiser les méthodes de rapport de la dose en proposant deux paramètres dosimétriques pour les organes à risques ($D0.1cm^3$ et $D2cm^3$). Les premières études ont en effet montré que la $D2cm^3$ du rectum était proche de la dose évaluée au point ICRU du rectum. Elles rapportaient cependant des données sur un nombre limité de plans de traitement, avec une optimisation probablement limitée. L'objectif était ici d'étudier la corrélation entre les paramètres dosimétriques modernes et classiques en se basant sur un échantillon de données plus important et une optimisation poussée.

II.2.2 Matériels et méthodes

Les méthodes utilisées sont résumées dans la section II.1. Pour ce travail, les données dosimétriques de 229 patientes traitées à Gustave Roussy ont été revues. Elles ont été converties en équivalent 2 Gy en suivant la méthode présentée ci-dessus.

II.2.3 Résultats

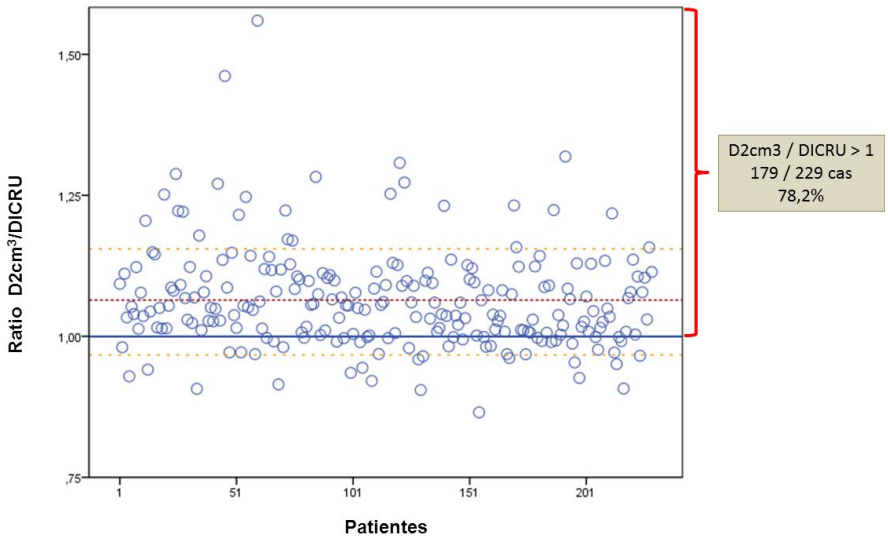
Données dosimétriques



- Dose moyenne au **point ICRU** du rectum : **55,75 Gy** ± 4,15,
- Dose moyenne dans la **D2cm^3** du rectum : **59,27 Gy** ± 6,16

P=0.003

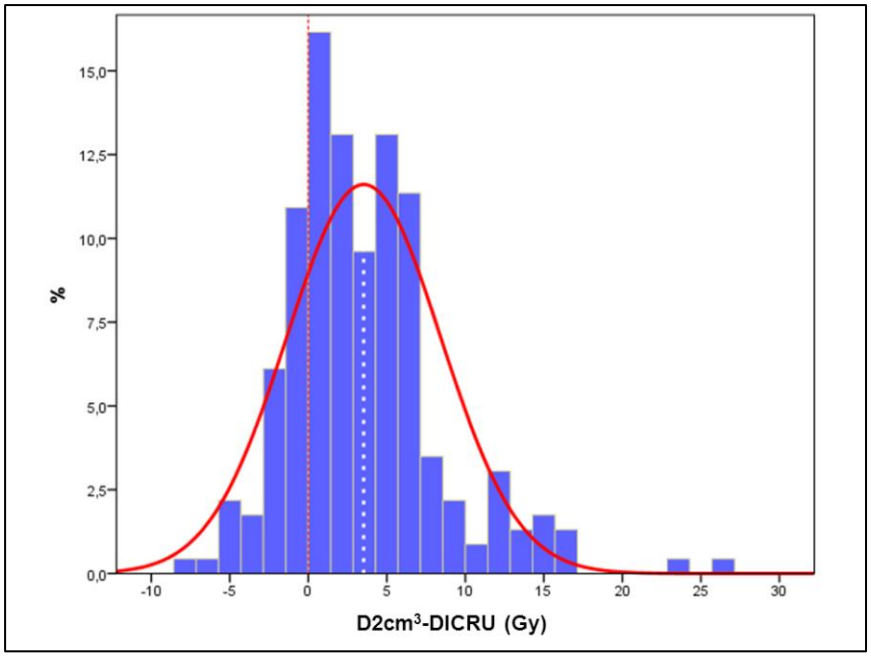
Répartition des rapports D_{2cm3} / D_{ICRU} (section « *Results* », Th 1)



Le ratio moyen D2cm^3 / DICRU* : **1,04** ± 0,006

*(dose totale, somme des contributions de la curiethérapie et de la radiothérapie externe)

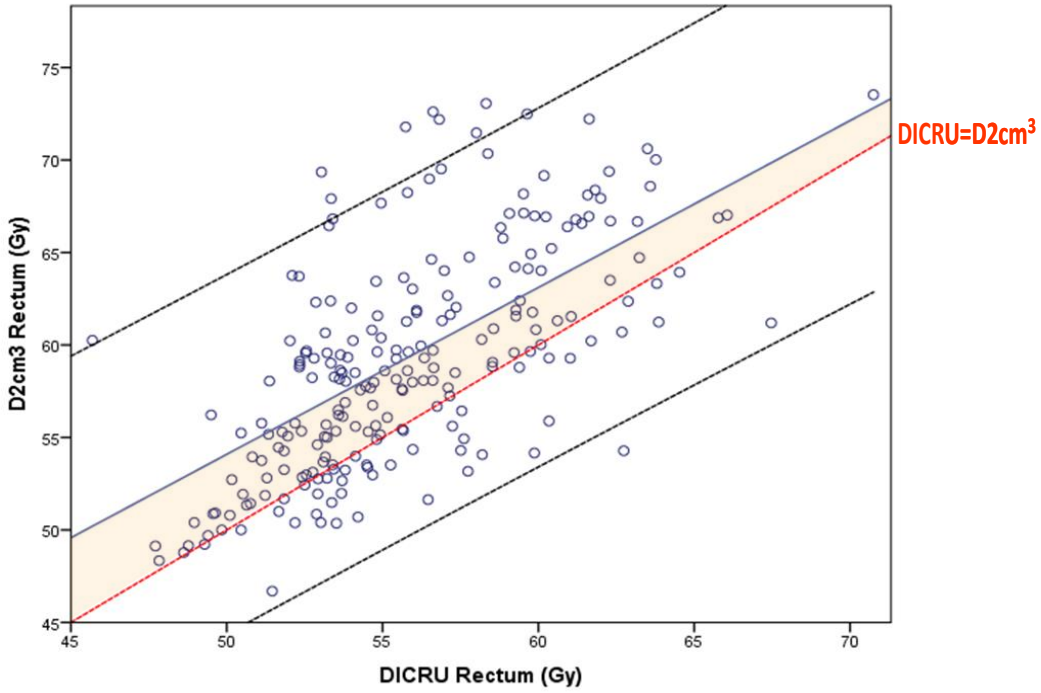
Différence entre D2cm^3 et DICRU



La différence Δ (D2cm^3 – DICRU) moyenne était de : **3,53 Gy** ± 4,91.

- Δ (D2cm^3 – DICRU) / dose totale (RT externe et curiethérapie) : **5.41 %** ± 7.40
- Δ (D2cm^3 – DICRU) / dose totale (curiethérapie seule) : **15.49 %** ± 24.3

Relation entre D2cm^3 et DICRU



Les deux paramètres étaient significativement corrélés (p = E-6).

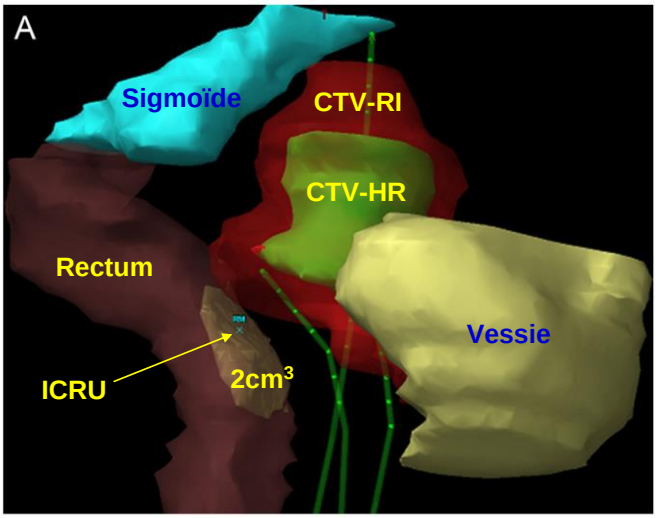
- Ils sont liés par l'équation: D2cm^3 = 0,902 + 8.984 DICRU. (Coefficient de détermination R^2 = 0,370).

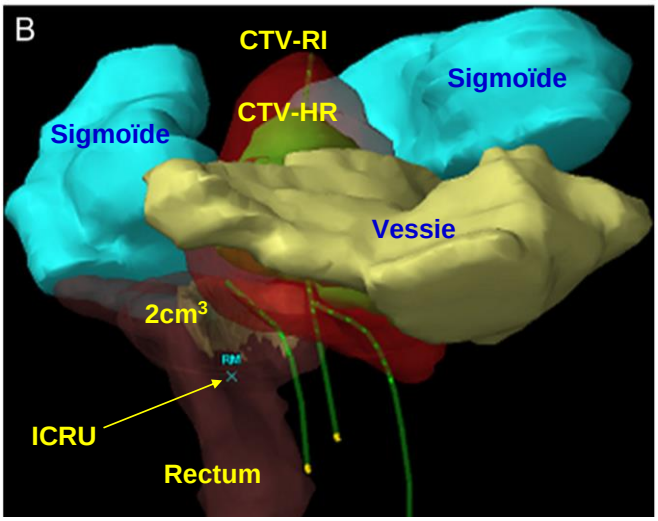
La différence entre les deux paramètres (surface rose) tend à s'estomper avec l'augmentation de la DICRU.

II.2.3 Discussion

A la suite nous discutons les résultats de cette étude en synthétisant les points les plus importants se référant aux résultats présentés, l'ensemble de la discussion générale étant présenté dans article (Th 1) ci-après.

Discussion

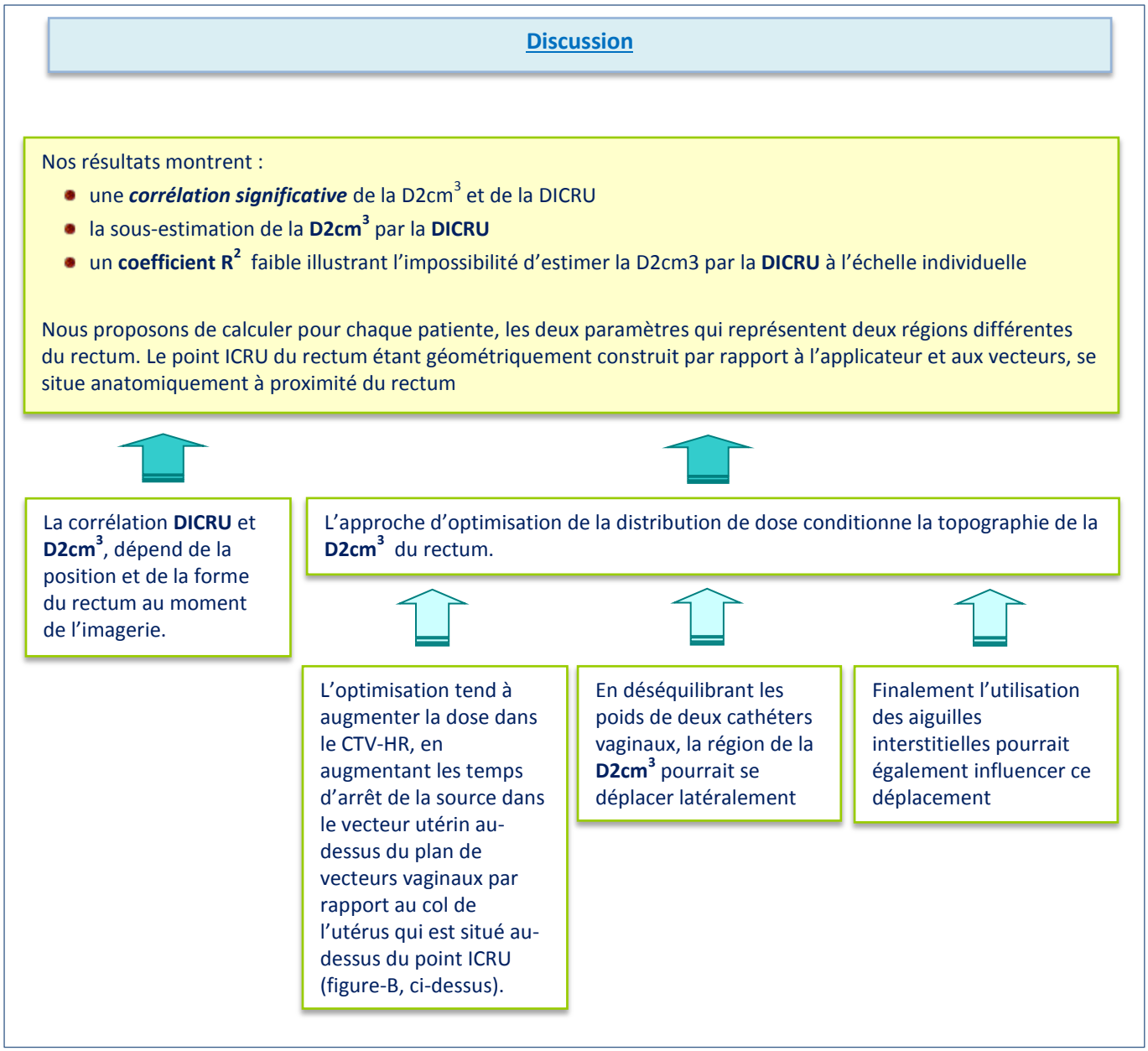




Différents travaux ont comparé les **D2cm3** et **DICRU** du rectum, montrant une similitude des ratios variant de **0.93** à **1.08**.
Ces travaux suggèrent que le point ICRU est situé dans la région du $2cm^3$ du rectum (figure-A, ci-dessus).

En complète contradiction avec ces résultats, Kirisits et al. ont rapporté des **DICRU** supérieurs aux **D2cm^3**

Ces différences pourraient s'expliquer par des modes de chargement de l'applicateur ou des méthodes d'optimisation différents.



II.2.5 Conclusion de l'étude

La dose évaluée au point ICRU du rectum sous évalue la D2cm^3. Cette différence résulte probablement du processus d'optimisation. En l'absence d'études établissant une corrélation entre la D2cm^3 et la probabilité d'engendrer une morbidité tardive, la plupart des équipes adoptent, comme contrainte de dose pour la D2cm^3, celle établie à partie des données obtenues avec la DICRU. Une attention particulière doit donc être instaurée lors de la mise en place de la curiethérapie guidée par l'image.

Article Th1

Cancer/Radiothérapie 18 (2014) 177–182

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Original article

Comparison between the ICRU rectal point and modern volumetric parameters in brachytherapy for locally advanced cervical cancer

Comparaison des doses évaluées au point de l'ICRU du rectum et des paramètres dosimétriques modernes pour la curiethérapie du cancer du col utérin localement évolué

R. Mazeron [a,*,c,d], L. Kamsu Kom [a], E. Rivin del Campo [a], I. Dumas [b], G. Farha [a], J. Champoudry [b], C. Chargari [a], F. Martinetti [b], D. Lefkopoulos [b,c,d], C. Haie-Meder [a]

[a] *Unité de curiethérapie, département of radiothérapie, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France*
[b] *Département de physique médicale, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France*
[c] *Laboratoire de radiothérapie moléculaire, institut de cancérologie Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France*
[d] *Inserm U1030, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 4 January 2014
Received in revised form 3 March 2014
Accepted 19 March 2014

Keywords:
Brachytherapy
Cervical cancer
Rectum
ICRU point

ABSTRACT

Purpose. – The implementation of image-guided brachytherapy in cervical cancer raises the problem of adapting the experience acquired with 2D brachytherapy to this technique. The GEC-ESTRO (Groupe européen de curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology) has recommended reporting the dose delivered to the rectum in the maximally exposed 2 cm^3 volume, but so far, the recommended dose constraints still rely on 2D data. The aim of this study was to evaluate the relationship between the doses evaluated at the ICRU rectal point and modern dosimetric parameters.
Material and methods. – For each patient, dosimetric parameters were generated prospectively at the time of dosimetry and were reported. For analysis, they were converted in 2 Gy equivalent doses using an α/β ratio of 3 with a half-time of repair of 1.5 hours.
Results. – The dosimetric data from 229 consecutive patients treated for locally advanced cervical cancer was analyzed. The mean dose calculated at ICRU point (DICRU) was 55.75 Gy ± 4.15, while it was 59.27 Gy ± 6.16 in the maximally exposed 2 cm^3 of the rectum ($P = 0.0003$). The D2 cm^3 was higher than the DICRU in 78% of the cases. The mean difference between D2 cm^3 and DICRU was 3.53 Gy ± 4.91. This difference represented 5.41% ± 7.40 of the total dose delivered to the rectum (EBRT and BT), and 15.49% ± 24.30 of the dose delivered when considering brachytherapy alone. The two parameters were significantly correlated ($P = 0.000001$), and related by the equation: D2 $cm^3 = 0.902 \times$ DICRU + 0.984. The r^2 coefficient was 0.369.
Conclusion. – In this large cohort of patients, the DICRU significantly underestimates the D2 cm^3. This difference probably results from the optimization process itself, which consists in increasing dwell times above the ICRU point in the cervix. Considering these findings, caution must be taken while implementing image-guided brachytherapy and dose escalation.
© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés :
Curiethérapie
Cancer du col utérin
Rectum
Point de l'ICRU

RÉSUMÉ

Objectif de l'étude. – La mise en œuvre de la curiethérapie guidée par l'image dans les cancers du col utérin pose le problème de l'adaptation de l'expérience acquise avec la curiethérapie bidimensionnelle à la curiethérapie guidée par imagerie tridimensionnelle. Le Groupe européen de curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) recommande de rapporter la dose délivrée au rectum dans des volumes restreints : 0,1, 1, ou 2 cm^3. Jusqu'à présent, la limite de dose recommandée

* Corresponding author.
E-mail addresses: renaud.mazeron@gustaveroussy.fr, rmazeron@gmail.com (R. Mazeron).

http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2014.03.002
1278-3218/© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

s'est toujours appuyée sur celle au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) et de la curiethérapie bidimensionnelle. L'objectif était d'évaluer les relations entre les doses évaluées au point de l'ICRU du rectum et les paramètres dosimétriques modernes.
Matériel et méthodes. – Pour chaque patiente, les paramètres dosimétriques ont été générés prospectivement au moment de la dosimétrie et rapportés dans le dossier. Pour les analyses, ils ont été convertis en équivalent 2 Gy en utilisant un rapport α/β de 3 Gy et une demi-vie pour la réparation de 1,5 heure.
Résultats. – Les données dosimétriques de 229 patientes prises en charge consécutivement pour un cancer du col utérin localement évolué ont été analysées. La dose moyenne calculée au point de l'ICRU (DICRU) était de 55,75 Gy ± 4,15, et elle était de 59,27 Gy ± 6,16 dans le volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé (D2 cm^3) ($p = 0{,}0003$). Cette dose était plus élevée que celle dans le point de l'ICRU dans 78 % des cas. La différence moyenne entre ces deux doses était de 3,53 Gy ± 4,91, soit 5,41 % ± 7,40 de la dose totale délivrée au rectum (radiothérapie externe et curiethérapie), et 15,49 % ± 24,30 de la dose délivrée par la seule curiethérapie. Les deux paramètres étaient significativement corrélés ($p = 0{,}000001$), et liés par l'équation : D2 cm^3 = 0,902 × DICRU + 0,984. Le coefficient de corrélation r^2 était 0,369.
Conclusion. – Dans cette large cohorte de patientes, la dose calculée au point de l'ICRU sous-estime considérablement la dose dans le volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé. Cette différence résulte probablement du processus d'optimisation lui-même, qui consiste à augmenter le temps par position au niveau du col, donc au-dessus du point de l'ICRU. Une attention particulière à cette différence est nécessaire lors de la mise en place de la curiethérapie guidée par l'imagerie.
© 2014 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Major advances have occurred in the management of locally advanced cervical cancer in the past 20 years, and they have clearly improved its outcome [1–4]. First, concomitant chemoradiation became a standard in the late 1990s. In the early 2000s, technological advances allowed for the use of 3D images to guide and optimize brachytherapy planning [5]. For many years, dosimetry of brachytherapy has been based on the acquisition of orthogonal X-rays. The prescription was based on constructed points (points A) or on an isodose envelope selected according to clinical findings. Organs at risk could not be identified on X-rays, and therefore, the dose delivered at their level was evaluated and reported in points. The ability to integrate modern imaging techniques such as magnetic resonance image (MRI) or computed tomography (CT) allowed delineation of target volumes and organs at risk, as well as the generation of dose–volume histograms [6,7]. The GEC-ESTRO (Groupe européen de curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology) recommended the delineation of two clinical target volumes (CTV), with two prescription aims, and to report the dose delivered to organs at risk into maximally exposed small volumes (0.1 and 2 cm^3) [8,9]. Today, limited data on those modern dosimetric parameters are available. The purpose of this study was to investigate the relationships between the doses calculated in the ICRU rectal point (International Commission on Radiation Units and Measurements) and the actual recommended volumetric parameter in a large cohort of patients treated for locally advanced cancer of the cervix with pulsed dose rate brachytherapy.

2. Material and methods

Image-guided brachytherapy was implemented in 2004. The database of the department was consulted to extract patients treated for locally advanced cervical cancer (defined as FIGO Stage 1B1 with positive pelvic nodes, or 1B2-IVA) with curative intent. The treatment modalities and techniques have been detailed in an earlier publication [2]. In summary, patients were previously treated with pelvic external beam radiotherapy (EBRT) or extended field radiotherapy, depending on the initial work-up. Ninety percent of them received concomitant weekly injections of platinum-based chemotherapy. After completion of EBRT, treatment was followed by MRI- or CT-guided uterovaginal brachytherapy. Implants were performed under general anaesthesia. A personalized vaginal mould, which requires a prior vaginal impression, was used for nearly all implants [10]. The technique was intracavitary and pulsed dose rate was used in all patients, with an empty bladder to ensure the reproducibility of the repletion of the bladder between pulses, both at the time of the acquisition of images and during treatment delivery. The pulses were repeated on an hourly basis 24 hours per day, for the duration of the treatment.

2.1. Delineation

After implantation, patients were transferred to the radiology department for a pelvic MRI or to the radiotherapy department for a CT scan if the MRI was unavailable, contraindicated, or refused by the patient. For the MRI, a 1.5 T machine was used. Dummy sources were inserted into the three tubes of the applicator to allow for its accurate reconstruction during treatment planning. Sequence Fast spin echo T2-weighted axial, coronal and sagittal images were acquired without contrast enhancement, with a thickness of 3 mm without gap. The images were then transferred onto OncentraGyn®, Plato® (Nucletron Medical Systems, an Elekta company, Stockholm, Sweden) or Brachyvision® platforms (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), depending on their availability. High risk-CTV (HR-CTV), intermediate risk-CTV (IR-CTV), rectum, sigmoid and bladder were systematically delineated. In the first patients, in addition to 3D imaging, orthogonal radiographs were also performed to verify the reconstruction of the catheters (Fig. 1). Point A, ICRU rectal and bladder points were constructed on these radiographs according to the ICRU recommendations, then digitized in Plato and reported on MRI or CT images using a coordinate system. This procedure was withdrawn in the remaining patients; the points of interest were defined directly on 3D images. When a CT-scan was used for planning purposes axial slices were acquired (2–3 mm thickness) with an intravenous iodine injection to enhance the cervix, as well as the bladder, and facilitate the delineation of the posterior border of the bladder.

2.2. Dosimetry

The active lengths were determined based on the vaginal impression, on target volumes previously delineated and on clinical examination findings. First, a standard loading pattern was applied to generate isodoses, with a prescription of 15 Gy, normalized to

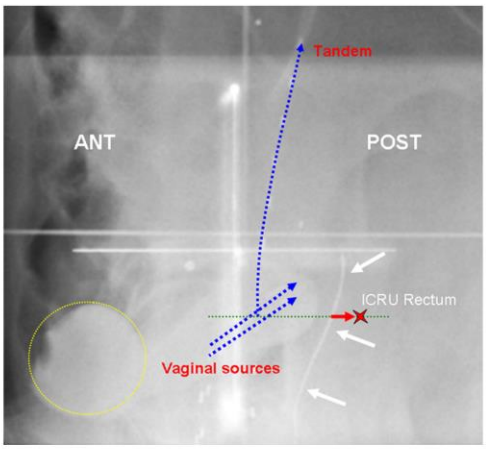


Fig. 1. Lateral radiograph from a patient included in the study. The ICRU rectal point is located 0.5 cm behind the posterior vaginal wall, at the level of the intersection between the uterine and vaginal sources. ANT: anterior; POST: posterior; yellow dashes: bladder balloon in; blue dashes: tandem and vaginal sources; white arrows: posterior wall of the vagina.
Radiographie latérale d'une patiente de l'étude. Le point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) est situé 0,5 cm derrière la paroi vaginale postérieure, au niveau de l'intersection entre l'utérus et les sources vaginales.

A points. Then, the optimization was done manually, to reach the planning aims recommended by the GEC-ESTRO: at least 60 Gy to 90% of the IR-CTV and a minimum of 85 Gy to 90% of the HR-CTV in dose equivalent in 2 Gy (EqD2) summing brachytherapy and external beam radiotherapy doses. Applied dose constraints to organs at risk were 75 Gy to the most exposed 2 cm^3 (D2 cm^3) of the rectum and the sigmoid, and 85 Gy to the D2 cm^3 of the bladder (EqD2). Secondary constraints were also applied when compatible with the probability of achieving local control: V100% (15 Gy, absolute dose) limited to 250 cm^3 and total reference air kerma (TRAK) $\leq$ 2 cGy/m^2. The planned prescription was finally adapted to a maximum dose per pulse of less than 0.6 Gy to organs at risk. Consequently, prescriptions ranged from 50 cGy/h $\times$ 30 pulses to 25 cGy/h $\times$ 60 pulses. Treatment delivery began the day of the insertion.

2.3. Analysis

Doses at ICRU rectal point and points A, as well as volumetric D2 cm^3 and D 90% to IR and HR-CTV, were prospectively evaluated and recorded in absolute doses. For this study, they were converted into EQD2 using a α/β ratio of 3 for the bladder and rectum, and 10 for CTVs and points A, with a half-time of repair of 1.5 hours. The same model was applied to convert EBRT doses to EqD2. The total dose delivered with EBRT and brachytherapy were summed. It was assumed that the volumes (2 cm^3) and points evaluated during brachytherapy received 100% of the prescribed dose delivered with EBRT. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0® (IBM, Armonk, New-York, USA). For patients treated with 2 brachytherapy fractions (21 patients), brachytherapy doses were added assuming the immobility of the most exposed region of interest. Correlation tests were performed by Pearson's correlation analysis.

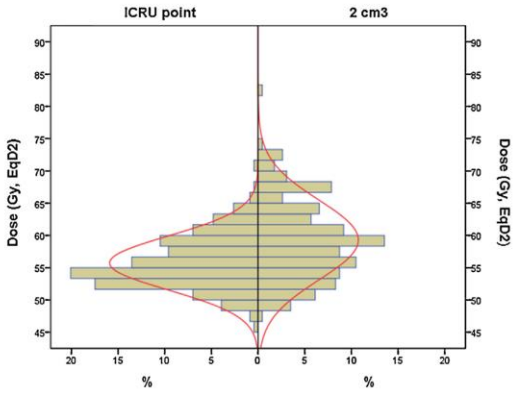


Fig. 2. Distribution of doses reported at the ICRU point (DICRU) and in the maximally exposed 2 cm^3 of the rectum (D2 cm^3). (Normal distributions in red).
Distribution des doses évaluées au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) du rectum (DICRU) et dans le volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé (D2 cm^3).

3. Results

The database of the department yielded 229 consecutive patients treated with image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Their dosimetric data was reviewed.

The mean dose calculated at ICRU point was 55.75 Gy $\pm$ 4.15, whereas it was 59.27 Gy $\pm$ 6.16 in the maximally exposed 2 cm^3 of the rectum (Fig. 2, $p = 0.0003$). The D2 cm^3 was higher than the DICRU in 179 cases (78.2%), and lower in the remaining cases. The mean ratio between D2 cm^3 and DICRU was 1.04 $\pm$ 0.006, range: 0.87–(Fig. 3). The mean difference between D2 cm^3 and DICRU was 3.53 Gy $\pm$ 4.91 (Fig. 4). This difference represented 5.41% $\pm$ 7.40 of the total dose delivered to the rectum (EBRT and BT), and 15.49% $\pm$ 24.30 of the dose delivered with brachytherapy.

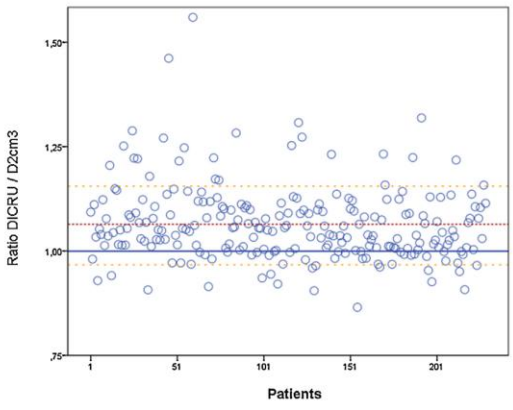


Fig. 3. Distribution of individual values of the radio DICRU/D2 cm^3. Dashes: mean and standard deviation.
Distribution des valeurs individuelles du rapport des doses évaluées au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) du rectum (DICRU) et dans le volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé (D2cm^3).

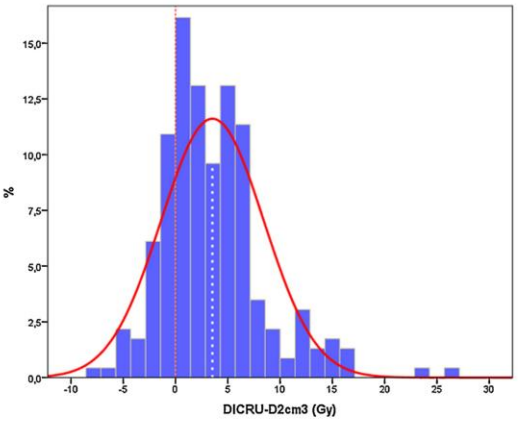


Fig. 4. Distribution of the difference between D2 cm^3 and DICRU (in Gray), in 2 Gy equivalents.
Distribution des différences entre les doses évaluées au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) du rectum (DICRU) et dans le volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé (D2cm^3), en équivalent 2 Gy.

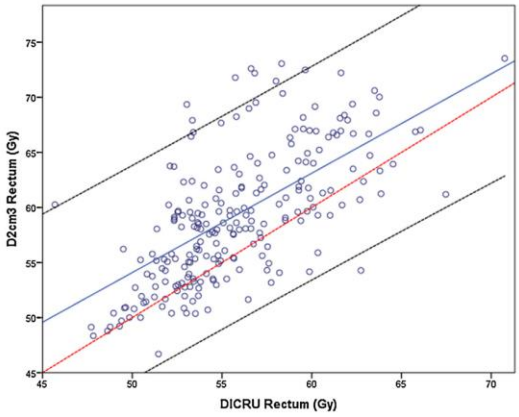


Fig. 5. Comparison of the rectum dose calculated at ICRU point and D2 cm^3. Blue line: linear regression curve; black dashes: 95% confidence interval; red dashes: hypothesis that DICRU = D2 cm^3.
Comparaison entre les doses évaluées au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) du rectum (DICRU) et dans le volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé (D2cm^3). Bleu : courbe de régression linéaire ; noir : intervalle de confiance à 95% ; rouge : hypothèse DICRU = D2 cm^3.

The two parameters were significantly correlated ($P = 0.000001$), and related by the equation: D2 cm^3 = 0.902 × DICRU + 0.984; r^2 coefficient was 0.369 (Fig. 5).

4. Discussion

Traditionally, brachytherapy planning for locally advanced cervical cancer was based on two-dimensional orthogonal X-rays of the implant. Doses to organs at risk were assessed and reported in ICRU points. Although the bladder ICRU point was known not to be representative of the maximal dose delivered to the bladder [11], it was selected for its reproducibility. This observation led some authors to propose additional points to provide a better surrogate marker of the maximal dose delivered to the bladder [12–14]. Conversely, the calculated dose to the ICRU rectal point has been considered to be representative of the maximal rectal dose, despite some controversies [15–17]. Similarly to the bladder, alternative points have been suggested in the literature to challenge the ICRU point [17]. The strength of the ICRU rectal point is that it has been showed to be predictive of late effects in numerous studies [18] (Fig. 5).

The use of 3D imaging allows the delineation of organs at risk and, and accurate volumetric assessments with dose–volume histograms. Pending clinical data, the dose limits arising from experience with 2D brachytherapy have been maintained for image-guided brachytherapy. The choice of using the 2 cm^3 was based on dose–volume histogram shapes and on the publication by Watcher-Gerstner et al. who showed a strict similarity between the doses calculated in those small volumes delineated with outer contours and the doses evaluated in organ walls, which is not true for larger volumes, such as those over 5 cm^3. [19]. The GEC-ESTRO recommended later to report dose to organs at risk using D0.1 cm^3 and D2 cm^3 [9].

Since the introduction of 3D imaging in gynaecological brachytherapy, several comparisons between the doses delivered to volumes and ICRU points have been published (see Table 1 [12,13,20–23]). Pelloski et al., reported on a series of 60 patients treated with low dose rate brachytherapy with caesium 137.

Table 1
Comparison of total dose reported at the ICRU rectal point (DICRU) and in the maximally exposed 2 cm^3 in gynecological brachytherapy.
Comparaison des doses évaluées au point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) du rectum et dans le volume équivalent à 2 cm^3 le plus exposé pour la curiethérapie des cancers gynécologiques.

	Vinod et al., 2011 [22]	Pelloski et al., 2005 [21]	Kirisits et al., 2006 [12]	Kirisits et al., 2005 [13]	Inn Tan et al., 2010 [20]	Yaparpalvi et al., 2008 [23]	This study
Number of patients (plans)	20 (62)	60 (93)	22 (76)	22 (50)	10 (55)	10 (30)	229
Applicator used	Ovoids	Fletcher	Ring	Vienna	Ovoids	Vienna	Mould
Dose rate	HDR	LDR (cesium)	HDR	HDR	HDR	HDR	PDR
EBRT (Gy) EqD2	45	40–45	40–45	45	45–50.4	45	45
Brachytherapy dose (Gy) EqD2	3 × 8 Gy or 4 × 7 Gy	NR	4–6 × 7 Gy	4 × 7 Gy	5–6 × 5.3 Gy	3 × 7 Gy	15 Gy
Presciption system	Point A	Point A	HR-CTV	HR-CTV	Point A	Target volume	IR-CTV
ICRU (Gy ± SD)	64 ± 10	11.8 ± 2.7[a]	69 ± 13	71 ± 13	72 ± 6	73 ± 4	56 ± 4
D2 cm^3 (Gy ± SD)	67 ± 11	12.1 ± 3.6[a]	64 ± 6	66 ± 6	74 ± 6	74 ± 4	59 ± 6
Ratio D2cm^3/DICRU	1.08 (0.69–2.64)	NR	0.92 (0.48–1.5)	0.93 (0.6–1.26)	1.04	1.01 (0.92–1.42)	1.064 ± 0.06

SD: standard deviation; EBRT: external beam radiotherapy; D: dose; D2 cm^3: maximal dose delivered to 2 cm^3; HDR: High-dose-rate; PDR: pulsed dose rate; ICRU: International Commission for Radiation Units and Measurements; HR-CTV: high risk clinical target volume; IR-CTV: intermediate risk clinical target volume; NR: not reported.
[a] Brachytherapy doses reported alone.

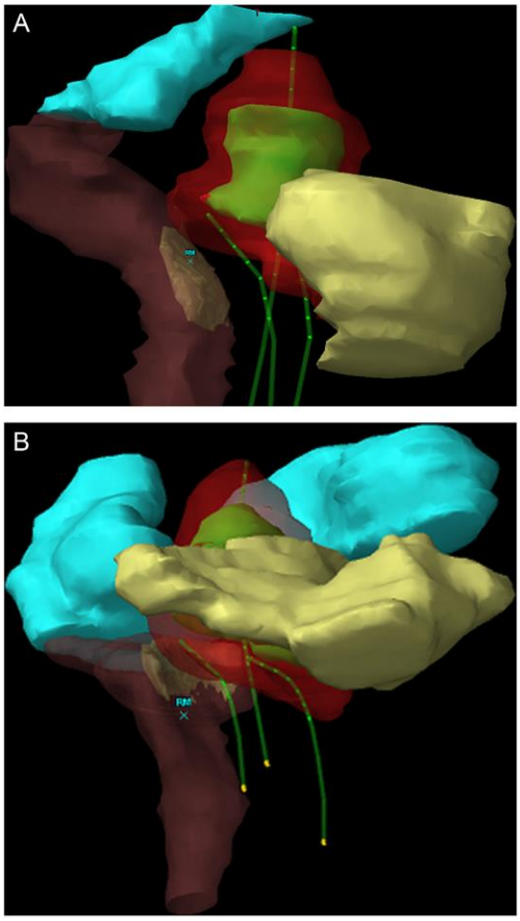


Fig. 6. Locations of the maximally exposed 2 cm^3 rectal area, and of the ICRU rectal point on 3D reconstruction of delineated volumes and reconstructed applicator. A. ICRU point (RM) is located inside the volume receiving D2 cm^3. In this case taken from the series, D2 cm^3 – DICRU = 3.5 Gy. B. The ICRU point is located below the volume receiving D2 cm^3: D2 cm^3–DICRU = 10.2 Gy. Light brown: 2 cm^3 area; yellow: bladder; brown: rectum; blue: sigmoid; green: radioactive sources; red: IR-CTV; green: HR-CTV.
Localisation du volume de rectum équivalent à 2 cm^3 le plus exposé et du point de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) sur une reconstruction tridimensionnelle des volumes délinéés et de l'applicateur.

The calculated dose delivered to the ICRU rectal point did not seem different from that measured in D2 cm^3 (mean difference of 2.1 Gy ± 3.4 Gy), while the ICRU point of the bladder did not seem reliable in predicting volumetric parameters of the bladder (difference of 6.8 Gy ± 5.4 Gy, $P < 0.001$) [21]. The authors also stated that the ICRU rectal point localization corresponded to the most exposed 2 cm^3 of the rectum (Fig. 6A). Similar results were reported by other authors with ratios for D2 cm^3/DICRU around 0.93–1.08 for rectum and 1.14–1.39 for bladder, implying that rectal DICRU was similar to D2 cm^3 (Table 1). Our series confirms a significant correlation between both values, but with an underestimation of the D2 cm^3 by the DICRU ($P < 0.000001$). Moreover, the r^2 coefficient shows that this link is not strong enough to consider DICRU as a surrogate for D2 cm^3 at an individual level. Therefore, it is important to consider both values, which represent two different regions of the rectum. It also highlights the importance of taking the necessary precautions while implementing image-guided brachytherapy, by keeping some landmarks.

The correlation between ICRU points with D2 cm^3 of the rectum obviously depends on the position and shape (repletion) of the rectum at the time of image acquisition. However, dose optimization plays an important role in the topography of the maximally exposed 2 cm^3 region of the rectum. The aim of optimization is to escalate the dose in the HR-CTV, and therefore to increase the dwell times of the source in the uterine tandem in relation with the cervix, which is *t* above the ICRU rectal point (Fig. 6B). By balancing the weights of the two vaginal catheters, the area could also been displaced towards one direction or the other. Finally, the use of interstitial needles could also modify this balance. It can be assumed that the conclusions from Pelloski et al. could be explained by the limited optimization applied in their series (caesium 137) [21]. In complete contradiction with our results, Kirisits at al. showed higher doses calculated at point ICRU than in 2 cm^3, which is also in disagreement with the findings of the preliminary publications on the issue [12,13]. This difference may be explained by the loading pattern of the applicator or by the optimization method.

The interest in assessing the dose to organs at risk relates, mainly, to the ability to predict the risk of late side effects, allowing balancing this risk with the probability of local control of the disease. The fact that the point doses underestimate the volumetric evaluations while the same dose limits are applied, suggests that these constraints based on 2D data may be too tight. On another hand, it means that both parameters are reporting rectal dose at a different level, although both provide information. This relationship is important to consider while implementing image guide adaptive brachytherapy with limited experience of 3D brachytherapy. Studies attempting to correlate the D2 cm^3 of organs at risk and morbidity are preliminary and based on a few dozen patients. The first reports aimed to correlate dose–volume parameters and modification of the rectal mucosa. Koom, who compared endoscopic and dosimetric data in 71 patients, showed that the patients who had events grade 2 or higher from the recto-sigmoid received a D2 cm^3 of at least 75 Gy (mean, EqD2) versus 71 Gy for the remaining patients ($P = 0.02$). [24]. In 2009, Georg et al. showed that the localization of ulcerations of the rectum corresponded to high doses in small volumes (0.1 cm^3) [25]. Based on a monocentric series, Georg et al. studied late morbidity and concluded that D2 cm^3 and D1 cm^3 of the rectum correlate with the occurrence of late effects [26]. In the recently published prospective study STIC (evaluating image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy), in the subgroup of patients treated with definitive radiotherapy, patients who had a D2 cm^3 of at least 68 Gy (EqD2) or a D0.1 cm^3 of at least 83 Gy had a significant higher rate of severe gastrointestinal morbidity (risk ratios of 5.5 and 4.7 respectively) [27]. Refining this data is a major issue of the prospective multicenter study EMBRACE (an international study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer), which aims to prospectively register the clinical outcomes, morbidity, and dosimetric data of a thousand patients treated with 3D MRI-guided brachytherapy [28].

5. Conclusion

In this large cohort of patients, the DICRU significantly underestimates the D2 cm^3. This difference probably results from the optimization process, and caution must be taken while implementing dose escalation.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

References

[1] Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. Radiother Oncol 2013;107:69–74.

[2] Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, Champoudry J, Goulart J, Vanneste B, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. Oncologist 2013;18:415–22.

[3] Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. Radiother Oncol 2012;103:305–13.

[4] Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2011;100:116–23.

[5] Haie-Meder C, Thomas L, Barillot I, Pommier P, Nickers P. [Image-guided adaptive brachytherapy in the treatment of patients with cervix cancer]. Cancer Radiother 2013;17:98–105.

[6] Dumas I, Champoudry J, Martinetti F, Haie-Meder C, Bossi A, Lefkopoulos D. [Contribution of 3D imaging in brachytherapy: which kind of imaging for which localization?]. Cancer Radiother 2013;17:93–7.

[7] Gnep K, Mazeron R. [Radiotherapy for cervix carcinomas: clinical target volume delineation]. Cancer Radiother 2013;17:486–92.

[8] Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74:235–45.

[9] Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, 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. Radiother Oncol 2006;78:67–77.

[10] Albano M, Dumas I, Haie-Meder C. [Brachytherapy at the Institut Gustave-Roussy: personalized vaginal mould applicator: technical modification and improvement]. Cancer Radiother 2008;12:822–6.

[11] Barillot I, Horiot JC, Maingon P, Bone-Lepinoy MC, Vaillant D, Feutray S. Maximum and mean bladder dose defined from ultrasonography. Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. Radiother Oncol 1994;30:231–8.

[12] Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Potter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:624–30.

[13] Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:901–11.

[14] Mazeron R, Gilmore J, Champoudry J, Dumas I, Helou J, Maroun P, et al. Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Strahlenther Onkol 2014;190:41–7.

[15] Ling CC, Schell MC, Working KR, Jentzsch K, Harisiadis L, Carabell S, et al. CT-assisted assessment of bladder and rectum dose in gynecological implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:1577–82.

[16] Schoeppel SL, LaVigne ML, Martel MK, McShan DL, Fraass BA, Roberts JA. Three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants: analysis of ten cases and implications for dose specification. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:277–83.

[17] van den Bergh F, Meertens H, Moonen L, van Bunningen B, Blom A. The use of a transverse CT image for the estimation of the dose given to the rectum in intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. Radiother Oncol 1998;47:85–90.

[18] Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS, Williamson J. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:855–66.

[19] Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, et al. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. Radiother Oncol 2003;68:269–76.

[20] Inn Tan Y, Ai Choo B, Mun Laa K. 2D to 3D evaluation of organs at risk doses in intracavitary brachtherapy for cervical cancer. J Contemp Brachyther 2010;2:37–43.

[21] Pelloski CE, Palmer M, Chronowski GM, Jhingran A, Horton J, Eifel PJ. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:131–7.

[22] Vinod SK, Caldwell K, Lau A, Fowler AR. A comparison of ICRU point doses and volumetric doses of organs at risk (OARs) in brachytherapy for cervical cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 2011;55:304–10.

[23] Yaparpalvi R, Mutyala S, Gorla GR, Butler J, Mah D, Garg MK, et al. Point vs volumetric bladder and rectal doses in combined intracavitary-interstitial high-dose-rate brachytherapy: correlation and comparison with published Vienna applicator data. Brachytherapy 2008;7:336–42.

[24] Koom WS, Sohn DK, Kim JY, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1446–54.

[25] Georg P, Kirisits C, Goldner G, Dorr W, Hammer J, Potzi R, et al. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. Radiother Oncol 2009;91:173–80.

[26] Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JC, Sturdza AE, et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;82:653–7.

[27] Levitchi M, Charra-Brunaud C, Quetin P, Haie-Meder C, Kerr C, Castelain B, et al. Impact of dosimetric and clinical parameters on clinical side effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate intracavitary brachytherapy. Radiother Oncol 2012;103:314–21.

[28] embracestudy.dk [homepage on the Internet]. EMBRACE, an international study on Mri-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Vienna: Medical University of Vienna. URL: https://www.embracestudy.dk/About.aspx [accessed 04/01/2014].

II.3 Comparaison de la D2cm^3 de la vessie à la DICRU et évaluation volumétrique d'un point vessie alternatif

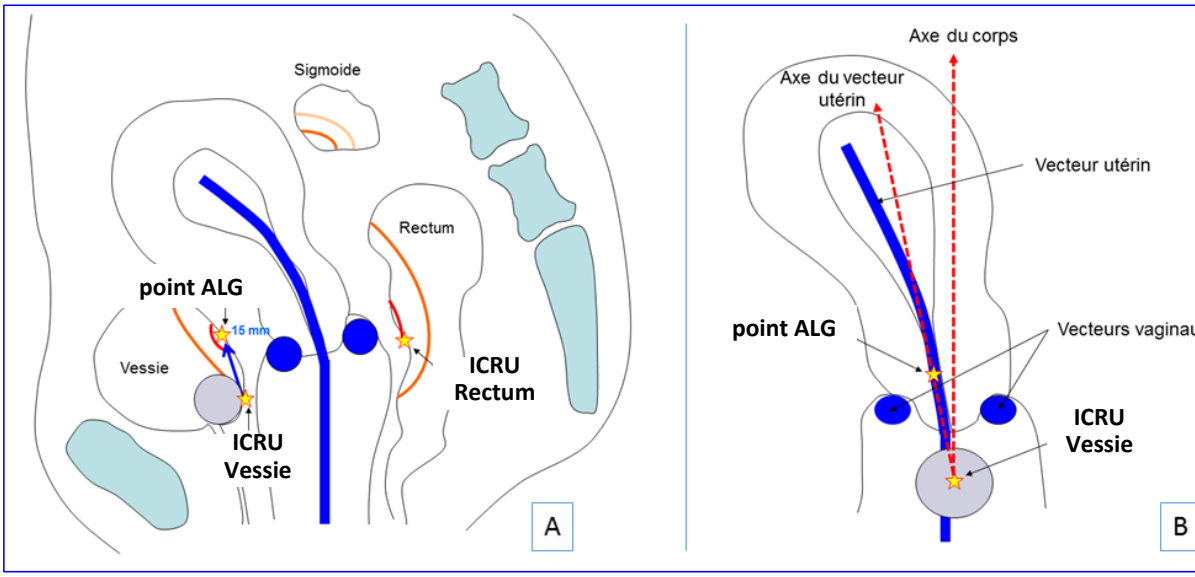
II.3.1 Introduction

La dose calculée au point ICRU est connue pour ne pas être représentative de la dose maximale délivrée à la vessie. Le point ICRU a cependant été conservé du fait de sa reproductibilité. Cela a conduit le Dr Alain Gerbaulet à proposer un point alternatif, appelé ALG, situé au-dessus du point ICRU, dans un plan parallèle au vecteur utérin [118]. A l'époque, le point avait montré une corrélation satisfaisante à la D3% de la vessie (données non publiées). Ses performances n'avaient cependant pas été testées par rapport à la D2cm^3 de la vessie devenue entre-temps un standard pour rapporter la dose, et dans la situation d'une optimisation poussée.

II.3.2 Méthodologie

Cette étude est fondée sur les données dosimétriques de 162 patientes. L'approche méthodologique de la préparation du traitement est présentée dans la section II.1.

Définition du point alternatif ALG (section « *Dosimetry* », Th2)



Les points A, ICRU du rectum et de la vessie ont été reconstruits sur les radiographies selon les recommandations de l'ICRU, puis numérisées dans Plato et reportés sur l'IRM ou le scanner en utilisant un système de coordonnées. Pour le point ALG, le même processus a été appliqué. Celui-ci était localisé 1,5 cm au-dessus du point ICRU de la vessie dans un plan parallèle au vecteur utérin (frontal et sagittal).

II.3.3 Résultats

Doses évaluées aux points ALG, ICRU et dans les 2 cm^3 les plus exposés de la vessie

Les contributions de la curiethérapie aux points ALG, ICRU et dans les 2 cm^3 les plus exposés de la vessie étaient :

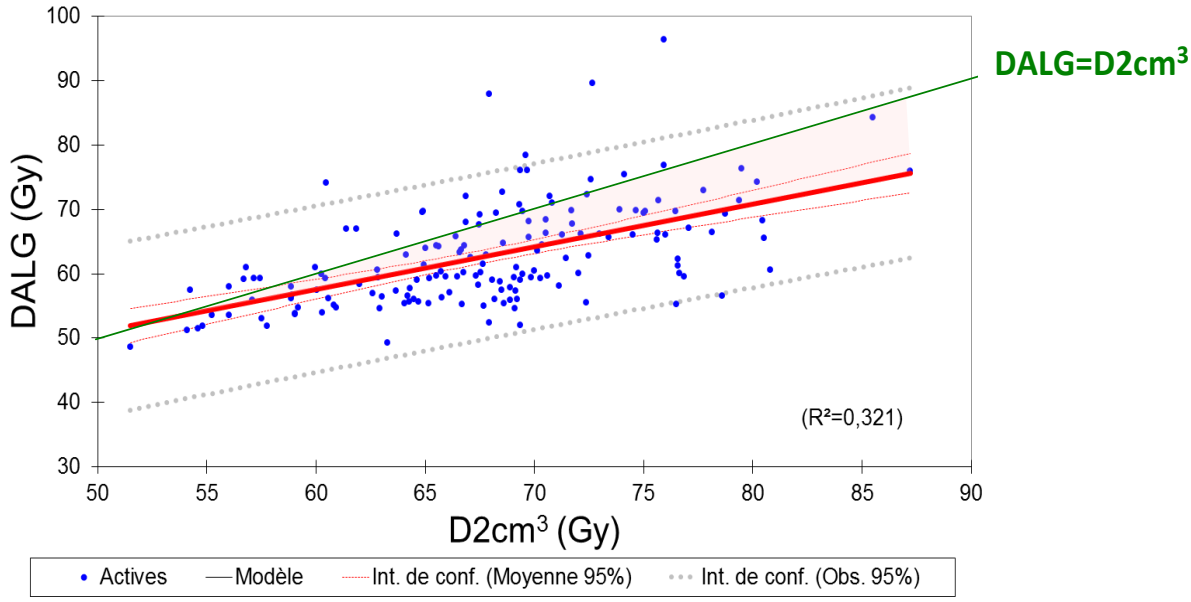
DALG : **19,40** ± 7,93 Gy **DICRU** : **17,14** ± 8,70 Gy **D2cm^3** : **24,40** ± 6,77 Gy

Les ratios étaient :

D2cm^3 /DALG : **1,37** ± 0,46 et **D2cm^3 /DICRU** : **1,68** ± 0,74

Ces différences étaient significatives, également en considérant l'ensemble du traitement (radiothérapie externe et curiethérapie) : **1,09** ± 0,11 et **1,13** ± 0,12 (p = 0,001), respectivement.

Relation entre la dose DALG et la D2cm^3



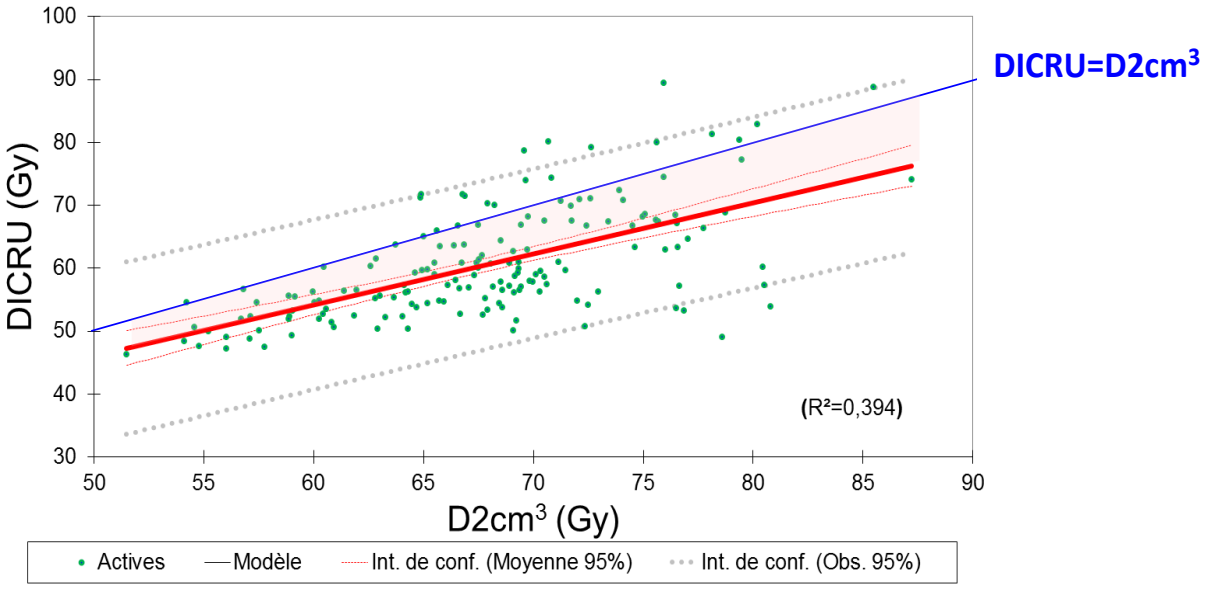
Les D2cm^3 et DALG (radiothérapie externe et curiethérapie) étaient corrélés ($p < 0.001$).

et liés par l'équation : **DALG** = 17.82 + 0.664 x **D2cm^3** (coefficient de détermination **R^2**=0,321).

Les points situés au-dessous de la « droite verte » d'équi-dose (**DALG=D2cm^3**) représentent les cas pour lesquels la **DALG** sous-estime la dose à la vessie par rapport à la **D2cm^3** (75.4% des cas).

La différence entre les deux paramètres (surface rose) tend à croître avec l'augmentation de la **D2cm^3**.

Relation entre la dose DICRU et D2cm^3



Les deux paramètres étaient corrélés ($p < 0.001$).

et sont liés par l'équation : **DICRU** = 5.49 + 0.811 x **D2cm^3** (coefficient de détermination **R²**: 0,394).

Les points situés au-dessous de la « droite bleu » d'équi-dose (**DICRU=D2cm^3**) représentent les cas pour lesquels la **DICRU** sous-estime la dose à la vessie par rapport à la **D2cm^3** (84.3%).

La différence entre les deux paramètres (surface rose) tend à augmenter avec l'augmentation de la **D2cm3**.

II.3.4 Discussion

Discussion

Différents travaux ont comparé les **D2cm^3** et **DICRU** du rectum, rapportant des ratios D2cm^3/DICRU variant de 1.14-1.39 pour la vessie (*voir Table 1 de art Th2*).

Kirisits et al. ont évalué deux points complémentaires au point ICRU de la vessie, situés à 1.5 et à 2 cm au-dessus du point ICRU, vers la tête et suivant l'axe du corps.

Pour une série de 22 patientes les doses évaluées étaient :

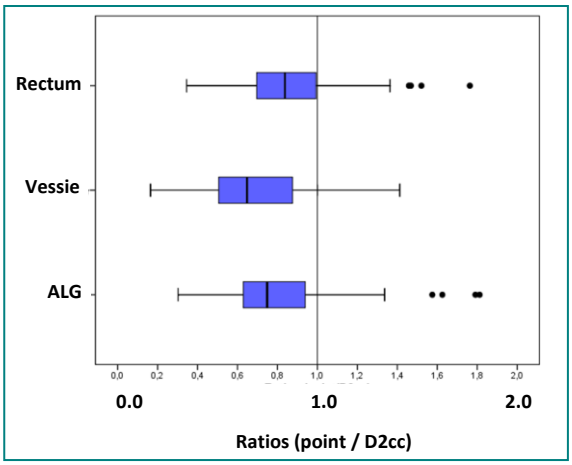
DICRU : **75** ± **16** Gy. / **D(ICRU+1.5cm)** : **100** ± **25** Gy / **D(ICRU+2cm)** : **112** ± **34** Gy

D2cm^3 : **83** ± **9** Gy

Les doses évaluées en ces deux points surestimaient la D2cm^3. L'hétérogénéité de l'évaluation augmentait avec la distance par rapport au point ICRU

En comparaison avec les résultats précédents, le point ALG proposé par l'équipe de Gustave Roussy fournissait des résultats plus homogènes.

Les résultats obtenus par notre étude, montrent que les doses **DICRU** de la vessie et du rectum sous-estiment la **D2cm^3**.



Le point ALG fournit une dose significativement plus élevée que le point ICRU de la vessie et est ainsi plus proche de la D2cm^3.

Briot et al. (*4, art-réf-xx*) de Gustave Roussy avaient évalué le point ALG pour une série de 15 patients, obtenant les résultats suivants :

- **D3% / DALG** : **1.05** (0.84-1 .46)
- **D3% / DICRU** : **1.33** (0.6-2.22)

Notre étude sur une série plus grande, a confirmé la corrélation du point **ALG** avec la D**2cm^3**.

La **DALG** sous-estime, tout comme la DICRU, la **D2cm^3**, particulièrement pour des niveaux de dose supérieurs à 70 Gy. De plus, elle montre une grande variabilité, avec un coefficient **R^2** faible traduisant un manque de précision pour prédire la D2cm^3

II.3.5 Conclusion

Notre étude confirme la corrélation entre la dose évaluée au point ALG et la dose évaluée dans les 2cm^3 les plus exposés de la vessie. Cependant DALG sous-estime la D2cm^3, tout comme la DICRU. De plus, il montre une grande variabilité, comme le montre son coefficient R², qui indique que le point ALG n'est pas fiable au niveau individuel pour estimer la D2cm^3.

Original article

Strahlenther Onkol 2014 · 190:41–47
DOI 10.1007/s00066-013-0463-6
Received: 3 June 2013
Accepted: 11 September 2013
Published online: 17 November 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R. Mazeron[1] · J. Gilmore[1,2] · J. Champoudry[3] · I. Dumas[3] · J. Helou[1] · P. Maroun[1] · F. Martinetti[3] · A. Gerbaulet[1] · C. Haie-Meder[1]

[1] Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy, Villejuif Cedex
[2] Department of Radiotherapy, Cork University Hospital, Wilton, Cork
[3] Department of Medical Physics, Gustave Roussy, Villejuif

Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer

Management of locally advanced cervical cancer is based on a combination of external beam radiotherapy followed by utero-vaginal brachytherapy. For many years, dosimetry of brachytherapy has been based on the acquisition of orthogonal rays and the prescription was based on geometrically constructed points (points A) or on isodose envelope selected according to clinical examination. Organs at risk (OAR) could not be identified directly on x-rays. Dose was, therefore, calculated with respect to the applicator and the bladder balloon, which was visible after injection of 7 cm^3 of contrast. In 1985, the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU report 38) recommended that dose points to both bladder and rectum should be reported. From the beginning, the bladder ICRU point was not considered as the maximum dose delivered to the bladder. It was designed to allow dose comparisons between different teams. The ability to integrate modern imaging techniques such as magnetic resonance image (MRI) or computed tomography (CT), or even ultrasonography in brachytherapy planning allowed delineation of target volumes and organs at risk [1].

Nowadays, the evaluation of the dose to OAR volume is based on dose–volume histograms. In 2005, GEC-ESTRO ("Groupe Européen de Curiethérapie", European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) issued two volumes of recommendations to define two clinical targets volumes, and to report maximal dose delivered to organs at risk in 2 cm^3 [2, 3]. A decade ago, Briot et al. [4] led a dosimetric study on 15 patients and suggested that a point located 1.5 cm above the ICRU point, in a line parallel to the uterine tandem, is more representative of the dose actually received by the bladder (D3%). This point, called ALG (for Alain Gerbaulet), was then systematically constructed and used in the 2D as well in the 3D dosimetry performed at our institute. The purpose of this study was to investigate the performance of this point compared to the ICRU point, using D2cm^3 as a reference in a large cohort of patients treated for locally advanced cancer of the cervix with pulsed dose rate brachytherapy. The ICRU point of the rectum, being deemed more reliable than that of the bladder, was also reported and compared to D2cm^3, to allow comparisons of correlations.

Material and methods

As part of a retrospective study, the dosimetric data of 162 patients with locally advanced cervical cancers defined as FIGO stage 1B1 with positive pelvic ± paraaortic nodes (N+), 1B2-IVA, were reviewed. The treatment modalities were detailed elsewhere [5]. Briefly, all patients were treated with pelvic external beam radiother-

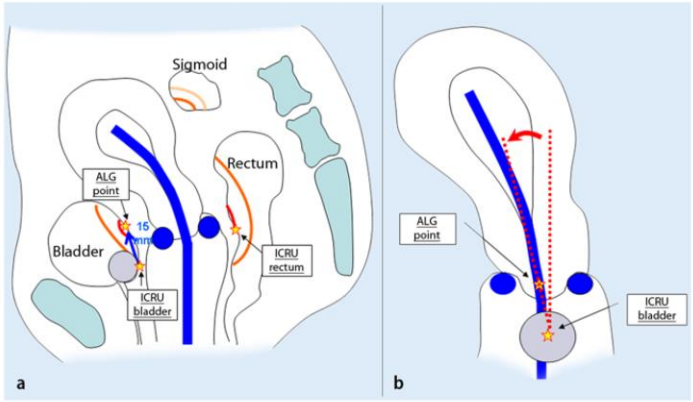


Fig. 1 ▲ Relationship between the localization of the ALG and ICRU points. **a** Sagittal view, **b** frontal view

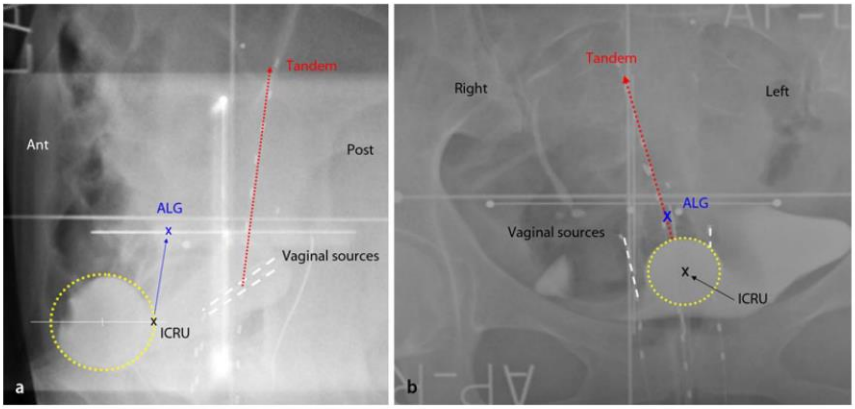


Fig. 2 ▲ Orthogonal radiographs from a patient included in the study. **a** Sagittal view, **b** frontal view. The ALG point is located 1.5 cm above the ICRU point, following a line parallel to the tandem. In this case, the uterus is retroverted and deviated on the right side of the pelvis. The ALG point is therefore located, above, behind, and to the *right* of the ICRU bladder point. For this patient, the D2cm^3 was 73.6 Gy, whereas the dose evaluated at points ALG and ICRU were 57.1 and 56.3 Gy, respectively. The balloon is indicated by *yellow dashes*. Tandem in *red*, vaginal sources in *white dashes*

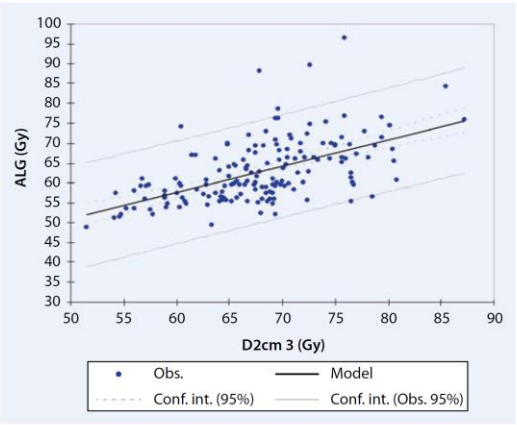


Fig. 3 ◀ Comparison of bladder dose calculated at ALG point and D2cm^3. *conf. Int.* confidence interval, *obs* observed

apy (EBRT) or extended field radiotherapy, depending on the staging, and the vast majority of them received concomitant chemotherapy consisting of weekly injections of cisplatinum, except in case of refusal or contraindication. Treatment was followed by MRI- or CT-guided utero-vaginal brachytherapy. Implantations were performed under general anesthesia. A personalized vaginal mould was used in nearly all patients, and the technique was intracavitary for all patients except two for whom additional needles were added in the paravagina for stage IIIA tumors. All patients were treated with pulsed dose rate with an empty bladder to ensure the reproducibility of the repletion of the bladder between pulses, both at the time of the acquisition of images and during treatment. The pulses were repeated on an hourly basis 24 h/day for the duration of treatment.

Dosimetry

After implantation, patients were transferred to the radiology department for a pelvic MRI or to the radiotherapy department for a CT scan, if MRI was unavailable or refused by the patient. For MRI, a 1.5 T machine was used. Dummy sources were inserted into the 3 tubes of the applicator to accurately visualize the tip end position of the sources and facilitate the reconstruction of the applicator. Sequence fast spin echo T2-weighted axial, coronal, and sagittal images were acquired without contrast enhancement, with a thickness of 3 mm without gap and a matrix size of 256×224. The images were then transferred onto OncentraGyn® or Plato® platforms (Nucletron Medical Systems, an Elekta company, Stockholm, Sweden) for delineation of HR and intermediate-risk clinical target volume (IR CTV) and organs at risk (OAR; rectum, sigmoid, and bladder) and the bladder catheter balloon. In addition to 3D imaging, orthogonal radiographs were also taken to check the reconstruction of the catheters. Point A, ICRU rectum, and bladder points were reconstructed on the radiographs according to the ICRU recommendations, then digitized in Plato and reported on MRI or CT using a coordinate system. For the ALG point, the same process was applied, and localized 1.5 cm above the ICRU point of the bladder parallel to the tandem (frontal and sagittal, **Fig. 1** and **Fig. 2**). Their visualization on 3D imaging ensured no reporting error. When MRI was not available or in case of refusal by the patient, a CT scan was used for planning purposes. In this situation, axial slices were acquired (2–3 mm thick) with intravenous iodine injection to enhance the cervix.

In all cases, the bladder was empty during image acquisition, and during the treatment, the bladder catheter remained opened during the whole brachytherapy procedure.

The active lengths were determined based on the delineation of target volumes and clinical examination. The optimization was performed manually with Plato, following the recommendations of the GEC-ESTRO. The planning aim was to deliver at least 60 Gy to the CTV-IR and a minimum of 85 Gy to the CTV-HR in 2 Gy equivalent (EqD2), adding brachytherapy and external beam radiotherapy doses. Applied dose constraints to OAR for dosimetry were 75 Gy to the 2 cm^3 of the rectum, and 85 Gy to the 2 cm^3 of the bladder (EqD2). By analogy with the rectum, we limited the dose at the sigmoid colon to 75 Gy. From our 2D experience, additional constraints were applied to limit late toxicities: V100% (15 Gy, absolute dose) limited to 250 cm^3 and total reference air kerma (TRAK) ≤2 cGy/m^2 when compatible with the probability of local control. At the end of the procedure the prescription was adapted to a maximum dose rate of less than 0.6 Gy per pulse to organs at risk. Consequently, prescriptions ranged from 50 cGy/h×30 pulses to 25 cGy/h×60 pulses. The treatment was continuous and began the day of the insertion.

Analysis

Doses at ICRU points as well as to ALG and D2cm^3 were prospectively evaluated. For this study, they were converted into dose equivalent in 2 Gy (EQD2) using an α/β ratio of 3 for the bladder and rectum, with a half time for repair of 1.5 h. The same model was applied to convert EBRT doses to EqD2. To evaluate the total dose delivered to OAR, doses delivered with external beam radiotherapy and brachytherapy were added. For this operation, it was considered that the studied points and 2 cm^3 of the bladder or rectum studied had received 100% of the prescribed dose for external beam radiotherapy. Statistical analyses were performed using XLSTAT software for windows, version 2012. Correlation tests were performed by Pearson's correlation analysis.

Abstract · Zusammenfassung

Strahlenther Onkol 2014 · 190:41–47 DOI 10.1007/s00066-013-0463-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R. Mazeron · J. Gilmore · J. Champoudry · I. Dumas · J. Helou · P. Maroun · F. Martinetti · A. Gerbaulet · C. Haie-Meder

Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer

Abstract

Purpose. To evaluate an alternative dose point, so-called ALG (for Alain Gerbaulet), for the bladder in comparison to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) point and D2cm^3 (minimal dose to maximally exposed 2 cm^3) in a large cohort of patients with locally advanced cervical cancer treated with external beam radiotherapy followed by image-guided pulsed dose rate brachytherapy.

Methods and materials. For each patient, the ALG point was constructed 1.5 cm above the ICRU bladder, parallel to the tandem (coronal and sagittal planes). The dosimetric data from 162 patients were reviewed.

Results. Average doses to ALG and bladder points were 19.40 Gy±7.93 and 17.14±8.70, respectively (p=0.01). The 2 cm^3 bladder dose averaged 24.40±6.77 Gy. Ratios between D2cm^3 and dose points were 1.37±0.46 and 1.68±0.74 (p<0.001) for ALG and ICRU points, respectively. Both dose points appeared correlated with D2cm^3 (p<0.001) with coefficients of determination (R^2) of 0.331 and 0.399 respectively. The estimated dose to the ICRU point of the rectum was 12.77±4.21 and 15.76±5.94 for D2cm^3 (p<0.0001). Both values were significantly correlated (p<0.0001, R^2=0.485).

Conclusion. The ALG point underestimates the D2cm^3, but its mean on a large cohort is closer to D2cm^3 than the dose to ICRU point. However, it shows great variability between cases and the weak strength of its correlation to D2cm^3 indicates that it is not a good surrogate for individual volumetric evaluation of the dose D2cm^3.

Keywords

Brachytherapy · Uterine cervical neoplasms · Radiation dosage · Urinary bladder · ICRU point

Volumetrische Auswertung eines alternativen Harnblasen-Referenzpunkts in der Brachytherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

Zusammenfassung

Zielsetzung. Auswertung eines Dosiswerts für einen alternativen Harnblasen-Referenzpunkt, genannt ALG (für Alain Gerbaulet), im Vergleich mit dem Referenzpunkt der internationalen Kommission für Messung von Strahleneinheiten (ICRU) und der D2cm^3-Dosis (minimale Dosis auf maximal ausgesetzter Fläche 2cm^3) anhand einer großen Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom. Das Zervixkarzinom wurde zunächst extern bestrahlt und anschließend mit einer „Pulsed-dose-rate"-(PDR)-Brachytherapie behandelt.

Material und Methode. Für jede Patientin wurde die ALG 1,5 cm oberhalb des Referenzpunkts der ICRU im Bereich der Harnblase festgelegt, parallel zum Tandem (im Koronal- und Sagitalschnitt). Es wurden dosimetrische Daten von insgesamt 162 Patientinnen untersucht.

Ergebnisse. Der Mittelwert der Dosiswerte der ALG und des Referenzpunkts der Harnblase betrugen jeweils 19,40 Gy±7,93 und 17,14±8,70 (p=0,01). Die D2cm^3-Dosis der Blase erreichte durchschnittlich 24,40±6,77 Gy. Das Verhältnis zwischen D2cm^3 und den Referenzwerten war jeweils 1,37±0,46 für ALG und 1,68±0,74 (p<0,001) für ICRU. Beide Dosiswerte schienen mit der D2cm^3-Dosis zu korrelieren (p<0,001): der jeweilige Determinierungskoeffizient (R^2) betrug 0,331 bzw. 0,339. Die geschätzte Dosis des ICRU-Referenzpunkts vom Rektum betrug 12,77±4,21 und 15,76±5,94 für D2cm^3 (p<0,0001). Beide Werte korrelierten signifikant (p<0,0001; R^2=0,485).

Schlussfolgerung. Der ALG-Punkt unterschätzt die D2cm^3-Dosis, aber seine Bedeutung für eine große Kohorte ist näher dem D2cm^3-Wert als dem des ICRU-Referenzwerts. Dennoch zeigt sich eine große Variabilität zwischen den einzelnen Fällen und die schwache Korrelation zu D2cm^3 weist darauf hin, dass diese Methode kein geeigneter Ersatz für eine individuelle Auswertung der D2cm^3-Dosis ist.

Schlüsselwörter

Brachytherapie · Zervikale Uterusneoplasie · Strahlendosis · Harnblase · ICRU-Punkt

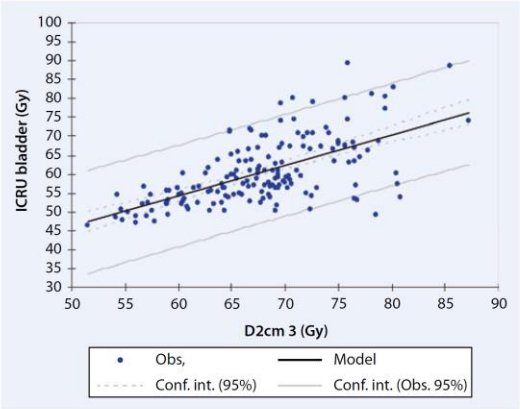


Fig. 4 ◀ Comparison of bladder dose calculated at ICRU point and D2cm^3. *conf. Int.* confidence interval, *obs* observed

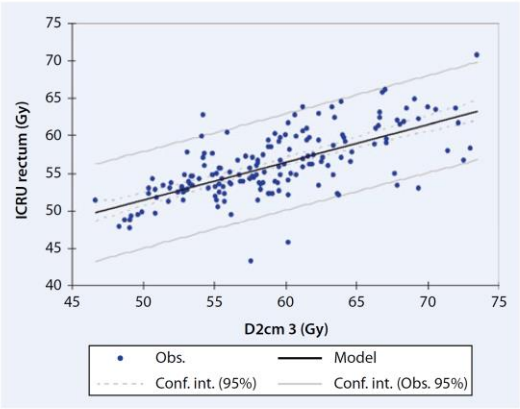


Fig. 5 ◀ Comparison of rectum dose calculated at ICRU point and D2cm^3. *conf. Int.* confidence interval, *obs* observed

Results

Bladder

Average doses to ALG and bladder points were 19.40 Gy±7.93 and 17.14±8.70, respectively (p=0.095). The minimum dose evaluated to the maximally irradiated 2 cm^3 of the bladder averaged 24.40±6.77 Gy. Ratios between D2 cm^3 and dose points were 1.37±0.46 and 1.68±0.74 (p<0.001), for ALG and ICRU points, respectively. This difference was still significant when considering the whole radiation treatment (EBRT and brachytherapy): 1.09±0.11 versus 1.13±0.12 (p=0.001).

Compared to the D2 cm^3, the assessed dose to the ALG point under estimated the dose to the bladder (D2cm^3) in 75.4% versus 84.3% of patients for the ICRU point (p=0.011). Both dose points appeared correlated with D2 cm^3 (p<0.001 in both cases), with coefficients of determination (R^2) of 0.331 and 0.399, respectively (**Fig. 3** and **Fig. 4**). The equation modeling the relationships between DICRU (dose evaluated at ICRU point), DALG (dose evaluated at ALG point) and D2cm^3 were as follows: DICRU =5.49+0.811× D2cm^3, and DALG =17.82+0.664× D2cm^3.

Rectum

The estimated dose to the ICRU point of the rectum was 12.77±4.21 and 15.76±5.94 for D2 cm^3 (p<0.0001). The mean ratio D2cm^3/DICRU (dose to ICRU point) was 1.26±0.39 for brachytherapy alone and 1.04±0.08 when considering EBRT and brachytherapy. Dose at ICRU rectal point under estimated the rectum D2cm^3 in 67.2% of cases. Both values were significantly correlated (p<0.0001), with a coefficient of determination, R^2, of 0.485 (**Fig. 5**). The equation modeling the relationship between DICRU and D2cm^3 was DICRU =26.19+0.505× D2cm^3.

Discussion

Traditionally, brachytherapy planning for locally advanced cervical cancer was based on two dimensional orthogonal x-rays of the implantation. Doses to OAR were assessed by ICRU points. It has been shown that the calculated dose to the ICRU rectal point was predictive of late effects. The use of the ICRU rectal point as a surrogate of the maximal dose rectal dose was shown to be acceptable [6]. However, there was conflicting evidence on the ICRU bladder point and when urinary late effects occur, most studies failed to show any correlation [7, 8, 9]. Furthermore, numerous studies concluded that the calculated dose to the point of the ICRU bladder was not representative of the maximum dose to the bladder, and several techniques were proposed to assess the maximal dose point [10, 11]. Recently, the prospective nonrandomized study STIC (evaluating image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy) showed a correlation between the ICRU point dose with the occurrence of late events [12].

The use of 3D imaging allows the delineation of OAR, and volumetric assessments with of dose volume histograms. Pending clinical data, the dose limits arising from experience with 2D brachytherapy have been maintained for image-guided brachytherapy. Watcher-Gerstner et al. [13] showed in 2003 that the dose reported in small volumes was representative of the dose delivered to the bladder or rectum walls, which is not the case for larger volumes, such as 5 cm^3. The choice of using D2cm^3 or smaller volumes for dosimetry is valid with the delineation of the inner lining of OAR [13]. GEC-ESTRO recommended later to report dose to OAR using D0.1cm^3 and D2cm^3 [3].

Since the introduction of 3D imaging in gynecological brachytherapy, several comparisons between the doses delivered to volumes and ICRU points have been published (**Tab. 1**, [14, 15, 16, 17, 18]). Pelloski et al. [19] reported on a series of 60 patients treated with low dose rate brachytherapy with cesium 137. The cal-

Tab. 1 Comparison of total dose for bladder and rectum

	Vinod et al. [17]	Kirisits et al. [16]	Inn Tan et al. [14]	Yaparpalvi et al. [18]	Kirisits et al. [15]	This study
n (plans)	20 (62)	22 (76)	10 (55)	10 (30)	22 (50)	162
Applicator	Ovoids	Ring	Ovoids	Vienna	Vienna	Mould
Dose rate	HDR	HDR	HDR	HDR	HDR	PDR
EBRT (Gy)	45	40–45	45–50.4	45	45	45
BT dose (Gy)	3×8 or 4×7 Gy	4–6×7 Gy	5–6×5.3 Gy	3×7 Gy	4×7 Gy	15 Gy
Presciption	Point A	HR-CTV	Point A	Target volume	HR-CTV	IR-CTV
Rectum						
ICRU (Gy ± SD)	64±10	69±13	72±6	73±4	71±13	56±4
D2 cm^3 (Gy ± SD)	67±11	64±6	74±6	74±4	66±6	59±6
Ratio $D2cm^3$/DICRU	1.08 (0.69–2.64)	0.92 (0.48–1.5)	1.04	1.01 (0.92–1.42)	0.93 (0.6–1.26)	1.04±0.08
Bladder						
ICRU (Gy ± SD)	93±27	75±16	67±7	75±4	73±19	60±9
D2 cm^3 (Gy ± SD)	110±24	83±9	79±15	84±4	84±14	68±7
Ratio $D2cm^3$/DICRU	1.39 (0.87–3.35)	1.38 (0.71–2.12)	1.34±0.24	1.04 (0.82–2.12)	1.14 (0.71–3.07)	1.13±0.12
+1 cm cranialy(Gy ± SD)	–	100±25	–	–	–	–
+1.5 cm cranialy (Gy ± SD)	–	–	–	–	92±74	–
+2 cm cranialy (Gy ± SD)	–	112±34	–	–	–	–
ALG (Gy ± SD)	–	–	–	–	–	63±8

Gy Gray, *SD* standard deviation, *n* number of patients, *EBRT* external beam radiotherapy, *BT* brachytherapy, *D* dose, *D2 cm³* maximal dose delivered to 2 cm^3, *HDR* high dose rate, *PDR* pulsed dose rate, *ICRU* International Commission for Radiation Units, *HR-CTV* high-risk clinical target volume, *IR-CTV* intermediate-risk clinical target volume.

culated dose delivered to the ICRU rectal point did not appear different from that measured in 2 cm^3 (mean difference of 21±344 cGy), while the ICRU point of the bladder did not seem reliable in predicting volumetric parameters of the bladder (difference of 680±543 cGy, p<0.001). The authors also observed that the dose to the ICRU bladder point was corresponding to the $D13cm^3$, whereas the dose delivered to the ICRU rectum point corresponded to the $D2.1cm^3$ of the rectum. Similar results were reported by other authors with ratios for $D2cm^3$/DICRU around 0.93–1.08 for rectum and 1.14–1.39 for bladder.

In our series, results were similar for the rectum, with a mean ratio of 1.04, but in this large cohort mean doses were significantly different, with an underestimation of the $D2cm^3$ by the DICRU (p<0.0001). Kirisits et al. [16] evaluated two complementary points to the ICRU bladder point in comparison with $D2cm^3$. They evaluated points located 1.5 cm cranially to the ICRU point and a second one, 0.5 cm further cranially, and not following the tandem. The estimated the average estimated dose to the ICRU bladder point in the series of 22 patients was 75±16 Gy. For the complementary points, it was 100 Gy±25 for the one at 1.5 cm and 112±34 Gy for the latter, whereas, the mean dose to the 2 cm^3 reported was 83±9 Gy. Those doses were higher than $D2cm^3$, overestimating it. Furthermore, these data also showed that, by choosing points more distant to the ICRU, the assessment became increasingly heterogeneous as showed by standard deviations. In comparison, the ALG point provided more homogeneous data.

Overall, the doses reported to the ICRU rectal and bladder points underestimate the dose to 2 cm^3 (**Fig. 6**). The ALG point proposed by Briot et al. [4] provides a dose significantly higher than that of the ICRU bladder point and, thus, closer to the dose to 2 cm^3. The purpose of following the uterine tandem to define its position was to obtain a point higher, but still in the bladder wall. Briot et al. [4] evaluated this point in a series of 15 patients in comparison to the ICRU point and the D3% of the bladder. Ratios D3%/ALG and D3%/ICRU were 1.05 (range 0.84–1.46) and 1.33 (range 0.6–2.2), respectively. Our study in a large cohort of patients confirms its correlation with 2 cm^3, which in the meantime has become the standard to report dose to OAR. However, ALG still underestimates $D2cm^3$. Furthermore, it shows a great variability among cases, as shown by the value of the R^2 coefficient, which indicates that it is not much more reliable than the ICRU point at the individual level, even if it seems to have a more homogeneous distribution.

The correlation between ICRU points with D2 cm^3 of the rectum or bladder depends on several factors. Regarding the ICRU bladder point, the calculated dose is obviously dependant on the position of the balloon within the bladder, presumed to be lying against the posterior wall of the bladder and not floating in the urine. Similarly, if the balloon is usually in a central position in the patient, this is not always the case with the applicator, which follows the anatomy of the pelvis and tumor. Another factor influencing this relationship is the use of optimization or interstitial brachytherapy, which can make dosimetry asymmetric to cover unilateral parametrial extension.

The interest in assessing the dose to OAR relates, mainly, to the ability to predict the risk of late side effects, so that it

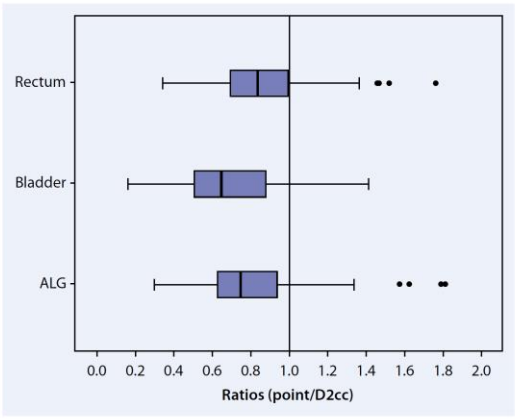


Fig. 6 ◀ Ratios between D2cm^3 and dose points for rectum and bladder

can be balanced with the probability of local control of the disease. The fact that the point doses underestimate the volumetric evaluations while the same dose limits are applied, suggests that these constraints based on 2D data may be too tight. Dosimetric assessments are as yet limited, and studies attempting to correlate the D2 cm^3 of organs at risk and morbidity are preliminary. First reports on correlations between dose–volume parameters and modification of the rectal mucosa were published by Koom et al. [20] who compared endoscopic and dosimetric data. In 2009, Georg et al. [21] showed that the location of ulcerations of the rectum corresponded to high doses in small volumes (0.1 cm^3). Based on a monocentric series, Georg et al. [22] studied late morbidity. They concluded that D2cm^3 and D1cm^3 of the rectum correlate with the occurrence of late effects [23]. For bladder, only a correlation between volumetric assessment and late effects for very high doses have been shown. Refining this data is a major issue and an objective of the prospective study EMBRACE, whose aim is to prospectively register the clinical and dosimetric data of 1000 patients treated with 3D MRI-guided brachytherapy [24].

Conclusion

The assessment of the AIG point dose has demonstrated its superiority to the ICRU bladder point in estimating the D2cm^3 and both values are statistically correlated. However, the AIG point and the ICRU bladder point are not sufficiently reliable to estimate the D2cm^3 at an individual level. Further investigations are needed to investigate a correlation between the AIG and late morbidity

Corresponding address

R. Mazeron, M.D.
Department of Radiation Oncology,
Gustave Roussy
114, rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex
France
renaud.mazeron@gustaveroussy.fr

Acknowledgments. We thank Laëtitia-Marie Petit (HUG, Geneva) for editing.

Compliance with ethical considerations

Conflict of interest. R. Mazeron, J. Gilmore, J. Champoudry, I. Dumas, J. Helou, P. Maroun, F. Martinetti, A. Gerbaulet, and C. Haie-Meder state that there are no conflicts of interest.

The accompanying manuscript does not include studies on humans or animals.

References

1. Schmid MP, Potter R, Brader P et al (2013) Feasibility of transrectal ultrasonography for assessment of cervical cancer. Strahlenther Onkol 189:123–128
2. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E et al (2005) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 74:235–245
3. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E et al (2006) 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. Radiother Oncol 78:67–77
4. Briot A, Crevoisier R de, Petrow P et al (2001) Dose–volume histogram analysis for tumor and critical organs in intracavitary brachytherapy of cervical cancer with the use of MRI. Radiother Oncol 60:pS3
5. Mazeron R, Gilmore J, Dumas I et al (2013) Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. Oncologist 18:415–422
6. Deshpande DD, Shrivastav SK, Pradhan AS et al (1997) Dosimetry of intracavitary applications in carcinoma of the cervix: rectal dose analysis. Radiother Oncol 42:163–166
7. Orton CG, Wolf-Rosenblum S (1986) Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12:37–44
8. Pourquier H, Delard R, Achille E et al (1987) A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic treatment of cancer of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 13:1025–1033
9. Sinistrero G, Sismondi P, Rumore A et al (1993) Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary. Radiother Oncol 26:203–211
10. Barillot I, Horiot JC, Maingon P et al (1994) Maximum and mean bladder dose defined from ultrasonography. Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. Radiother Oncol 30:231–238
11. Bergh F van den, Meertens H, Moonen L et al (1998) The use of a transverse CT image for the estimation of the dose given to the rectum in intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. Radiother Oncol 47:85–90
12. Levitchi M, Charra-Brunaud C, Quetin P et al (2012) Impact of dosimetric and clinical parameters on clinical side effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate intracavitary brachytherapy. Radiother Oncol 103:314–321
13. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E et al (2003) Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. Radiother Oncol 68:269–276
14. Inn Tan Y, Ai Choo B, Mun Laa K (2010) 2D to 3D evaluation of organs at risk doses in intracavitary brachtherapy for cervical cancer. J Contemp Brachytherapy 2:37–43
15. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J et al (2006) The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:624–630
16. Kirisits C, Potter R, Lang S et al (2005) Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:901–911
17. Vinod SK, Caldwell K, Lau A et al (2011) A comparison of ICRU point doses and volumetric doses of organs at risk (OARs) in brachytherapy for cervical cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 55:304–310

18. Yaparpalvi R, Mutyala S, Gorla GR et al (2008) Point vs. volumetric bladder and rectal doses in combined intracavitary-interstitial high-dose-rate brachytherapy: correlation and comparison with published Vienna applicator data. Brachytherapy 7:336–342
19. Pelloski CE, Palmer M, Chronowski GM et al (2005) Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 62:131–137
20. Koom WS, Sohn DK, Kim JY et al (2007) Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:1446–1454
21. Georg P, Kirisits C, Goldner G et al (2009) Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. Radiother Oncol 91:173–180
22. Georg P, Boni A, Ghabuous A et al (2013) Time course of late rectal- and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. Strahlenther Onkol 189:535–540
23. Georg P, Potter R, Georg D et al (2011) Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82:653–657
24. EMBRACE, an intErnational study on Mri-guided BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer. https://www.embracestudy.dk/About.aspx. Accessed 28 October 2013

II.4 Localisation de la zone la plus exposée de la vessie et proposition d'une méthode permettant de la repérer à partir des paramètres dosimétriques

II.4.1 Introduction

La dose calculée point ICRU de la vessie n'est pas représentative de la D2cm^3. Sa localisation dans la vessie est en revanche relativement fixe, puisqu'il est construit par rapport au ballonnet de la sonde vésicale, ce dernier devant être tiré vers le bas, en butée contre la partie inférieure de la vessie. A l'inverse la D2cm^3 est un paramètre représentatif de la dose délivrée à la vessie, mais ne donne aucun renseignement sur la localisation des points chauds au sein de l'organe. L'objectif du travail suivant était de localiser les zones les plus exposées de la vessie par rapport au point ICRU, et de rechercher une méthode simple pour localiser la zone la plus exposée (2cm^3) de la vessie.

II.4.2 Matériels et méthodes

L'approche méthodologique de la préparation du traitement est présentée dans la section II.1.

II.4.2.1 Indices dosimétriques des patientes de l'étude.

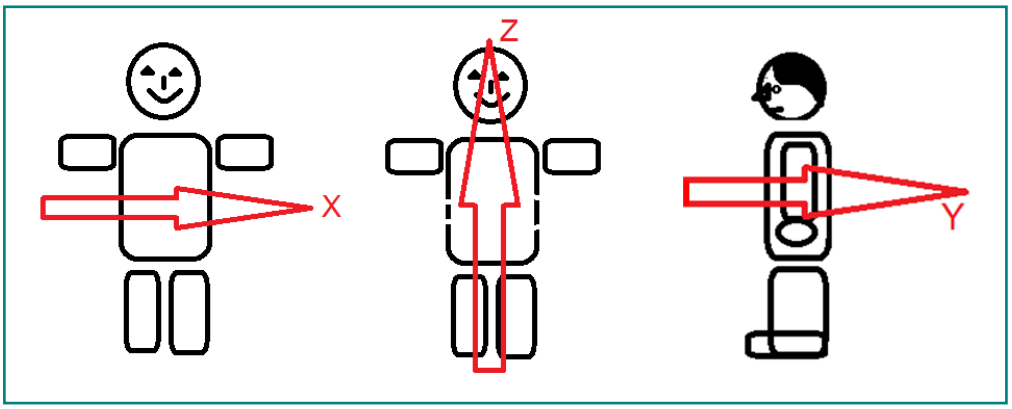
Soixante-dix patientes remplissaient les critères d'inclusion.

Une a été exclue en raison d'une mauvaise position du ballonnet de la vessie, non correctement tiré vers le bas au moment de l'acquisition de l'IRM, ce qui se traduisait par une position erronée du point de l'ICRU.

Les caractéristiques cliniques et dosimétriques des **69 patientes incluses** ont été évaluées et sont résumées dans le tableau-1 de l'article ci-après (Th3).

II.4.2.2 Localisation de la zone la plus exposée de la vessie (D2cm3)

Localisation de la région D2cm^3 (section « *Methodes and materials* », Th3)



La zone la plus exposée de la vessie a été localisée en utilisant le système de coordonnées DICoM (Digital Imaging and Communications in Medicine) de l'IRM réalisée applicateur en place

Méthodologie de localisation de la région correspondant à la D2cm^3

Conversion de la D2cm^3, obtenue après optimisation en EqD2.

L'iso-surface EqD2 est générée et convertie en structure.

Opération Booléenne

Intersection entre la structure EqD2 et la vessie → ***Structure correspondant à la zone la plus exposée de la vessie***

Les coordonnées DICOM sont réinitialisées sur le barycentre de cette dernière structure (x = 0, y = 0, z = 0).

Les coordonnées des points **ICRU** et **ALG** transformées dans ce dernier système de coordonnées ont été relevées.

Les coordonnées de la **D2cm^3** ont été recalculées par rapport au point **ICRU**, devenu la nouvelle référence et centre du système.

II.4.2.3 Analyses statistiques

Un test de corrélation de Pearson a été utilisé pour évaluer la corrélation entre le rapport **D2cm^3 / DICRU** et la coordonnée longitudinale de la **région** la plus exposée de la vessie (**D2cm^3**).

Dans un premier temps, l'hypothèse selon laquelle un ratio > 1 indiquerait que la D2cm^3 se situerait au-dessus du point ICRU a été testée

Dans un second temps, la valeur optimale du rapport D2cm^3 / DICRU en termes de sensibilité et de spécificité a été identifiée par analyse ROC.

Définitions

Sensibilité : Probabilité que le test soit positif alors que la maladie est présente.

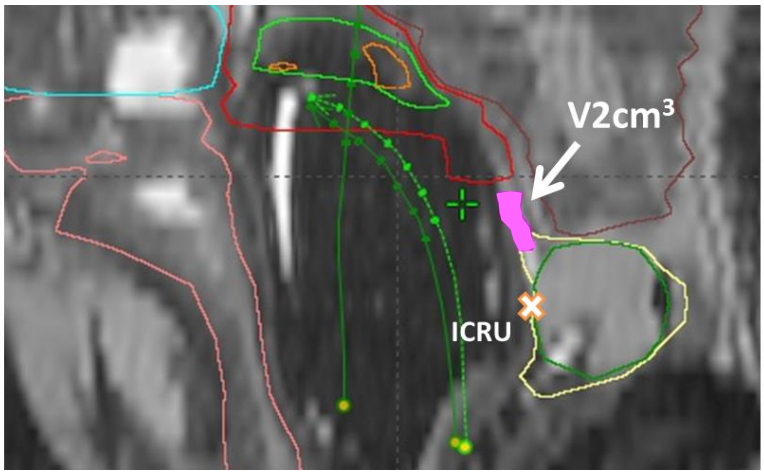
Ici, probabilité que le ratio soit supérieur à une valeur donnée alors que la D2cm^3 est bien située au-dessus du point ICRU.

Sensibilité : Probabilité que le test soit négatif alors que la maladie est absente.

Ici, probabilité que le ratio soit inférieur à une valeur donnée alors que la D2cm^3 est bien située en-dessous du point ICRU.

II.4.3 Résultats

Position longitudinale (axe cranio-caudal)



Ci-contre : cas représentatif de la série (cf position moyenne)

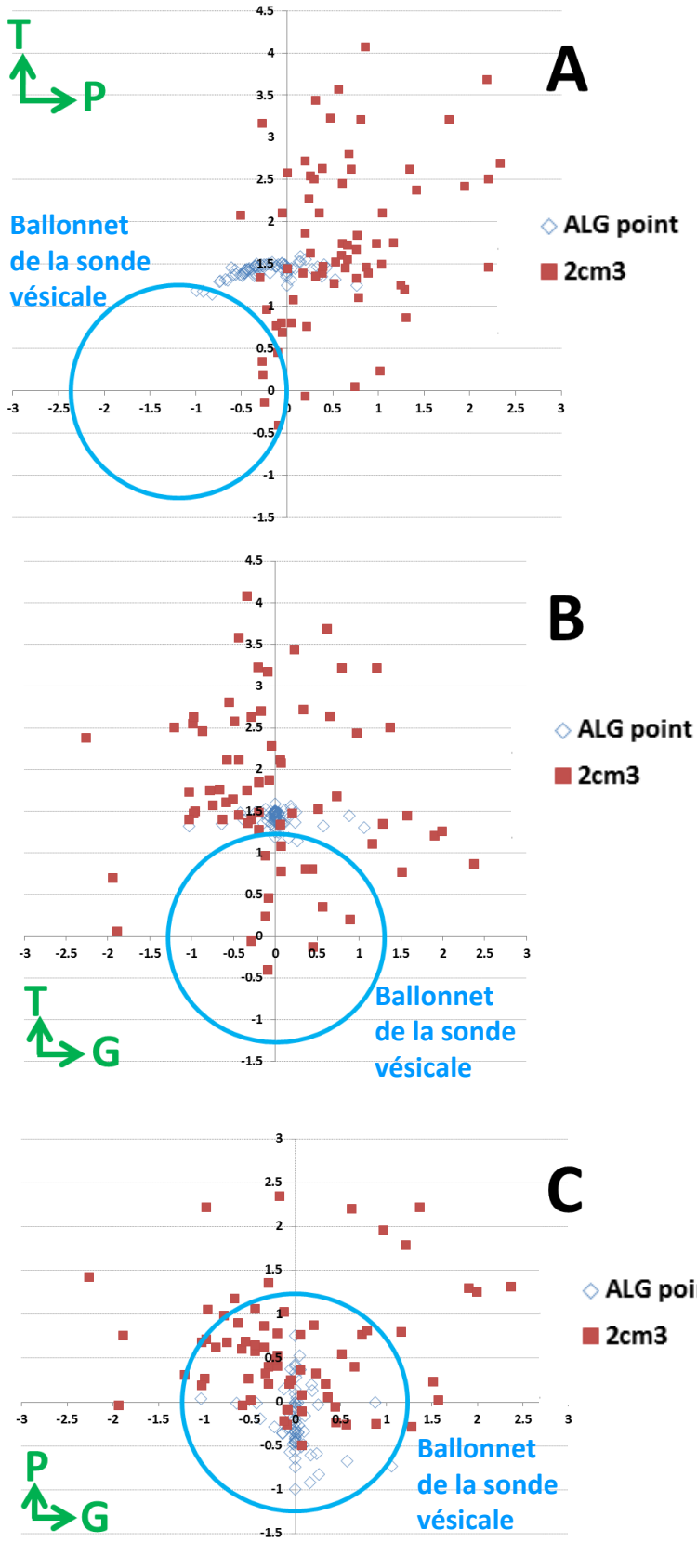
La coordonnée DICoM longitudinale de la zone **D2cm³** est > à celle du point de l'**ICRU** dans **95.7%** des cas :

- d'au moins **1 cm** : **78,3%** des cas,
- de **2 cm** et plus : **37,7%**
- de **3 cm** et plus : **11,6%**.

Sa position **maximale** était **4,07 cm** au-dessus du point **ICRU**.

Sa position **moyenne** était : **z** = **1.73** cm ± 0,98, **y** = **0,59** cm ± 0,65 et **x = -0,02** ± 0,89 cm.

Distribution spatiale du barycentre de la D2cm^3 par rapport au point ICRU de la vessie



- La **D2cm3** était localisée en *postérieur* du point **ICRU** (**81%** des cas)
- Le point **ALG**, était quant à lui localisé en *antérieur* du point **ICRU** (**74%** des cas).

Patientes ayant un envahissement vaginal initial (n=20):

Trois patientes sur 20 avaient une **2cm^3** localisé en-dessous du niveau du point de l'ICRU (15%)

Patientes sans envahissement vaginale initial :

Aucune des patientes n'avait une **2cm3** au-dessous du niveau du point de **l'CRU** (**p = 0,0217**).

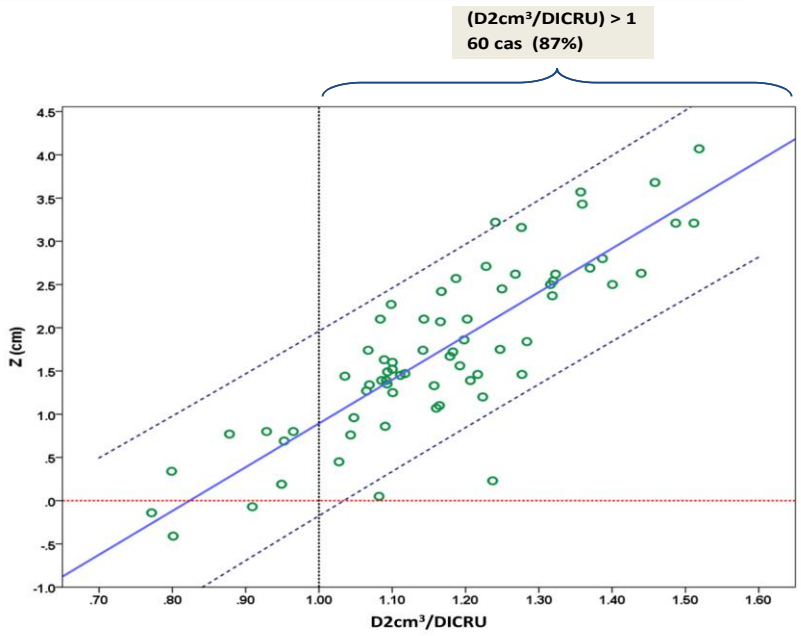
En cas ***d'infiltration vaginale***, la position de la **D2cm^3** était en moyenne 6,02 mm inférieure à celle des patientes **sans infiltration vaginale** (**1,253** ± 0,950 vs **1,854** ± 1,054, **p = 0,03**).

Légende

A : vue latérale, B : frontale, C : du dessus

T : tête, G : gauche, P : postérieur

Rapport D2cm^3 / DICRU



Dans 60 cas (87%) la **D2cm^3** était plus élevée que la **DICRU**.

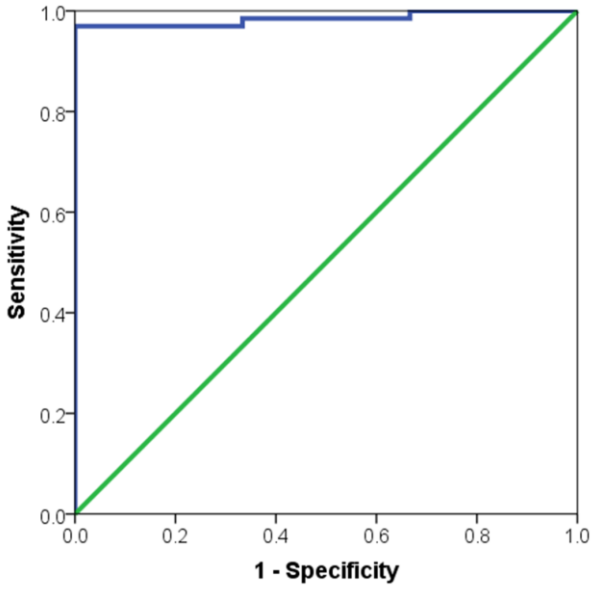
- Rapport moyen (**D2cm^3/DICRU**) : **1,165** +/- 0,164.

Corrélation de (**D2cm3/DICRU**) avec la coordonnée longitudinale **Z** de la D2cm^3 (R^2 = 0,716, p <10-6).

Z (2cm^3) = **5,0607** x (**D2cm^3 / DICRU**) **- 4,1671**

Sensibilité et spécificité de l'hypothèse :

« (D2cm^3 / DICRU) >1 → la D2cm^3 est située au-dessus du point ICRU ».



Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives seraient : 95,2%, 100%, 100%, et 66,8%.

L'aire sous la courbe ROC était de 0,985.

Les meilleures valeurs de sensibilité / spécificité ont été obtenues pour un rapport de 0,9188 (97% et 100% respectivement).

II.4.4 Conclusion

La position des $2cm^3$ les plus exposés de la vessie se situe au-dessus du point ICRU dans une majorité de cas. Le ratio $D2cm^3$/DICRU est un paramètre simple et précis pour évaluer la position de cette zone. Sa localisation dans la vessie pouvant influencer la morbidité urinaire induite par le traitement, localiser la zone la plus exposée de la vessie pourrait être intéressant.

ELSEVIER

CrossMark

BRACHYTHERAPY

Brachytherapy 14 (2015) 300–307

D2cm^3/DICRU ratio as a surrogate of bladder hotspots localizations during image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Assessment and implications in late urinary morbidity analysis

Renaud Mazeron[1,2,*], Isabelle Dumas[3], Eleonor Rivin[1], Valentine Martin[1], Wassila Benhabib-Boukhelif[1], Anne Tailleur[1], Alain Guemnie-Tafo[3], Florent Martinetti[3], Cyrus Chargari[1], Dimitri Lefkopoulos[2,3], Christine Haie-Meder[1]

[1]*Department of Radiation Therapy, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France*
[2]*Department of Molecular Radiotherapy—UMR1030, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France*
[3]*Department of Medical Physics, Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Villejuif, France*

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the efficiency and potential implications of the lowest dose evaluated in the maximally exposed 2cm^3 of the bladder/dose evaluated at the International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU) bladder point (D2cm^3/DICRU) ratio as surrogate to locate the D2cm^3 in patients treated with MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer.

METHODS AND MATERIALS: The D2cm^3 area of the bladder was located in 69 patients, using the Digital Imaging and Communications in Medicine coordinates of its barycenter, with respect to the ICRU bladder point. The D2cm^3/DICRU ratio was correlated with the longitudinal coordinate of the D2cm^3. Afterward, the ratio was used in a retrospective cohort of 216 patients to evaluate its impact in dose–effect analyses for late urinary incontinence.

RESULTS: The mean position of the D2cm^3 was 1.73 ± 0.98 cm cranially, 0.59 ± 0.65 cm backwardly, and 0.02 ± 0.89 cm to the right of the ICRU point. It was located above the ICRU point in 95.7% of the patients. Its position was lower in patients with vaginal involvement at diagnosis ($p = 0.03$). The D2cm^3/DICRU ratio was correlated with the position of the D2cm^3 ($R^2 = 0.716$, $p < 10^{-6}$). In speculating that a ratio greater than one would predict a D2cm^3 located above the ICRU point, the sensibility, specificity, positive, and negative predictive values were 95.2%, 100%, 100%, and 66.8%, respectively. Among the retrospective cohort, 85 patients had a ratio lower than 1.1, reflecting a D2cm^3 located in the lower bladder. In these patients, analyses showed significant dose relationship with Grade 2–4 incontinence ($p = 0.017$), whereas no correlation was demonstrated in the remaining patients.

CONCLUSIONS: The D2cm^3/DICRU ratio is a relevant surrogate to estimate the localization of the D2cm^3. Significant dose–effect correlations for incontinence were established in patients with low values for this ratio. © 2015 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Image-guided adaptive brachytherapy; Cervical cancer; D2cm^3; ICRU point; Urinary incontinence; Bladder

Introduction

For years, the International Commission for Radiation Units and Measurements (ICRU) point of the bladder has been used to report the dose delivered to the bladder, although it was neither known to represent the maximal dose delivered in the bladder (1–5) nor to be correlated with late urinary morbidity (6–9). Its main advantage was to be easily reconstructed on orthogonal X-rays, being therefore reproducible. With the recent technological advances, which allow image-guided adaptive brachytherapy, the lowest dose evaluated in the maximally exposed 2cm^3 of the bladder (D2cm^3) became the standard parameter to report the dose delivered to the bladder (10). However, no studies have yet confirmed its correlation with late urinary morbidity, and no evidence-based dose constraints have been defined at its level. In this field,

Received 25 August 2014; received in revised form 14 October 2014; accepted 22 October 2014.

The authors declare no conflict of interest.

* Corresponding author. GustaveRoussy Cancer Campus Grand Paris, 114, rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France. Tel.: +33-1-4211-4566; fax: +33-1-4211-5208.

E-mail address: renaud.mazeron@gustaveroussy.fr (R. Mazeron).

1538-4721/$ - see front matter © 2015 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2014.10.005

prospective studies such as EMBRACE (an intErnational study on MRI-guided BRachytherapy in locally Advanced CErvical cancer, https://www.embracestudy.dk/) are awaited to propose new benchmarks. However, the $D2cm^3$, which reports on the high doses delivered to the bladder, provides no information on the spatial distribution of these hotspots. It seems crucial to be able to precise its localization to correlate this dosimetric parameter with specific morbidity items. In opposition, the ICRU, despite its pitfalls, provides information on a determined area of the bladder, provided that the bladder balloon is properly pulled down at the time of image acquisition, which is required by definition. Locating the $D2cm^3$ in a brachytherapy plan is laborious, but feasible, although, there is no consensus on how to report it. However, in large series, this task seems difficult to achieve, and using a surrogate to locate the bladder hotspots could be of great help to establish dose–effects correlation.

It has been hypothesized that close values of $D2cm^3$ and the dose evaluated at the ICRU bladder point (DICRU) are in favor of a vicinity of the two studied areas, whereas high $D2cm^3$ in regard to the DICRU would indicate a localization of the $D2cm^3$ in the bladder cupola. Therefore, the ratio between the $D2cm^3$ and the DICRU has been proposed as a surrogate to evaluate the localization of the $D2cm^3$ area. The aims of this study were to analyze the spatial distribution of the most exposed $2cm^3$ of the bladder to check the veracity of this statement and report its potential implication in dose–effect analyses of late urinary morbidity.

Methods and materials

Patient selection

Patients treated for locally advanced cervical cancer with a combination of external beam radiotherapy (EBRT) followed by uterovaginal brachytherapy with curative intent were preselected. Those who had single-fraction intracavitary brachytherapy, with their plan available on BrachyVision 8.9 platform (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), were retained for this study.

Treatment

All patients were treated with pelvic EBRT or extended field radiotherapy, depending on the staging, and most of them received concomitant chemotherapy. The EBRT was delivered using high-energy photons (18 or 20 MeV), with standard fractionation: 45 Gy in 25 fractions, one fraction per day, five fractions per week. The EBRT was followed by MRI-guided uterovaginal brachytherapy. Implants were performed under general anesthesia. A personalized vaginal mold was used in all patients. Details on this applicator and application techniques are available in previous publications (11–13). All patients were treated with pulsed-dose-rate brachytherapy, empty bladder, both at the time of image acquisition and during treatment.

Dosimetry

After implantation, a pelvic MRI was acquired. Dummy source catheters filled in with a mixture of water and povidone iodine were inserted into the three tubes of the applicator to accurately visualize the tip (end position of the sources), and facilitate an accurate reconstruction of the applicator. Sequence fast spin-echo T2-weighted axial, coronal, and sagittal images were acquired without contrast enhancement, with a thickness of 3 mm without gap and a matrix size of 256×224. The images were then transferred to BrachyVision for delineation of high- and intermediate-risk clinical target volumes (HR- and IR-CTV, respectively) and organs at risk (OARs; rectum, sigmoid, and bladder), following the recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie—European Society of Radiation Oncology (14). The ICRU bladder and rectal points were constructed according to the recommendations of the ICRU (Report 38) and points A. An additional bladder point, so-called ALG (for Alain Gerbaulet who proposed its definition), located 1.5 cm above the ICRU bladder point, in the plane of the tandem, was also defined (15).

The active dwell positions were determined based on the delineated target volumes and on the clinical findings. After applying a standard prescription of 15-Gy normalized to points A, the optimization was done manually on BrachyVision by adapting the dwell times. The planning aims were to deliver at least 60 Gy to 90% of the IR-CTV and a minimum of 85 Gy to 90% of the HR-CTV in 2-Gy equivalent (EQD_2), summing brachytherapy and EBRT doses, and applying the linear–quadratic model with an α/β ratio of 10 Gy, and a repair half-time of 1.5 h for both radiation techniques. Applied dose constraints to OARs were a minimal dose of 75 Gy to the maximally exposed $2cm^3$ of the rectum ($D2cm^3$), and 85 Gy to the $D2cm^3$ of the bladder in EQD2, with an α/β ratio of 3 Gy. By analogy with the rectum, we limited the $D2cm^3$ of the sigmoid colon to 75 Gy. At the end of the dosimetry, the prescription was adapted to respect a maximum dose rate of less than 0.6 Gy per pulse (hour) to OARs. Consequently, the total physical dose of 15 Gy prescribed to the $D_{90\%}$ of the IR-CTV was fractionated into 30–60 pulses. The treatment delivery began the day of the insertion with hourly pulses and was continuous.

Localization of the $D2cm^3$ bladder area

As recently proposed by Kim *et al.* (16), the most exposed bladder area was located using the Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) coordinates system of the MRI. First, the $D2cm^3$ of the bladder were converted into EQD2 (see previous section). Returning to the planning process, the corresponding isodose was generated into a structure. By a Boolean operation, the intersection between this isodose structure and the bladder was transformed into a

new structure corresponding to the maximally exposed area of the bladder. The DICOM coordinates of the MRI were resettled on the barycenter of this last structure (x = 0, y = 0, and z = 0), where "x" is the direction is from the right to the left, "z" the direction from feet to head, and "y" the direction from anterior to posterior. The coordinates of the ICRU and ALG points were then noted. Afterward, the coordinates of the D2cm^3 were recalculated according to the ICRU point, which became the new reference and the center of the system. The coordinates of the ALG point were used for quality assurance, to check the plausibility of the recorded ICRU point coordinates.

Validation of the concept

A series of patients treated with EBRT followed by image-guided adaptive brachytherapy following the Groupe Européen de Curiethérapie—European Society of Radiation Oncology recommendations was retrospectively reviewed. After completion of the treatment, they were followed every 3–4 months during 3 years, then every 6 months during 2 years, and thereafter annually. For the purpose of the study, late urinary incontinence, defined according to the common toxicity criteria 3.0 was analyzed. Owing to the retrospective nature of the study, only events scores 2–4 were considered. In case of multiple events in a patient, the highest grade was retained for analyses.

Statistics

A Pearson correlation test was used to evaluate the correlation between the D2cm^3/DICRU ratio and the D2cm^3 area localization. The optimal value of the ratio in terms of sensitivity and specificity was identified by receiver operating characteristic analysis. Means and proportions were compared using a two-sided Fisher test. The Probit model was used to analyze dose–effect relationships. All analysis were performed using SPSS 20.0 (An IBM Company, Armonk, NY).

Results

Patients

A total of 70 patients fulfilled the inclusion criteria. One was excluded owing to an improper position of the bladder balloon, not correctly pulled down at the time of image acquisition. This translated into a false position of the ICRU point and an incorrect evaluation of the 2cm^3 area in regard to its position. The characteristics of the 69 included patients are summarized in Table 1.

Localization of the D2cm^3 areas

With respect to their DICOM coordinates, the maximally exposed area appeared higher than the ICRU point in 95.7% of the patients. It was above the ICRU point by at least 1 cm in 78.3%, 2 cm in 37.7%, and 3 cm in 11.6%. Its maximal position was +4.07 cm. Its mean position was $z = 1.73 \pm 0.98$ cm, $y = 0.59 \pm 0.65$ cm, and $x = -0.02 \pm 0.89$ cm. The spatial distribution of the barycenter of the maximally exposed bladder areas is showed in Fig. 1. In 81% of the cases, the 2cm^3 area was behind the ICRU point in contrast to the ALG point, which was anterior to the ICRU point in 74% of the plans.

Table 1
Clinical and dosimetric characteristics of the 69 included patients

Age (y), mean (min–max)	50.2 (27.0–79.9)
Stage, *n* (%)	
IB	17 (2.5)
IIA	6 (8.7)
IIB	35 (50.7)
IIIA	1 (1.4)
IIIB	8 (11.6)
IVA	2 (2.9)
Vaginal invasion, *n* (%)	20 (28.6)
Dosimetric parameters	
HR-CTV D_{100} (Gy)	65.3 ± 6.6
HR-CTV D_{90} (Gy)	83.9 ± 9.7
HR-CTV volume (cc)	24.2 ± 11.4
IR-CTV D_{100} (Gy)	57.1 ± 6.4
IR-CTV D_{90} (Gy)	68.0 ± 5.0
Right point A (Gy)	65.3 ± 4.5
Left point A (Gy)	64.8 ± 5.2
DICRU bladder (Gy)	61.2 ± 12.3
DALG (Gy)	63.4 ± 13.5
D0.1cm^3 bladder (Gy)	88.9 ± 19.9
D2cm^3 bladder (Gy)	69.8 ± 7.9
DICRU rectum (Gy)	56.4 ± 6.3
D0.1cm^3 rectum (Gy)	67.8 ± 11.0
D2cm^3 rectum (Gy)	59.4 ± 6.2
D0.1cm^3 sigmoid colon (Gy)	72.3 ± 17.4
D2cm^3 sigmoid colon (Gy)	59.9 ± 5.5
TRAK (cGy/m^2)	1.74 ± 0.22

HR = high risk; CTV = clinical target volume; DICRU = dose evaluated at the ICRU bladder point; DALG = dose evaluated at the ALG point; TRAK = total reference air kerma.

Among the patients with initial vaginal invasion, 3 patients of the a20 had a most exposed 2cm^3 area below the level of the ICRU point, whereas none of the patients without vaginal involvement had a 2cm^3 below this level ($p = 0.0217$). In case of the vaginal involvement, the position of the 2cm^3 was 6.02 mm lower than that of the patients without vaginal involvement (1.253 ± 0.950 vs. 1.854 ± 1.054, $p = 0.03$).

D2cm^3/DICRU ratio

In 60 cases (87%), the D2cm^3 was higher than the DICRU, leading to a D2cm^3/DICRU ratio higher than one. In the remaining 13%, the D2cm^3/DICRU ratio was lower than one. The mean ratio between both values was 1.165 ± 0.164. This ratio was well correlated with the longitudinal coordinate of the 2cm^3 area (Fig. 2). The R^2 coefficient was 0.716, $p < 10^{-6}$. The equation linking both values was:

$$Z(2\text{cm}^3) = (5.0607 \times \text{D2cm}^3/\text{DICRU}) - 4.1671$$

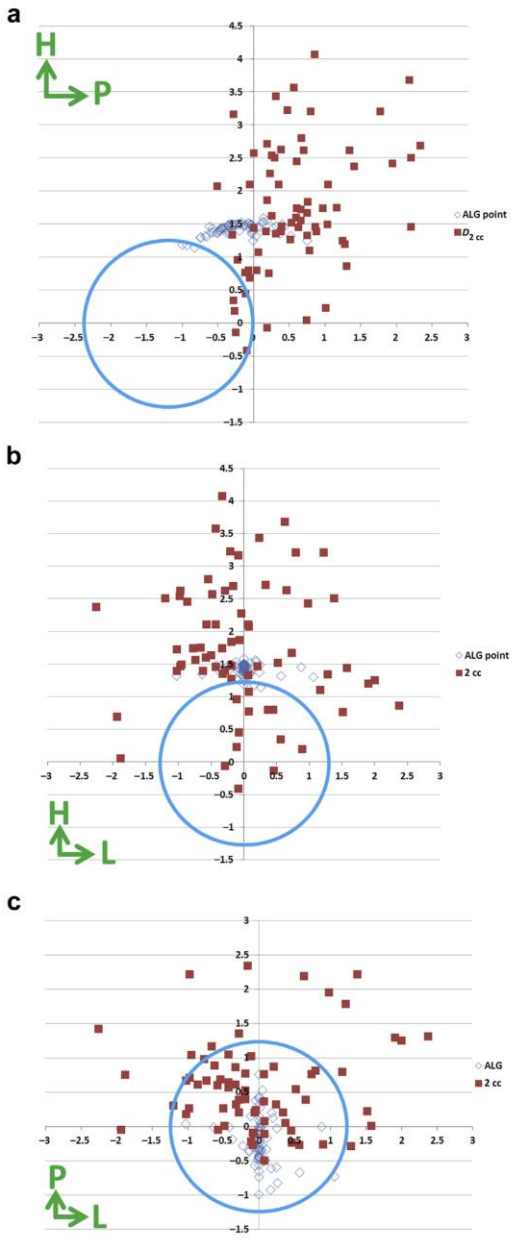


Fig. 1. Spatial distribution of the barycenters of the most exposed 2cm^3 areas of the bladder and ALG points (a: lateral view, b: frontal view, c: view from above). Origin: International Commission for Radiation Units and Measurements point (z = 0, y = 0, x = 0), blue circle: projection of the bladder balloon filled with 7 cc of fluids (diameter estimated assuming that the balloon is a perfect sphere). A = anterior; P = posterior; L = left; R = right; H = head; F = feet. (For interpretation of references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

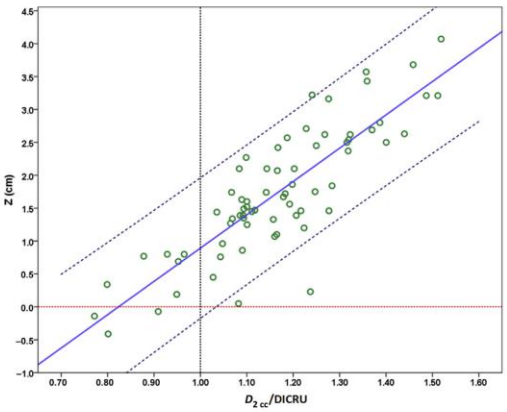


Fig. 2. Correlation between the longitudinal coordinate of the maximally exposed 2cm^3 of the bladder according to the International Commission for Radiation Units and Measurements point and the ratio D2cm^3/DICRU. D2cm^3 = lowest dose evaluated in the maximally exposed 2cm^3 of the bladder; DICRU = dose evaluated at the ICRU bladder point.

In speculating that a ratio higher than one would predict that the most exposed 2cm^3 is located above the ICRU point, and according to the previous findings, the sensibility, specificity, positive, and negative predictive values would be 95.2%, 100%, 100%, and 66.8%, respectively. The receiver operating characteristic analysis is showed in Fig. 3. The area under the curve was 0.985. The best sensibility/specificity values were obtained for a ratio = 0.9188 (97% and 100%, respectively).

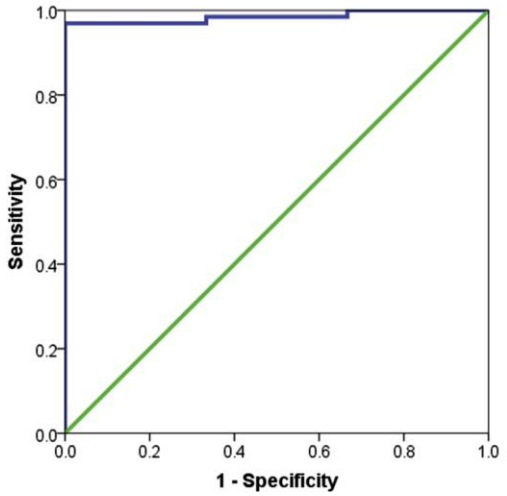


Fig. 3. Receiver operating characteristic analyses estimating the best ratio between the lowest dose evaluated in the maximally exposed 2cm^3 of the bladder and the dose evaluated at the ICRU point as a surrogate for the z position of the D2cm^3 of the bladder according to the DICRU.

Validation of the ratio concept in a retrospective cohort of patients

From the database of the department, 225 patients treated with chemoradiation and image-guided brachytherapy were identified. Among them, 7 patients treated for Stage IVA lesions with invasion of the bladder were excluded, as well as 2 patients for whom the DICRU had not be reported as the bladder balloon was improperly positioned. After a median followup of 39.1 months, 17 Grade 2 and 1 Grade 3 events were reported. No reports of incontinence had been recorded for these patients before treatment. Patients were sorted according to their $D2cm^3$/DICRU ratio, using the cut-off of 1.1. Mean $D2cm^3$ was not different among the two groups (68.8 ± 7.7 Gy and 68.3 ± 11.2 Gy, respectively). In the subgroup of patients with a ratio higher than 1.1 ($n = 131$, 11 events, 8.4%), no dose–effect relationship between the $D2cm^3$ and the occurrence of incontinence was established ($p = 0.193$). In the group of patients for whom the $D2cm^3$ was close to bladder neck (ratio <1.1, $n = 85$, 7 events, 8.2%), a significant correlation between the $D2cm^3$ and incontinence was shown (Fig. 4, $p = 0.017$). According to this model, a dose of 75 Gy corresponds with a probability of 10.5% of Grade 2–3 occurrence. The current threshold of 85–90 Gy exposes to a risk of 31.5–43.5% of Grade 2–3 incontinence when the $D2cm^3$ is close to the bladder neck (Table 2).

Table 2
Probability of Grade 2–4 late urinary incontinence according to dose levels in patients with low $D2cm^3$/DICRU

		95% Confidence interval	
Probability (%)	$D2cm^3$ (Gy)	Lower bound	Upper bound
1	56.3	−41.3	65.1
5	66.9	30.7	73.4
10	72.5	60.9	85.9
20	79.4	72.9	125.7
30	84.3	76.8	159.2
40	88.5	79.5	188.3
50	92.4	81.9	215.8
60	96.4	84.2	243.2
70	100.6	86.6	272.8
80	105.5	89.4	307.3
90	112.3	93.2	355.3
95	118.0	96.3	395.0
99	128.5	102.1	469.4

Discussion

The $D2cm^3$/DICRU ratio is a remarkable surrogate to estimate the localization of the most exposed $2cm^3$ of the bladder. This evaluation requires no additional data beyond the parameters that are usually reported in image-guided brachytherapy. This information could be used to correlate some clinical events such as incontinence, urethral stenosis, or fistulas with the $D2cm^3$. Close $D2cm^3$ and DICRU values indicate that the hotspots are close to or below the ICRU point. In contrary, a high $D2cm^3$ in regard to the DICRU indicates that the hotspots are located cranially from the ICRU point. Based on these two parameters, it is therefore possible to predict the position of the $D2cm^3$ in large series when treatment plans are not available, or to avoid the laborious process of localizing of the hotspots in a high number of patients.

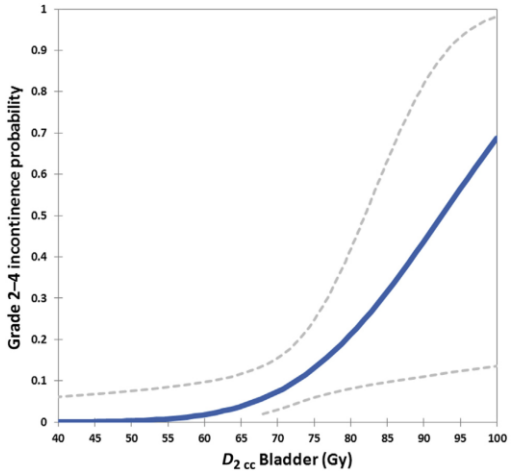


Fig. 4. Relationships between maximally exposed $2cm^3$ of the bladder ($D2cm^3$) and late urinary incontinence in patients with low $D2cm^3$/dose evaluated at the International Commission for Radiation Units and Measurements bladder point ratio.

The analyses also show that hotspots are located in the dome of the bladder in most patients, and the $D2cm^3$ provides little information on the doses delivered in the bladder neck. This raises the question of evaluating the probability of occurrence of some events in connection with the function of the lower bladder with a volumetric parameter reflecting the dose delivered in another part of the bladder. By this reasoning, one might think that symptoms such as incontinence or urethral stricture could better be predicted by using the DICRU, which is not reporting on the maximal delivered doses, but *a fortiori*, giving information on the dose distribution in the lower part of the bladder. So far, no publication has been able to confirm such a statement. Montana and Fowler (17), who published one of the rare articles reporting a positive dose–response relationship between the DICRU and late urinary morbidity, focused their analyses on cystitis, whereas most of the authors included all toxicities in their series. Previously, Orton and Wolf-Rosenblum (18) concluded to a similar correlation in a series of 33 patients treated with Radium in the 1960s, which experienced radiation-induced symptoms, and compared it with a selection of uninjured controls. In this report, the events were not specified, and the authors failed to show a correlation between dose and the severity of events.

The first reports on image-guided adaptive brachytherapy are promising in terms of local control rates (13, 19–22).

Clear dose–response relationships have been reported for local control (23, 24), whereas, so far, little evidence has been provided regarding the dose constraints for the bladder, for which a threshold of 85–90 Gy (EQD2) is usually admitted, based on the two-dimensional experience. In their last update, Georg *et al.* (25) concluded to a correlation between Grade ≥2 side effects and dose ($D2cm^3$, $D1cm^3$, or $D0.1cm^3$). According to their findings, delivering 70 Gy (EQD2) to the $D2cm^3$ would lead to 5% probability of Grade 2–4 event occurrence, 101 Gy to 10%, and 134 Gy to 20%. It is important to note that the 95% confidence intervals are wide (0–95, 29–137, and 110–371, respectively), although urinary events were more frequent than rectal side effects. One reason could be that the authors compiled all urinary toxicities, namely cystitis, hematuria, dysuria, and incontinence to correlate with the $D2cm^3$. In our retrospective cohort, patients were sorted according to their $D2cm^3$/DICRU ratio. Although neither the mean $D2cm^3$ nor the incidence of incontinence were different among both groups, a significant relationship could be established between the $D2cm^3$ and late urinary incontinence in the group of patients with hotspots located in the lower part of the bladder. According to this model, the current threshold of 85–90 Gy applied to the bladder $D2cm^3$, independently of its localization, corresponds to a rate of 30–40% of Grade 2–3 incontinence when located in the lower part of the bladder. Considering that Grade 2 incontinence significantly impacts daily quality of life with the requirement of using pads, this rate appears substantial. To limit this risk to 10%, the model suggests decreasing the dose constraint to 75 Gy in this area.

Treatment planning software offers the possibility of locating the $D2cm^3$ area, although not automatically. Kim *et al.* (16), who studied the location of the $D2cm^3$ of the bladder in 31 patients, concluded that its mean location was 1.6 cm above the cervix host and 1.6 cm anteriorly. It is difficult to compare these findings with ours as the reference is different. However, the authors pointed out in their publication that the $D2cm^3$ was higher than the ICRU point in most of the cases. Another main difference between the two reports is optimization, which was not applied in the study by Kim *et al.* (16). In our series, all the plans were manually optimized, with, in all cases, an increase of the dwell times of the source positions located in the cervix (HR-CTV) to reach the planning aims. The expected effect is a displacement of the $D2cm^3$ above the vaginal catheters, at the level of the cervix.

It would be, in theory, crucial to link the topography of the event to the dose distribution, such as a fistula with hotspots matching in the same area of the bladder. These kinds of correlations have never been reported for the bladder, although at least two teams investigated gastrointestinal morbidity. In both cases, the authors confronted endoscopic findings with the dosimetric parameters. The first study was published by Koom *et al.* (26) in 2007. The endoscopic findings were scored according to the terminology proposed by the Medical University of Vienna. Five items (congestive mucosa, telangiectasia, ulceration, stricture, and necrosis) were scored using a six-grade scale (from 0 to 5). The occurrences of events were then correlated with dosimetric parameters. They reported significantly higher doses in patients with endoscopic rectal lesions with a score of 2 or higher (ICRU = 71 vs. 66 Gy, $D0.1cm^3 = 93$ vs. 85 Gy, $D1cm^3 = 80$ vs. 73 Gy, and $D2cm^3 = 75$ vs. 69 Gy). In a recent update of their series, they reported a significant correlation between the $D5cm^3$ and modifications of the mucosa scored 3 or higher and late radiation induced toxicity Grade ≥2, according to the Radiation Therapy Oncology Group criteria (27). Georg *et al.* (28) published a similar work, using the same scale for evaluating the endoscopic findings. Compared with the previous work, they matched the localizations of the mucosal lesions identified during the endoscopic examination with the most exposed areas defined on the MRI used for the planning. They showed that a correlation between the $D2cm^3$ and rectal lesions scored 3 or higher, either in symptomatic or asymptomatic patients (72 ± 6 Gy vs. 62 ± 7 Gy, $p < 0.001$, and 72 ± 6 Gy vs. 63 ± 8 Gy, $p < 0.001$, respectively).

Our study presents some limitations. First of all, the barycenter of the most exposed area was used, which may not be always representative of the position of the maximally exposed area, although it is easy to determine. Fig. 5 shows two different examples. For Patient A, the maximally exposed $2cm^3$ of the bladder had a shape of diadem, which could not be described by reporting the coordinates of one point, which is moreover outside the volume. In Patient B, the barycenter is inside the volume, which is composed by a main part with several small fragments next to it. Observing $2cm^3$ split in several parts is not uncommon. In this situation, the barycenters are located in between the different parts of the $2cm^3$. However, in their study, Kim *et al.* (16) reported that the $D2cm^3$ areas of the bladder and of the rectum was usually a single fragment (median number of fragment for the bladder: 1). In this study, patients were treated with an empty bladder, which is usual for pulsed-dose-rate brachytherapy. As the treatment takes 30–60 h, without interruptions, it is the easiest method to ensure reproducible bladder repletion throughout the treatment. High-dose-rate brachytherapy offers the possibility to control the bladder repletion by filing the bladder before each fraction with a determined volume of water. The effect of this procedure has been described. It is deemed to increase the highest doses delivered to the bladder while decreasing the dose delivered to the small bowel by separating it from the radioactive sources, with a minor impact on the position of the implant. Yamashita *et al.* (29) observed an increase of the $D2cm^3$ while filling the bladder with progressive increasing volumes of water. Meanwhile, they reported lower doses for larger volumes ($D_{50\%}$ and $V_{25\%}$), with no impact on the dose delivered to the rectum or the sigmoid colon. Ju *et al.* (30) in a recent report on 10 patients observed a vertical displacement toward the head of the barycenter of the bladder of 1.09 cm

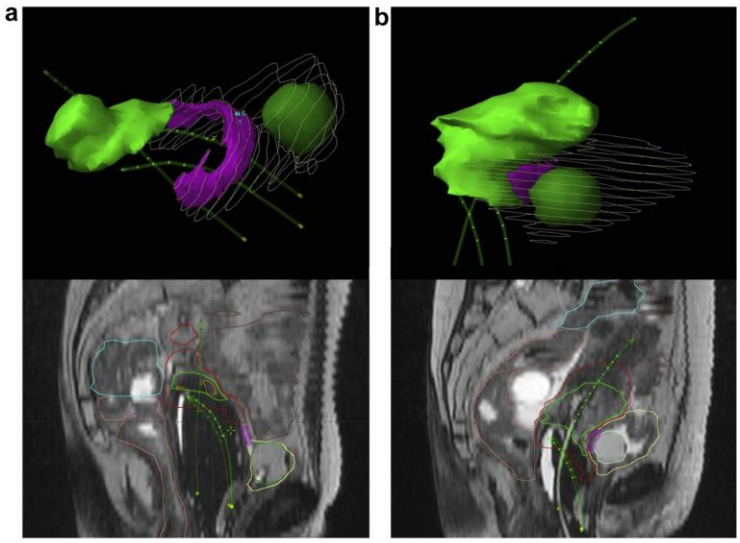


Fig. 5. Three-dimensional reconstruction and lateral view (MRI, T2) of the maximally exposed area of the bladder. (a) Representative patients of the series (coordinates of the maximally exposed $2cm^3$ of the bladder close to the average of the series). (b)Patient with vaginal involvement at diagnosis. High-risk clinical target volume (CTV) in light green, intermediate-risk CTV in red, sigmoid colon in blue, rectum in beige, small bowel in dark brown, bladder balloon in dark green, bladder in yellow contours, maximally exposed $2cm^3$ in pink, green arrows are catheters with points, white arrows are activated dwell positions: $2cm^3$ on the T2-enhanced MRI (For interpretation of references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

in average after filling in the bladder, "as much as possible"(367 cc in average). This resulted in a displacement of 0.34 cm of the barycenter of the small bowel in the same direction. These changes increased the dose delivered to the $D2cm^3$ of the bladder from 4.38 to 5.31 Gy ($p = 0.007$), and 4.32 to 3.23 Gy ($p = 0.005$) in Point A–based plans, whereas no differences were reported when adapting the dwell times to the new OARs topography (3.12 vs. 3.18 Gy and 2.74 vs. 2.33 Gy, respectively). Finally, the impact of interstitial brachytherapy, which intuitively should bring the $2cm^3$ area toward the needles, has not been studied. It must also be underlined that in all attempts to report the dose delivered to organs, or to locate a specific area, it is assumed that the studied area remains unchanged in shape, position, and topography between image acquisition and treatment and during the treatment delivery itself. This assumption is certainly not true, and the most exposed area of the bladder probably changes in position and shape during treatment and between fractions. Simplifying the hotspots as a stable area allows the analysis of a dose–effect correlation, but is only an approximation.

Conclusion

The $D2cm^3$/DICRU ratio is a relevant surrogate to estimate the localization of the most exposed area of the bladder. However, these maximal hotspots are, in most cases, located in the dome of the bladder and the $D2cm^3$ and provide limited information on the doses delivered in the bladder neck. Based on the value of the ratio, dose–effect relationships between the $D2cm^3$ and the late urinary incontinence have been established in patients with $D2cm^3$ located toward the bladder neck. According to the model reported, the current dose constraint of 85 Gy delivered at the level of the bladder balloon lead to significant rates of incontinence.

References

[1] Barillot I, Horiot JC, Maingon P, *et al*. Maximum and mean bladder dose defined from ultrasonography. Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. *Radiother Oncol* 1994;30:231–238.

[2] Hunter RD, Wong F, Moore C, *et al*. Bladder base dosage in patients undergoing intracavitary therapy. *Radiother Oncol* 1986;7:189–197.

[3] Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, *et al*. Dosimetry of intracavitary placements for uterine and cervical carcinoma: Results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques. *Radiother Oncol* 1992;24:137–146.

[4] Kuipers T, Visser AG. Technical aspects of bladder dosimetry in intracavitary irradiation of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 1986;7:7–12.

[5] Tan LT, Warren J, Freestone G, *et al*. Bladder dose estimation during intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix using a single line source system. *Br J Radiol* 1996;69:953–962.

[6] Cunningham DE, Stryker JA, Velkley DE, *et al*. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal, and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:653–660.

[7] Pourquier H, Delard R, Achille E, *et al*. A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic

treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:1025–1033.
[8] Sinistrero G, Sismondi P, Rumore A, *et al*. Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary. *Radiother Oncol* 1993;26:203–211.
[9] Stryker JA, Bartholomew M, Velkley DE, *et al*. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1988;29:1–11.
[10] Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, *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. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77.
[11] Magné N, Chargari C, SanFilippo N, *et al*. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy* 2010;9:274–277.
[12] Maroun P, Rivin E, Dumas I, *et al*. Locally advanced cervical cancer in renal transplant patients: A dilemma between control and toxicity. *Brachytherapy* 2014;13:88–93.
[13] Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, *et al*. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: A strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2013; 18:415–422.
[14] Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, *et al*. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–245.
[15] Mazeron R, Gilmore J, Champoudry J, *et al*. Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 2014;190:41–47.
[16] Kim RY, Dragovic AF, Whitley AC, *et al*. Image-guided brachytherapy for cervical cancer: Analysis of D2 cc hot spot in three-dimensional and anatomic factors affecting D2 cc hot spot in organs at risk. *Brachytherapy* 2014;13:203–209.
[17] Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: Analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:95–100.
[18] Orton CG, Wolf-Rosenblum S. Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:37–44.
[19] Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, *et al*. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: Results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103:305–313.
[20] Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, *et al*. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: A single institution experience. *Radiother Oncol* 2013;107:69–74.
[21] Petit A, Floquet A, Lasbareilles O, *et al*. Pulsed-dose-rate brachytherapy for uterine cervix carcinoma: 10 years of experience with 226 patients at a single institution. *Brachytherapy* 2013;12:542–549.
[22] Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, *et al*. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100: 116–123.
[23] Boyrie S, Charra-Brunaud C, Harter V, *et al*. Impact of dosimetric parameters on local control for patients treated with three-dimensional pulsed dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Brachytherapy* 2014;13:326–331.
[24] Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, *et al*. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009;93:311–315.
[25] Georg P, Potter R, Georg D, *et al*. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:653–657.
[26] Koom WS, Sohn DK, Kim JY, *et al*. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: Preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 1446–1454.
[27] Kim TH, Kim JY, Sohn DK, *et al*. A prospective observational study with dose volume parameters predicting rectosigmoidoscopic findings and late rectosigmoid bleeding in patients with uterine cervical cancer treated by definitive radiotherapy. *Radiat Oncol* 2013; 8:28.
[28] Georg P, Kirisits C, Goldner G, *et al*. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:173–180.
[29] Yamashita H, Nakagawa K, Okuma K, *et al*. Correlation between bladder volume and irradiated dose of small bowel in CT-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:302–308.
[30] Ju SG, Huh SJ, Shin JS, *et al*. Different effects of bladder distention on point A-based and 3D-conformal intracavitary brachytherapy planning for cervical cancer. *J Radiat Res* 2013;54:349–356.

CHAPITRE III - EVALUATION DES MOUVEMENTS INTRA-FRACTIONNELS DES ORGANES DANS LA CURIETHERAPIE GUIDEE PAR L'IMAGE ET LEURS IMPACTS DOSIMETRIQUES

L'objectif de ce chapitre était de développer des approches de gestion des mouvements des organes des patientes atteintes d'un cancer du col d'utérus traitées par curiethérapie guidée par l'image.

III.1 Introduction

Les D2cm^3 rapportées sont des doses prescrites en se basant sur l'imagerie réalisée applicateur en place. L'un des avantages majeurs de la curiethérapie est la relation étroite entre l'applicateur et les tissus cibles. Il est ainsi admis que les sources suivent les mouvements de la cible et qu'il n'est pas nécessaire d'appliquer des marges pour prendre en compte les mouvements du col dans le bassin entre l'imagerie et le début du traitement ou pendant la délivrance de la curiethérapie. En revanche les organes à risque situés autour de l'implant peuvent se mouvoir ou changer de forme, influençant la dose délivrée. Dans le travail suivant, l'impact de ces mouvements sur la dose effectivement délivrée a été étudié.

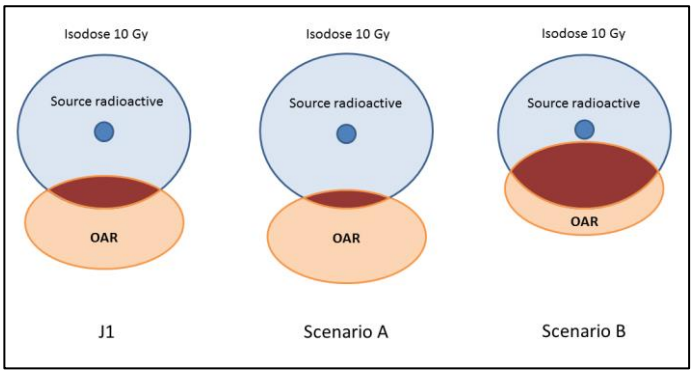
III.2 Matériels et méthodes

Les méthodes utilisées pour cette étude pour mener la dosimétrie sont celles résumées dans la section II.1. Pour l'évaluation des mouvements intra-fraction, une méthodologie spécifique a été développée, présentée ci-dessous. Les différentes méthodes rapportées dans la littérature pour quantifier les mouvements des organes pendant la radiothérapie externe ne sont pas pertinentes pour l'étude des mouvements per-curiethérapie. Dans la majorité des cas, un système de coordonnées axiales a été utilisé, principalement fondé sur des marqueurs osseux ou l'utilisation de repères implantés dans les tissus [44, 119-122]. Cependant, au cours de curiethérapie, les mouvements des organes doivent être étudiés par rapport à la position des sources. En effet, les sources radioactives se meuvent au sein du pelvis tout comme les organes et c'est la distance les séparant qui impacte principalement la dose délivrée.

III.2.1 Méthodologie de l'évaluation des mouvements des organes

Suivi de l'évolution du volume d'intersection entre l'isodose 10 Gy et l'organe étudié
(Section « *Methods and materials* », Th 4)

Le mouvement de chaque OAR a été évalué en fonction de la variation de sa distance par rapport aux sources radioactives.



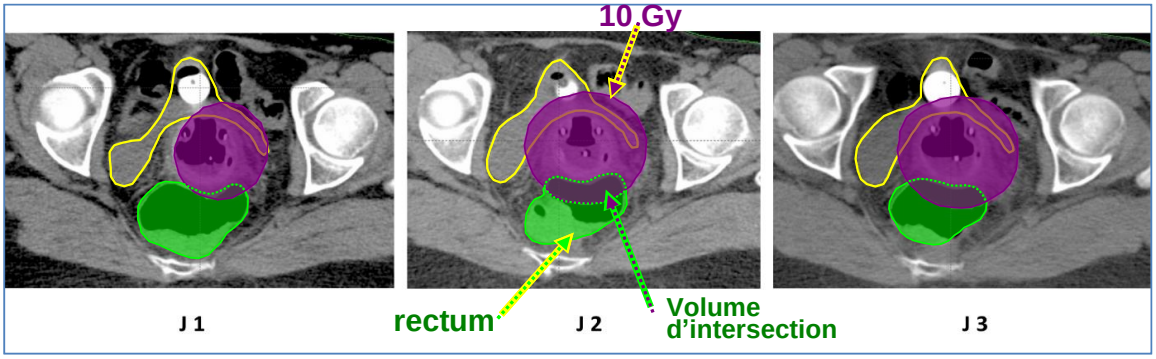
Choix d'une isodose pour générer une structure restant inchangée en **forme** et en **volume** pendant l'ensemble du traitement.

Choix de l'isodose

Suffisamment **large** pour entrecouper les trois organes à risque étudiés (rectum, vessie, et sigmoïde).

Suffisamment **limitée** pour éviter d'englober l'ensemble de l'OAR étudié.

L'isodose 10 Gy (dose physique) est apparue comme le meilleur compromis.



III.2.2 Comparaison des plans

IRM : Dosimétrie en prévision du traitement

En prévision de l'étude : Réalisation d'une TDM à J1 (jour de l'implantation), puis à J2 et J3, pendant la délivrance du traitement : Report de la dosimétrie de l'IRM dans les TDM

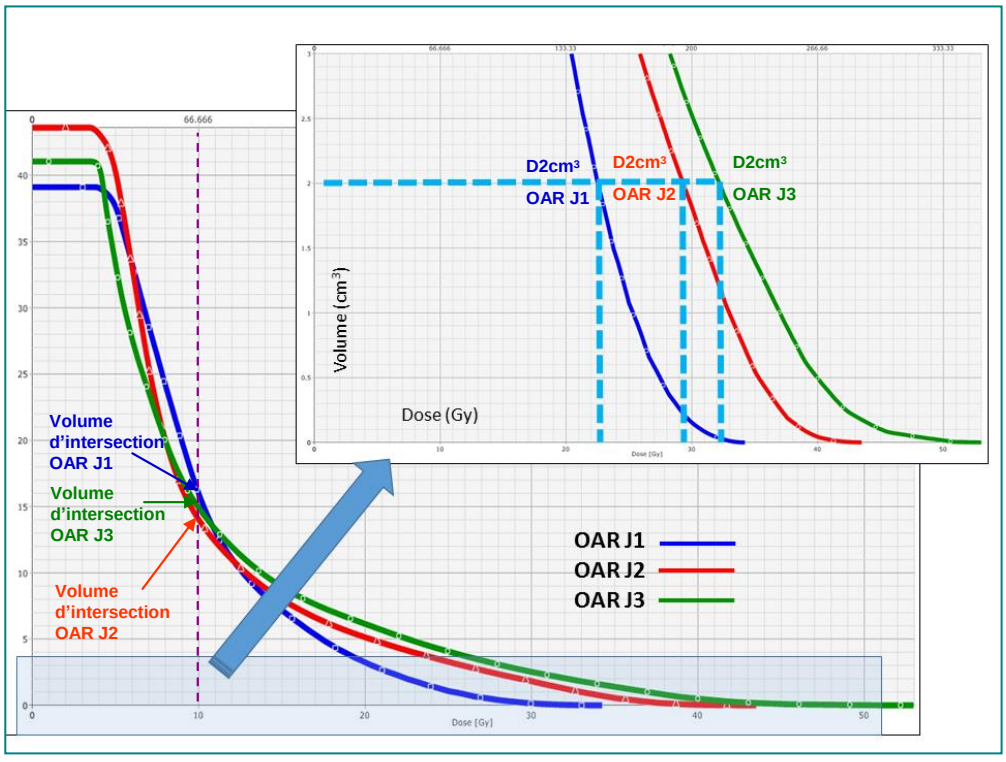
Afin de prendre en compte toute **déformation du vecteur utérin (semi-flexible)**.

Reconstruction des **cathéters** après numérisation sur chaque scanner J1, J2 et J3.

Le **rectum**, la **vessie**, et le **sigmoïde** ont été délinéés sur chaque scanner J1, J2 et J3.

Les **positions** et **temps d'arrêt** de la source déterminés sur la dosimétrie guidée par l'IRM étaient reportés dans les **dosimétries** basées sur les scanners acquis à J1, J2, et J3.

Calcul des volumes d'intersection isodose 10 Gy et OARs J1 – J2 – J3



Dans cette évaluation, il a été assumé que :

Chaque scanner était représentatif des positions et topographies des organes à risque pendant un **tiers du traitement**

La TDM acquise quelques minutes avant le début du traitement était représentative de la situation pour le premier tiers du traitement

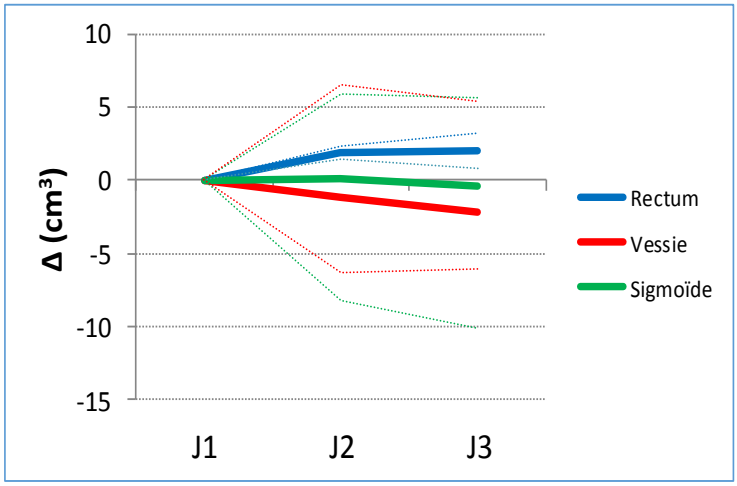
III.3 Résultats

III.3.1 Mouvements des organes à risque

Dans la section « Results – OAR movement », de l'article correspondant (Th4) présenté à la suite, les mouvements individuels pour le rectum, vessie et sigmoïde de chaque patient sont présentés dans la figure-2.

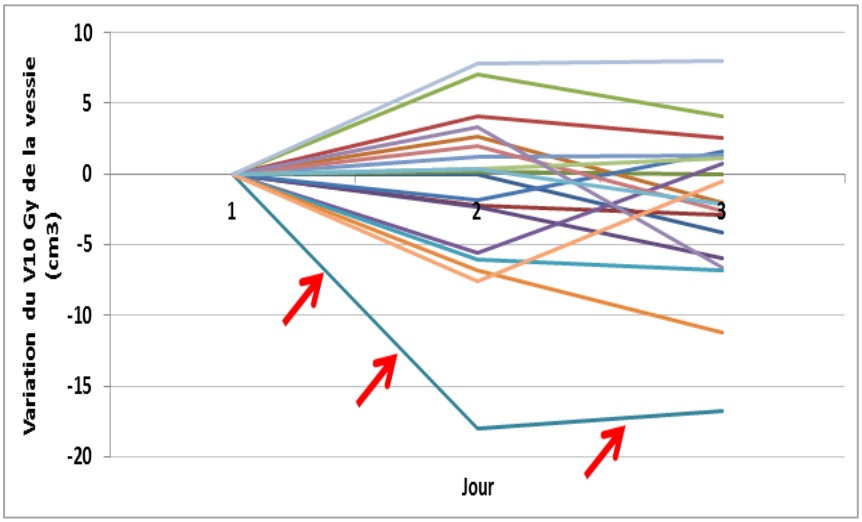
Nous présentons ici les variations moyennes pour toutes les patientes aux jours J1, J2 et J3.

Variation de l'intersection entre la 10 Gy et le OAR

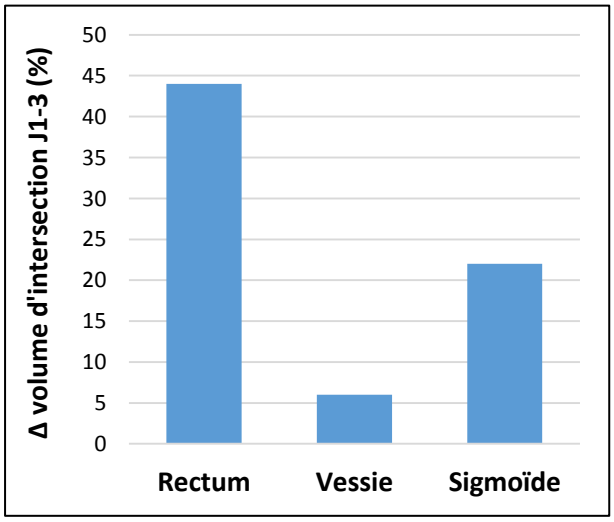


La variation descendante de la moyenne des intersections pour la vessie est principalement due aux variations d'une patiente largement supérieures à celles des 18 autres. Cela a impacté l'évolution de la moyenne de l'ensemble de la cohorte qui serait relativement « plate » sinon : -0.19 à J1 et -1.4 à J2, après exclusion de ce cas extrême

La seule variation notable est celle du rectum.



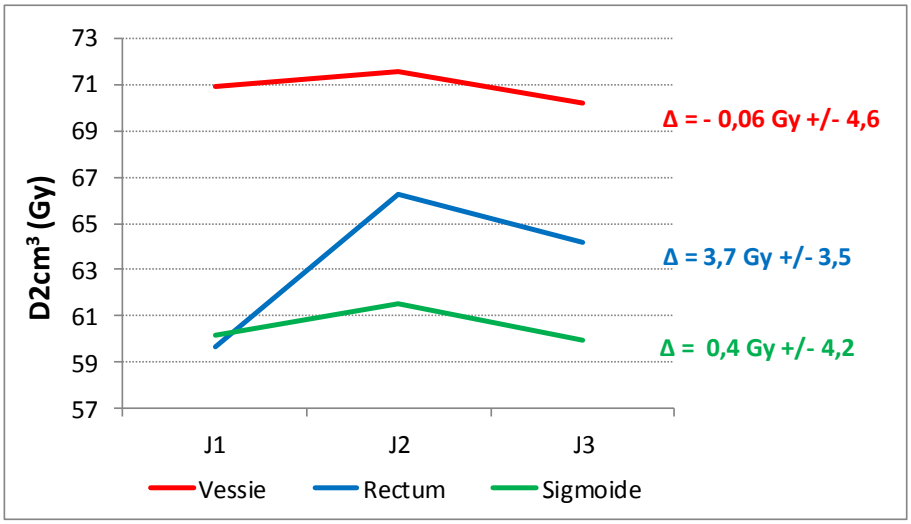
Variations individuelles de l'intersection pour la vessie. Flèches rouges : variations extrêmes d'un cas

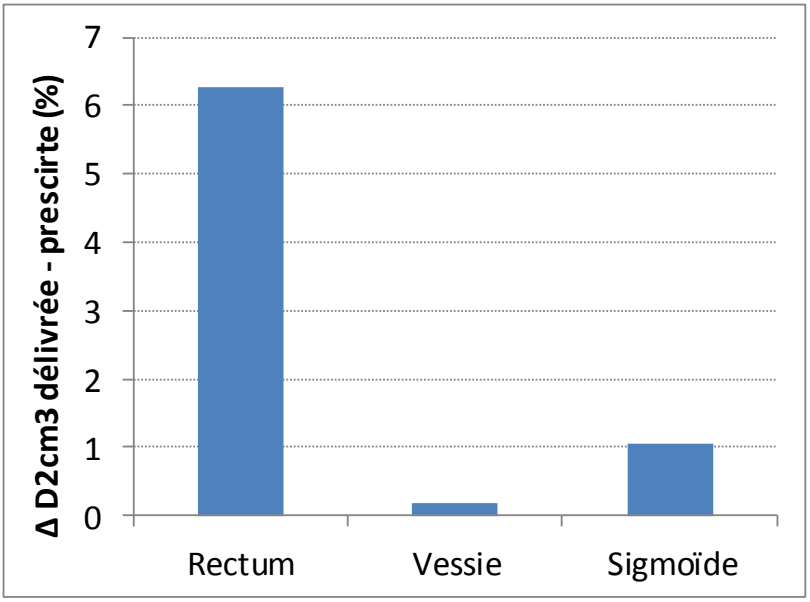


La variation en % du volume du sigmoïde inclus dans l'isodose 10 Gy doit être interprétée au regard des faibles valeurs de volume absolu (cm^3), engendrant des variations en % importantes.

III.3.2 Impact dosimétrique

Variation de la D2cm^3





Δ représente la différence entre la **dose délivrée** ((DJ1+DJ2+DJ3)/3) et la **dose prescrite** (DJ1).

La variation de la D2cm^3 est faible pour la vessie et le sigmoïde et plus importante pour le rectum.

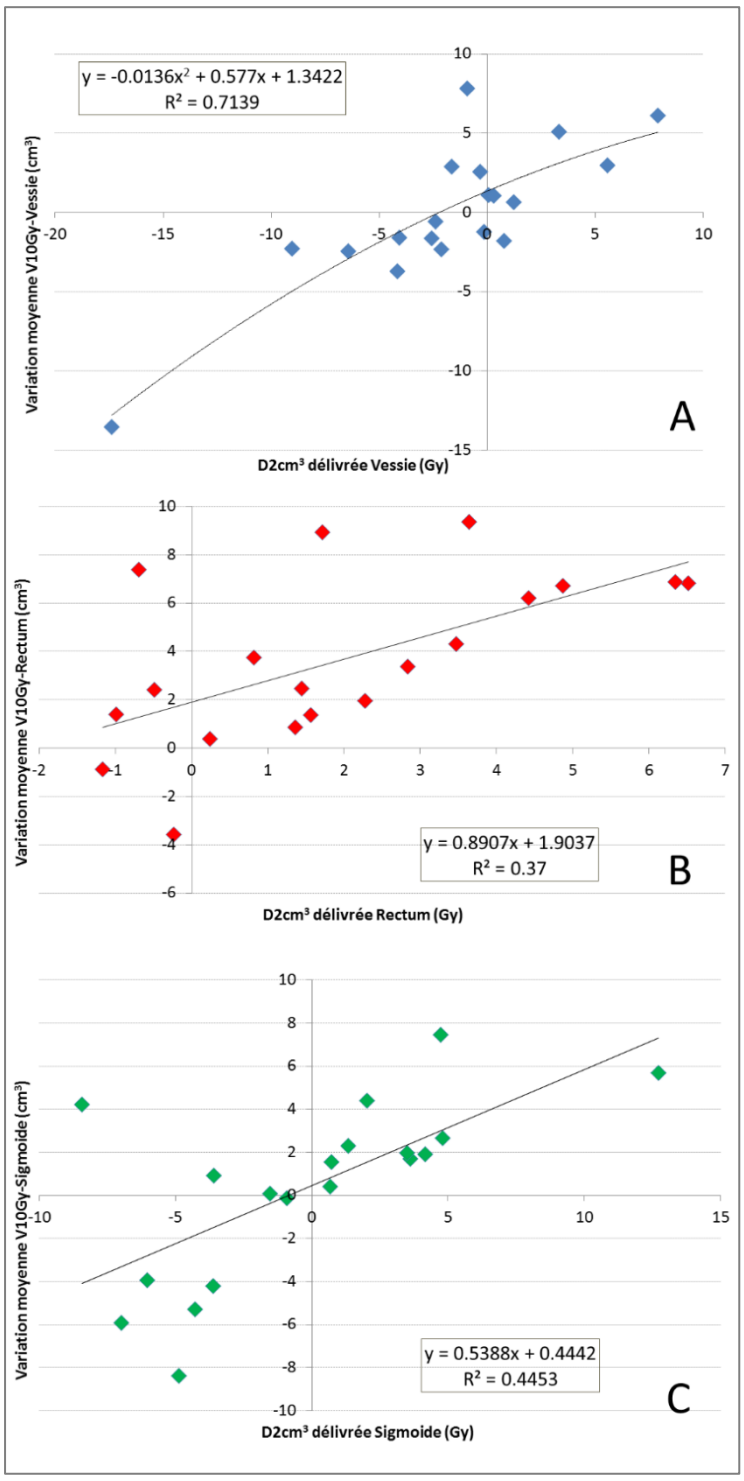
Une augmentation de la dose délivrée par rapport à la dose planifiée a été observée dans 89.5% des cas, avec une moyenne de 3.7 Gy, jusqu'à 9.4 Gy.

Les variations individuelles délivrées par patiente sont présentées dans la figures-4 de l'article Th4.

Les doses délivrées pour chaque organe ne dépassaient les contraintes de dose appliquées à J1 que dans 3 situations : vessie 1 fois et rectum 2 fois.

III.3.3 Corrélation entre la variation du volume d'intersection entre V10Gy et la D2cm^3 des organes

Variation du volume d'intersection entre V10Gy et la D2cm^3 des organes



Les analyses de Pearson ont montré une corrélation significative entre la variation du volume d'intersection (V10Gy) et variation de la D2cm3 des organes pendant la délivrance du traitement :

Vessie : p=0.0001, R^2 = 0.714

Rectum : p=0.006, R^2 = 0,370

Sigmoïde : p=0.002, R^2 = 0,445

III.4 Discussion

Les résultats présentés précédemment montrent que les variations systématiques des doses délivrées à la **vessie** et le **sigmoïde** sont limitées ; celles du **rectum** sont plus importantes.

Ces résultats sont consistants avec le protocole de préparation des patientes.

Vessie

Les patientes sont traitées avec la vessie vide ; cela assurant la reproductibilité de la réplétion vésicale.

Sigmoïde

Le sigmoïde est un organe en mouvement et ses variations ne sont pas prédictibles. Les doses délivrées sont finalement proches des doses planifiées sur l'ensemble de la cohorte.

Rectum

Les mouvements du rectum sont plus importants, et plus systématisés (augmentation dans 17 cas / 19

Les patientes avaient des lavements la veille et quelques heures avant l'insertion de l'applicateur, dans le but d'obtenir une vacuité rectale). Il est possible que le rectum se remplisse progressivement pendant le traitement, augmentant ainsi la dose délivrée pour une majorité de patientes.

III.5 Conclusion

Il n'a pas été observé de variation systématique de la dose délivrée par rapport à la dose prescrite pour le colon sigmoïde et la vessie. En revanche, la dose délivrée au rectum est augmentée d'un ordre de 6% (radiothérapie et curiethérapie), dans une majorité de cas. Cette différence, de 3.48 Gy en moyenne (min : 0,4 Gy, max : 9,4 Gy), pourrait influencer d'éventuelles corrélations dose-effet, et expliquer des effets secondaires inattendus. Etant donné le caractère quasi-systématique de cette augmentation, une attention particulière est requise lorsque la $D2cm^3$ du rectum planifiée est proche de la contrainte de dose.

ELSEVIER

CrossMark

BRACHYTHERAPY

Brachytherapy 14 (2015) 260–266

Intrafractional organs movement in three-dimensional image-guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: Assessment and dosimetric impact

Renaud Mazeron[1,2,*], Jérôme Champoudry[3], Jennifer Gilmore[1], Isabelle Dumas[3], Jennifer Goulart[1], Anne-Sophie Oberlander[1], Eleonor Rivin del Campo[1], Ibrahima Diallo[2,4], Dimitri Lefkopoulos[2,3], Christine Haie-Meder[1]

[1]*Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France*
[2]*Laboratory of Molecular Radiotherapy, UMR1030, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France*
[3]*Department of Medical Physics, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France*
[4]*Radiation Epidemiology Group - INSERM U1018, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France*

ABSTRACT

PURPOSE: To prospectively evaluate the intrafractional movements of organs at risk (OARs) and their dosimetric impact during the delivery of pulsed-dose-rate brachytherapy in cervical cancer.
PATIENTS AND METHODS: An MRI on Day 1 was used for treatment planning in 19 patients. CT scans were acquired at Days 1, 2, and 3 with delineation of the OARs. The MRI plan was transferred to each CT. The intersection volume between the 10 Gy isodose and the OARs were monitored, reflecting movement. Lower dose evaluated in the maximally exposed 0.1 cm^3 of an organ and lower dose evaluated in the maximally exposed 2 cm^3 of an organ (D_{2cm3}) were evaluated on each CT and compared. Results were averaged considering that each CT reflected one-third of the treatment course to evaluate the delivered dose.
RESULTS: No major movements of the sigmoid and bladder were observed, whereas the rectum got significantly closer to the implant at Day 2. The consequence was an increase of 6% ± 5.3 (3.7 Gy, α/β = 3 Gy) of the delivered D_{2cm3} from the planned dose, in contrast to 0.2% ± 6.1 for the bladder and 1.1% ± 6.4 for the sigmoid. The increase of the D_{2cm3} of the rectum was reported in 17 patients, ranging from 0.4 to 9.4 Gy, leading to a 10.5% overcoming of the dose constraint (75 Gy). Similar tendencies were reported for lower dose evaluated in the maximally exposed 0.1 cm^3 of an organ.
CONCLUSIONS: A significant systematic variation was observed for the rectum (+3.7 Gy). As significant random variations were observed, caution should be exercised when the planned D_{2cm3} is close to the dose constraints. © 2015 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Cervical cancer; Organs at risk; Movements; Image-guided adaptive brachytherapy; Uncertainty

Introduction

Internal organ motion remains an important issue in radiotherapy, particularly in the treatment of locally advanced cervical cancer where the cervix and the uterus are known to have large amplitude movements (1). With brachytherapy, a cornerstone of the treatment of cervical cancers (2, 3), the movements of the target are considered to be negligible, as the implant is fixed to the cervix and follows its movements. However, the organs at risk (OARs) are moving around the implant, and because of their close vicinity to the target volume, and thus to the sources, the dose evaluated at their level has a strong influence on the treatment planning process. The optimization of the plan is based on an accurate evaluation of their position. Therefore, motion between the planning process and treatment

Received 19 September 2014; received in revised form 10 November 2014; accepted 19 November 2014.
Conflict of interest: None to report.
* Corresponding author. Department of Radiation Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France. Tel.: +33-1-42114566; fax: +33-1-42115208.
E-mail address: renaud.mazeron@gustaveroussy.fr (R. Mazeron).

1538-4721/$ - see front matter © 2015 American Brachytherapy Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2014.11.014

delivery, and during the treatment itself, may have a major impact on the accuracy of the dosimetry. Most of the studies led in brachytherapy focused on the dosimetric consequences of interfractional organ movements between image acquisition and the treatment delivery, either for one application (intraapplication) or between the image acquisition and a second application (interapplication) (4). The purpose of this study was to evaluate the intrafractional movements of the rectum, bladder, and sigmoid colon during pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy, by using the implant itself as a reference and to report their dosimetric implications.

Methods and materials

A prospective cohort of 19 patients with locally advanced cervical cancer (staged 1B2 to IVA according to the Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique classification) and treated with curative intent was included. The study was approved by the institutional ethics committee, and all patients gave their written consent. They had previously undergone pelvic chemoradiation delivering 45 Gy in 25 fractions with a three-dimensional conformal technique. Brachytherapy consisted of PDR intracavitary MRI-guided adaptive brachytherapy. For the purposes of the study, three CT scans were performed: one before the treatment delivery and after the postimplantation MRI (Day 1), and two during the treatment delivery (Days 2 and 3).

Brachytherapy procedure

A personalized vaginal mold was used in all patients. The procedure has been reported in detail elsewhere (5). Briefly, for each patient, a customized vaginal mold was created from a vaginal impression, containing one intrauterine and two vaginal catheters (6). The day before and a few hours prior the implantation, a rectal enema was performed. A residua-free diet was introduced at admission and continued throughout the treatment delivery. The bladder was systematically catheterized during the implantation and left on free drainage during the treatment and during image acquisition. Patients were treated continuously with hourly pulses. Once the insertion was performed, the patient was transferred to an MRI scanner (1.5 T). T2 sagittal, axial, and coronal images were acquired. Then, the patient underwent a CT planning scan. Two additional CT scans were acquired on Days 2 and 3 of the treatment. Images were transferred to Brachyvision 8.9 platform (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). On MRI, used for treatment planning, the gross tumor volume, high-risk clinical target volume (HR-CTV), and intermediate-risk CTV (IR-CTV) were delineated according to the Groupe Européen de Curiethérapie–European Society for Radiation Oncology recommendations, as well as the rectum, sigmoid colon, and bladder (7, 8). The dwell positions were activated according to the CTVs delineated. Planning began with a standard loading pattern and a prescription of a physical dose of 15 Gy normalized to Point As. Then, optimization was performed manually to reach the planning aims: D_{90} of the IR-CTV ≥60 Gy and D_{90} of the HR-CTV ≥85 Gy (summing BT and external beam radiotherapy [EBRT], doses in 2 Gy equivalent [EqD2], applying the linear quadratic model with an α/β of 10 Gy and a half-time repair of 1.5 h). The dose constraints were 75 Gy EqD2 to the maximally exposed 2 cm^3 (D_{2cm3}) of the rectum and sigmoid and 85 Gy for the D_{2cm3} of the bladder (α/β of 3 Gy). The final step consisted in adapting the fractionation to limit the dose per pulse to 0.6 Gy to D_{2cm3} of each OAR by modifying the number of pulses while maintaining the same physical dose (9). Therefore, among the patients, the number of pulses varied from 30 to 60, and the dose rate of the prescription isodose varied from 25 to 50 cGy/h.

Evaluation of movements

Different methods have already been described to quantify organ motion during EBRT. In most of them, a system

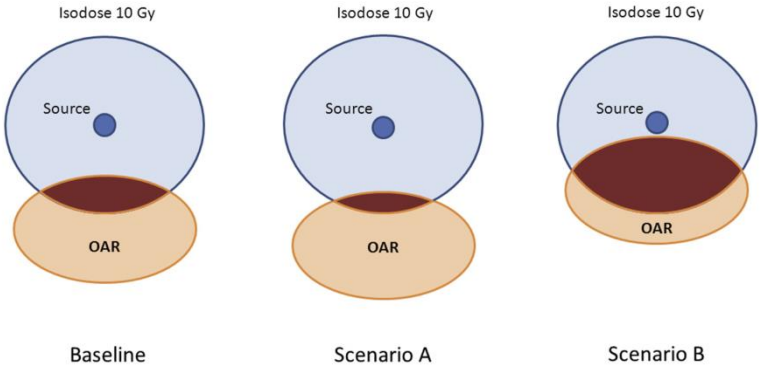


Fig. 1. Concept of using the intersection volume between the 10 Gy isodose and the OARs for evaluation of the movements of the organs. Situation A: The intersection volume decreased, and the OAR got farther from the implant than previously (baseline). Situation B: The intersection volume increased, and the organ got closer to the implant. OARs = organs at risk.

of axial coordinates was used, mainly based on bony markers or the use of fiducials (10–13). During brachytherapy, the movements of OARs should be studied relative to the sources. Considering that the dose to the OAR is primarily determined by the inverse square law, the motion of each OAR was evaluated according to the change in OAR volume at a specific distance from the sources. An isodose was selected to generate a structure, which remained unchanged during the treatment. The intersections between this isodose and the OAR were monitored on the three CT scans, reflecting the OAR movements in relation to the implant (Fig. 1). The choice of the isodose was based on its shape: large enough to cross the three OARs and not so large as to encompass the whole OAR. The 10-Gy isodose line (physical dose) appeared as the best compromise. A clinical example is shown in Supplemental Fig. 1.

Comparisons of plans

To take into account any deformation of the tandem or its joint with the mold, the catheters were digitized on each CT scan (Days 1, 2, and 3). The rectum, bladder, and sigmoid were delineated. The dwell source positions and times were transferred from the MRI to the CTs. The lower dose evaluated in the maximally exposed 0.1 cm^3 of an organ ($D_{0.1cm3}$) and D_{2cm3} were evaluated for each OAR. The values were converted in EqD2 and summed with those delivered with EBRT converted in EqD2 as well. While evaluating the impact of OAR movements, it was assumed that each CT scan was representative for one-third of the treatment. It was also assumed that the baseline CT acquired a few minutes before the treatment start was representative of the organ position for the first third of the treatment. All statistical analyses were performed using SPSS 20.0 software (SPSS, Inc., an IBM company, Chicago, IL). Means were compared using a two-sided *t* test. Correlation analyses were performed using the Pearson model.

Results

The mean number of pulses was 47.26 ± 6.85.

OAR movement

The mean intersection volume between the 10 Gy isodose and the rectum increased from Day 1 to 2 (+1.95 cm^3) and then remained stable from Day 2 to 3 (+0.1 cm^3). The increase over the three plans was 2.05 cm^3 ± 3.3. For the sigmoid colon, the intersection volume slightly increased from Day 1 to 2 by +0.12 ± 5.53 cm^3 and then decreased from Day 2 to 3 by 0.46 ± 5.99 cm^3. Finally, a decrease of 0.34 ± 0.88 cm^3 was observed over Days 1–3. At Day 1, 19.04 ± 7.99 cm^3 of the bladder was encompassed by the 10 Gy isodose, 17.91 ± 6.59 cm^3 at Day 2 (−1.13 ± 5.95 cm^3), and 16.80 ± 6.51 cm^3 at Day 3 (−1.1 ± 4.03 cm^3). Figure 2 illustrates the individual heterogeneity.

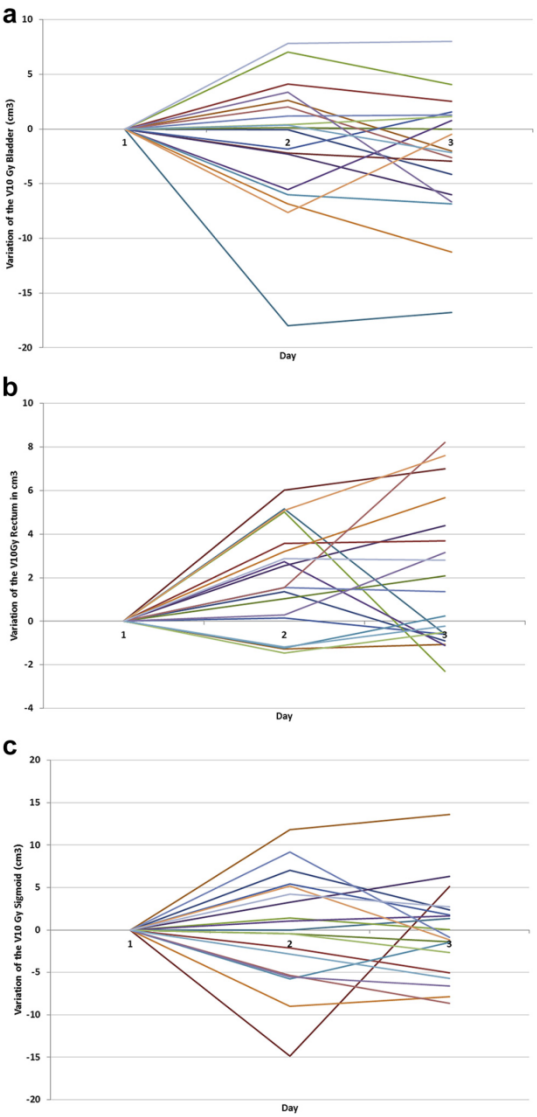


Fig. 2. Individual variations of the intersection volumes (V_{10Gy}) during the treatment (in cm^3). (a) Bladder, (b) rectum, and (c) sigmoid colon. (For interpretation of the references to color in this figure, the reader is referred to the web version of this article.)

Dosimetric impact

Mean prescribed D_{2cm3} is depicted in Table 1. The mean increase of the rectal D_{2cm3} between Day 1 and 2 was 6.58 ± 6.59 Gy, leading to five dosimetries (26.3%) with D_{2cm3} > 75 Gy. At Day 3, the mean D_{2cm3} decreased by 2.10 ± 7.13 Gy, and all the D_{2cm3} were below the constraint of 75 Gy. The delivered D_{2cm3} was 63.4 ± 7.29 Gy, corresponding to an increase of 6.3 ± 5.6%. This difference did not reach statistical significance. At an individual level,

Table 1
Evaluation and variation of the D_{2cm3} and $D_{0.1cm3}$ in EqD2 of the bladder, rectum, and sigmoid colon during the treatment delivery

	Day 1	Day 2	Day 3	Delivered dose	Δ (Gy)	Δ (%)
Bladder D_{2cm3}	70.9 ± 9.5	71.6 ± 9.9	70.2 ± 10.9	70.9 ± 9.4	−0.06 ± 4.6	0.2% ± 6.1
Bladder $D_{0.1cm3}$	93.1 ± 21.7	96.8 ± 25.6	87.6 ± 23.2	92.5 ± 20.0	−0.6 ± 12.3	0.5% ± 11.9
Rectum D_{2cm3}	59.7 ± 6.8	66.3 ± 9.8	64.1 ± 7.8	63.4 ± 7.3	3.7 ± 3.5	6.3% ± 5.6
Rectum $D_{0.1cm3}$	70.2 ± 11.9	80.6 ± 16.5	77.9 ± 12.9	76.2 ± 12.4	6.0 ± 5.6	9.0% ± 8.3
Sigmoid colon D_{2cm3}	60.2 ± 6.9	61.6 ± 6.9	60.0 ± 6.5	60.6 ± 5.6	0.4 ± 4.2	1.1% ± 6.4
Sigmoid colon $D_{0.1cm3}$	75.2 ± 16.2	75.0 ± 15.9	70.5 ± 9.9	73.6 ± 10.9	−1.6 ± 10.2	−0.4% ± 11.6

D_{2cm3} = lower dose evaluated in the maximally exposed 2 cm^3 of an organ; $D_{0.1cm3}$ = lower dose evaluated in the maximally exposed 0.1 cm^3 of an organ; EqD2 = doses in 2 Gy equivalent.

Means ± standard deviation, Δ: difference between the delivered and prescribed doses.

increases were reported in 17 of 19 patients, ranging from 0.4 Gy to 9.4 (Fig. 3). Two patients (10.5%) had delivered D_{2cm3} above the dose constraints (75.4 and 75.8 Gy, respectively).

The delivered D_{2cm3} of the bladder was 70.9 ± 9.4 Gy and translated into a 0.2% difference from the planned dose. The D_{2cm3} rose above the constraint in 1 patient (91.7 Gy on Day 2, 104.1 Gy on Day 3, vs. 86.2 on Day 1). The delivered D_{2cm3} remained unacceptably high for this patient, 94 Gy (+9.1%).

The mean delivered D_{2cm3} of the sigmoid was 60.56 ± 5.6 Gy, a difference of +0.4 Gy from the planned D_{2cm3} (1.05%). Only one parameter was over the constraint, 78.2 Gy on Day 2. All the individuals delivered D_{2cm3} remained below 75 Gy.

Finally, among the 19 patients, only 3 (15.8%) had delivered D_{2cm3} remaining within ± 5% of the planned D_{2cm3} for the three organs (Fig. 4).

The monitoring of the $D_{0.1cm3}$ showed similar trends. The difference between delivered $D_{0.1cm3}$ and the prescribed $D_{0.1cm3}$ for the bladder, rectum, and sigmoid colon was +0.5% ± 11.9, +9.0% ± 8.3, and −0.4% ± 11.6, respectively.

Pearson correlation analyses showed a significant correlation between the variation of the V_{10Gy} and of the D_{2cm3} over the three CT scans: $p = 0.006$, 0.002, and 0.0001 for the rectum, sigmoid, and bladder, respectively ($R^2 = 0.370$, 0.445, and 0.714, respectively,Supplemental Fig. 2).

Discussion

Our results show that the systematic variations of the doses delivered to bladder and sigmoid colon are limited, except for the rectum. This statement is intuitively consistent with the preparation protocol of the patients. Patients are treated with empty bladder, ensured by a urinary catheter left empty during the treatment, which warrants the reproducibility of the repletion of the bladder. The sigmoid colon is a movable organ, and its movements are not predictable, and its delivered doses are strictly in line with the planned doses. Random variations were observed but to a similar degree than for the two other organs. The movements of the rectum are more substantial. The rectum progressively fills during treatment, thus increasing the dose delivered in nearly all patients. Patients had enemas both the day before the insertion and a few hours before the insertion. The aim was to empty the rectum of stool, which led to a filling of the rectum at Day 2, thus distorting the planned dosimetry over time. Morgia *et al.* (14) reported similar changes in 43 patients treated with PDR brachytherapy for cervical cancer for whom MRI was repeated on Days 2 and 3. They reported a stable bladder D_{2cm3} during the treatment: 79, 78.9, and 78.9 Gy at Days1, 2, and 3. They observed an increasing rectal D_{2cm3} at Days 2 and 3 in comparison to Day 1: 72.9 and 73.0 Gy at Day 2–3 vs. 70.4 Gy at Day 1, statistically different (72.9 Gy vs. 70.4, $p = 0.04$). Finally, 14 patients (32.6%) had a delivered rectal $D_{2cm3} \geq 75$ Gy. Recently, Nesvacil *et al.* published a pooled analysis of the results reported by six institutions (4). These studies focused mainly on movements between image acquisition and treatment delivery, either between the application and the fraction (intra-application) or when applying a previous plan to a new application (interapplication) (15–20). With a wide range of times between image acquisitions, they concluded that the systematic variations of the D_{2cm3} were minor ≤5% but with large individual heterogeneity (random variation, standard deviation ≥20%) (4). Among the studies included, the data by Lang *et al.* (19) depict the dosimetric effect occurring within a 16–20 h time interval. Although the authors performed high-dose-rate (HDR) brachytherapy, the applicator remained in place between the two image acquisitions. They observed little impact of organ movement during this interval with increases of 0.7, 1.1, and 0.8 Gy (in EqD2, prescription aim of four times 7 Gy to the $D_{90\%}$ of the HR-CTV) for the bladder, rectum, and sigmoid, respectively. However, they reported random variations of 6%, 4%, and 5%, respectively. In physical doses, these random variations appeared more than 20% for the three organs, similar to that reported in our PDR experience (Table 2). Simha *et al.* (21) recently reported their experience of motion evaluation in between image acquisition and treatment delivery (HDR, 4 × 7 Gy to D_{90} HR-CTV). They acquired an MRI for treatment planning purposes and 2 h after a CT scan. They concluded to a significant variation of the D_{2cm3} of the sigmoid but not of the bladder and rectum: +0.61 Gy per fraction ± 0.6 Gy (physical dose).

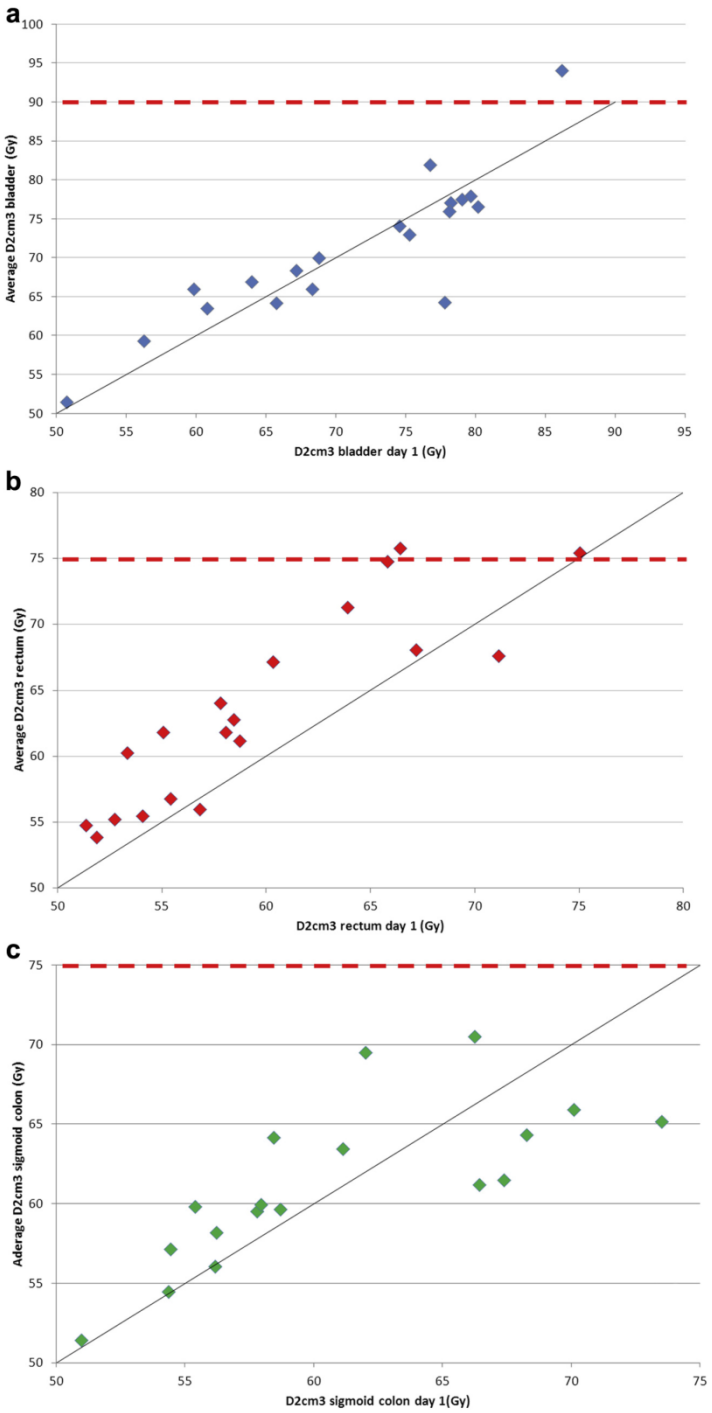


Fig. 3. Individuals delivered D_{2cm3} in doses in 2 Gy equivalent according to the planned D_{2cm3} (in Gy). (a) Bladder, (b) rectum, and (c) sigmoid colon. Each point represents a patient. Red dashes: dose constraint applied. Oblique line: equivalence of both values. Points below this line: decrease of the cumulative dose with regard to the planned dose. Points above: increased cumulative dose from the planned dose. D_{2cm3} = lower dose evaluated in the maximally exposed 2 cm^3 of an organ.

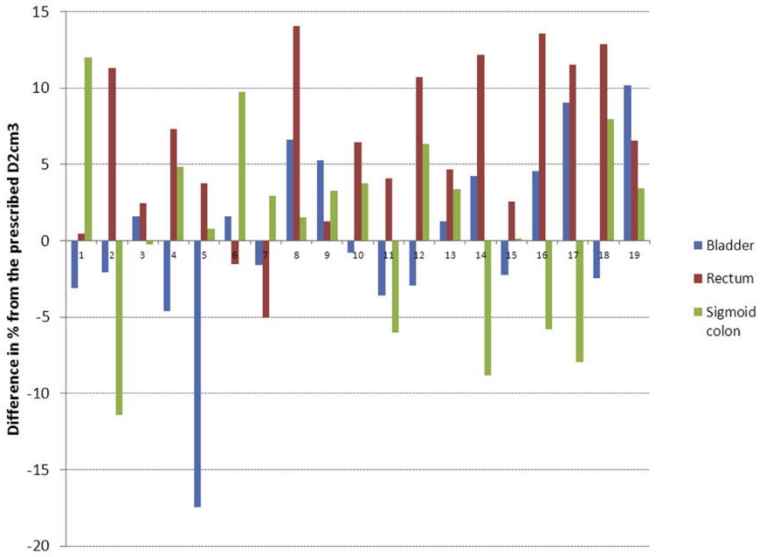


Fig. 4. Individual variation of the cumulative D_{2cm3} in doses in 2 Gy equivalent according to planned doses in %. D_{2cm3} = lower dose evaluated in the maximally exposed 2 cm^3 of an organ.

Knowing the consequences of the OAR movements leading to uncertainties and potentially unexpected clinical consequences, efforts to counter this phenomenon are required. However, the substantial heterogeneity observed among the patients makes it difficult to simply decrease the dose constraints without penalizing some patients. Similarly to EBRT, several areas of interest could be investigated. First, clinical protocols could be adapted to decrease the amplitude of the movements. In this area, some teams are using a drainage tube in the rectum for *in vivo* dosimetry purposes, which may also allow the evacuation of flatus during treatment delivery and counteract rectal filling during the treatment (22, 23). In Lille, France, laparoscopic para-aortic surgery is part of the initial work-up to determine if extended-field radiotherapy is needed. During the procedure, the surgeon interposes a part of the omental apron between the cervix/uterus and the recto-sigmoid (24). This flap is stitched in three points: pouch of Douglas, peritoneum, and fallopian tubes. This procedure aims to decrease the dose delivered to the sigmoid colon and rectum and probably reduces the mobility of the organs. Another domain is re-evaluating the dosimetry during the treatment. Live monitoring of the source position, tracked with MRI, is also promising, especially for HDR treatment (25). The accurate evaluation of the dosimetry during treatment delivery could allow either for treatment interruption in case of significant movement of one of the OARs or evaluation of the effective delivered dose with adaptation during the next fractions (26). Finally, the last domain may be to identify patients who have significant movement, and as it is attempted in EBRT, to adapt margins around the volumes of interest. This last strategy, beyond its technical feasibility, would require a proper evaluation as it may lead to a decrease of the D_{90} of the HR and IR-CTV and potentially to an impairment of local control.

Table 2
Evaluation and variation of the D_{2cm3} and $D_{0.1cm3}$ in physical dose per pulse of the bladder, rectum, and sigmoid colon during the treatment

	Day 1	Day 2	Day 3	Delivered dose	Δ (%)
Bladder D_{2cm3}	0.518 ± 0.181	0.532 ± 0.183	0.506 ± 0.177	0.519 ± 0.173	1.2 ± 11.8
Bladder $D_{0.1cm3}$	0.760 ± 0.299	0.809 ± 0.328	0.704 ± 0.2644	0.758 ± 0.272	1.4% ± 15.4
Rectum D_{2cm3}	0.364 ± 0.159	0.459 ± 0.195	0.424 ± 0.163	0.416 ± 0.163	17.5% ± 14.4
Rectum $D_{0.1cm3}$	0.519 ± 0.228	0.635 ± 0.273	0.599 ± 0.228	0.584 ± 0.232	17.5% ± 17.3
Sigmoid colon D_{2cm3}	0.368 ± 0.157	0.384 ± 0.159	0.364 ± 0.153	0.372 ± 0.144	5.0% ± 15.8
Sigmoid colon $D_{0.1cm3}$	0.558 ± 0.269	0.545 ± 0.240	0.511 ± 0.204	0.538 ± 0.211	2.6% ± 19.1

D_{2cm3} = lower dose evaluated in the maximally exposed 2 cm^3 of an organ; $D_{0.1cm3}$ = lower dose evaluated in the maximally exposed 0.1 cm^3 of an organ; EqD2 = doses in 2 Gy equivalent.

Means ± standard deviation, Δ: difference between the delivered and prescribed doses.

Conclusion

Although limited systematic variation was reported for the bladder and sigmoid colon, an increase of 6% of the planned D_{2cm3} in EqD2 (17.5% in physical dose) of the rectum was observed. This increase affected most patients and led to an unacceptable delivered D_{2cm3} in 10.5% of the patients. As important random variations were observed between the patients, caution should be exercised when the planned D_{2cm3} is close to the dose constraints, especially for rectum.

Acknowledgment

We thank Dr Ulrike Schick (Radiation Oncology, Brest University Hospital, Brest, France) for the editing of the article.

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2014.11.014.

References

[1] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, *et al*. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:185–196.

[2] Han K, Milosevic M, Fyles A, *et al*. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111–119.

[3] Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, *et al*. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: Brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:537–539.

[4] Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, *et al*. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107:20–25.

[5] Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, *et al*. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: A strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2013;18:415–422.

[6] Magne N, Chargari C, SanFilippo N, *et al*. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy* 2009;9:274–277.

[7] Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, *et al*. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235–245.

[8] Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, *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. *Radiother Oncol* 2006;78:67–77.

[9] Haie-Meder C, Kramar A, Lambin P, *et al*. Analysis of complications in a prospective randomized trial comparing two brachytherapy low dose rates in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:953–960.

[10] Chan P, Dinniwell R, Haider MA, *et al*. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: A cinematic-MRI point-of-interest study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1507–1515.

[11] Collen C, Engels B, Duchateau M, *et al*. Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1590–1595.

[12] Haripotepornkul NH, Nath SK, Scanderbeg D, *et al*. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. *Radiother Oncol* 2011;98:347–351.

[13] Kaatee RS, Olofsen MJ, Verstraate MB, *et al*. Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:576–583.

[14] Morgia M, Cuartero J, Walsh L, *et al*. Tumor and normal tissue dosimetry changes during MR-guided pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2013;107:46–51.

[15] De Leeuw AA, Moerland MA, Nomden C, *et al*. Applicator reconstruction and applicator shifts in 3D MR-based PDR brachytherapy of cervical cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:341–346.

[16] Hellebust TP, Dale E, Skjonsberg A, *et al*. Inter fraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations. *Radiother Oncol* 2001;60:273–280.

[17] Mohamed S, Nielsen SK, Fokdal LU, *et al*. Feasibility of applying a single treatment plan for both fractions in PDR image guided brachytherapy in cervix cancer. *Radiother Oncol* 2013;107:32–38.

[18] Jamema SV, Mahantshetty U, Tanderup K, *et al*. Inter-application variation of dose and spatial location of D(2cm(3)) volumes of OARs during MR image based cervix brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107:58–62.

[19] Lang S, Nesvacil N, Kirisits C, *et al*. Uncertainty analysis for 3D image-based cervix cancer brachytherapy by repetitive MR imaging: Assessment of DVH-variations between two HDR fractions within one applicator insertion and their clinical relevance. *Radiother Oncol* 2013;107:26–31.

[20] Anderson C, Lowe G, Wills R, *et al*. Critical structure movement in cervix brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013;107:39–45.

[21] Simha V, Patel FD, Sharma SC, *et al*. Evaluation of intrafraction motion of the organs at risk in image-based brachytherapy of cervical cancer. *Brachytherapy* 2014;13:562–567.

[22] Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, *et al*. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:756–764.

[23] Sabater S, Sevillano MM, Andres I, *et al*. Reduction of rectal doses by removal of gas in the rectum during vaginal cuff brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2013;189:951–956.

[24] Leblanc E, Bresson L, Narducci F, *et al*. (How I protect both rectosigmoid and small bowel from radioinduced toxicities during chemoradiation therapy of locally advanced cervix carcinoma) (Article in French). *Gynecol Obstet Fertil* 2013;41:738–739.

[25] de Leeuw H, Moerland MA, van Vulpen M, *et al*. A dual-plane co-RASOR technique for accurate and rapid tracking and position verification of an Ir-192 source for single fraction HDR brachytherapy. *Phys Med Biol* 2013;58:7829–7839.

[26] Xia J, Waldron T, Kim Y. A real-time applicator position monitoring system for gynecologic intracavitary brachytherapy. *Med Phys* 2014;41:011703.

CHAPITRE IV - CORRELATIONS DOSE-EFFET ET PARAMETRES DOSIMETRIQUES MODERNES

L'objectif des travaux composant ce chapitre est d'étudier les relations dose-volume effet entre les paramètres dosimétriques modernes et la probabilité de survenue d'événements tels que le contrôle local ou d'une toxicité induite par le traitement.

IV.1 Corrélations entre taux de contrôle local et paramètres dosimétriques

IV.1.1 Introduction

En 2005, l'objectif premier du GEC-ESTRO était de proposer une standardisation de la méthode de report de la dose en curiethérapie des cancers du col utérin. Les CTV à haut risque et risque intermédiaire ont été définis dans ce but [123]. Dans cette étude, l'objectif était de tester la corrélation entre les paramètres dosimétriques recommandés en 2005 pour le rapport de la dose et la probabilité d'obtention du contrôle local. Autrement dit, ces deux CTV peuvent-ils servir de volume de prescription ?

Le travail s'articule autour de deux parties. Dans un premier temps, une recherche de facteurs pronostiques du contrôle local. Dans un second temps, des analyses dose-volume effet ont été testées.

IV.1.2 Matériels et Méthodes

Le lecteur peut se référer à la section II.1. Pour plus de détails concernant ce travail spécifiquement, il peut se référer à l'article qui suit (Th5).

Au total, 225 patientes traitées consécutivement et exclusivement par radiothérapie et curiethérapie guidée par l'image ont été sélectionnées. Les patientes adressées uniquement pour curiethérapie, puis non suivies par la suite à Gustave Roussy ont été exclues (n = 12).

IV.1.3 Définitions et statistiques

Les survies ont été calculées à partir de la date du diagnostic (biopsie) jusqu'à la survenue de l'événement étudié. La rechute locale a été définie comme toute récidive dans le col, les paramètres, le vagin ou l'utérus, à tout moment du suivi, quelle que soit sa relation avec les CTV de la radiothérapie externe ou de la curiethérapie.

Le volume tumoral initial a été évalué comme le produit des trois principales dimensions mesurées sur l'IRM réalisée au diagnostic, divisé par deux. Les courbes de survie ont été obtenues en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse univariée a été effectuée en utilisant des tests du log-rank. Les facteurs pronostiques identifiés en anlyse univariée ont fait l'objet d'une analyse multivariée basée sur le modèle de Cox. Les Analyses dose-effet ont été basées sur le modèle Probit. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 20,0 ® (Statistical Package for Social Science) pour Windows (un logiciel de la société IBM, Chicago, Illinois, Etats-Unis), à l'exception des analyses Probit effectuées avec XLSTAT 2013 ® (Addinsoft SARL, Paris, France).

IV.1.4 Résultats

IV.1.4.1 Population

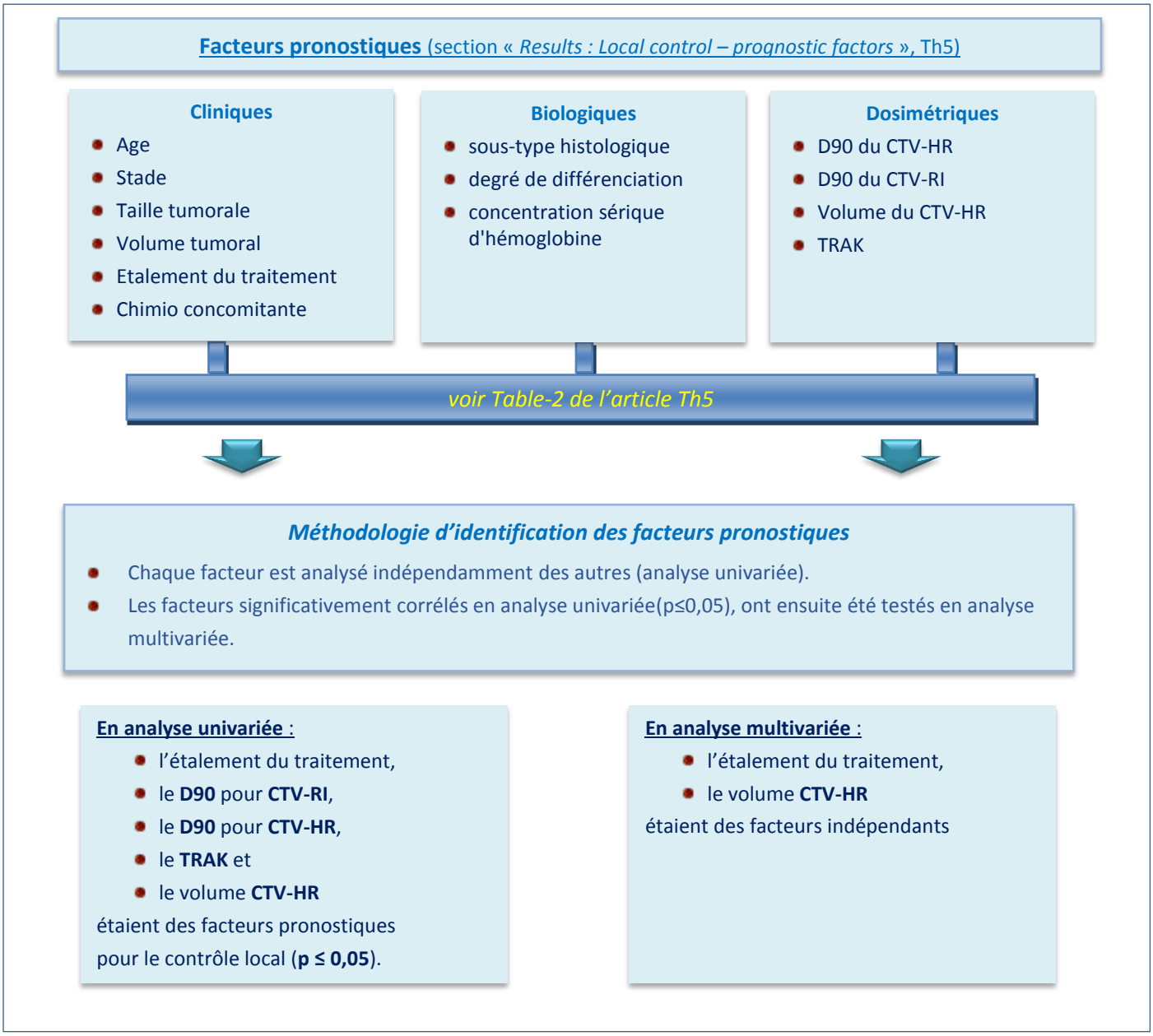
Les caractéristiques des patientes incluses sont résumées dans le tableau ci-dessous. Les patientes ont été réparties en deux groupes en fonction de l'obtention d'un contrôle local de la maladie, groupe « succès », ou à l'inverse en cas de réponse locale incomplète ou de récidive locale, groupe « échec ».

Caractéristiques des patientes sélectionnées

		Groupe « succès »	Groupe « échec »	total
N (%)		195 (84.3%)	30 (13.3%)	225
Age	ans	48.30 +/- 11.4	49.5 +/- 9.4	48.5 +/- 11.1
Suivi	mois	44.15 +/- 22.9	33.6 +/- 12.9	39.0+/-22.3
Stade	FIGO			
	IB1	3.3%	2.2%	2.7%
	IB2	26.6%	22.2%	24.9%
	IIA	8.3%	6.7%	8.0%
	IIB	49.8%	51.1%	48.9%
	IIIA	1.2%	4.4%	1.7%
	IIIB	8.3%	11.1%	10.7%
	IVA	2.1%	4.4%	3.1%
Envahissement ganglionnaire		43.1%	43.3%	43.1%
CLA		57.9%	30.0%	54.2%
Histologie	Carcinome épidermoïde	86.7%	73.3%	84.0%
	Adénocarcinome	10.8%	22.2%	13.3%
	Adenosquameux	2.1%	4.4%	2.7%
Largeur tumorale	Moy (mm)	47,8 +/- 13.1	49.8 +/- 13.5	48.3 +/-13.6
Volume T (IRM)	Moy (cm^3)	47.6 +/- 42.2	55.3 +/- 34.8	48.1 +/- 42.5
RT lombo-aortique		15.8%	11.1%	16.9%
Hb	Moy (g/dL)	12.0 +/- 1.6	11.6 +/- 2.0	11.8 +/- 1.7
Etalement	Moy (jours)	50.4 +/- 11.1	55.9 +/- 12.7	50.9+/-10.1
Paramètres dosimétriques				
CTV-HR	Volume (cm^3)	25.8 +/- 16.1	40.0 +/- 33.1	28.1 +/- 20.5
	D100 (Gy)	65.2 +/- 6.9	63.0 +/- 6.9	64.8 +/-7.0
	D90(Gy)	80.3 +/- 9.5	75.9 +/- 10.2	79.6 +/-9.7
CTV-RI	D100(Gy)	57.2 +/- 4.3	55.6 +/- 3.9	56.9 +/- 4.3
	D90(Gy)	67.7 +/- 5.6	65.6 +/- 6.3	67.4 +/-5.8
Vessie	D2cm^3(Gy)	68.9 +/- 7.5	68.1 +/- 10.3	68.7 +/-8.1
Rectum	D2cm^3(Gy)	59.6 +/- 6.4	59.2 +/- 5.9	59.5 +/-6.4
Sigmoïde	D2cm^3(Gy)	58.7 +/- 6.8	59.7 +/- 5.8	58.9 +/-5.8
TRAK	cGy/m^2	1.77 +/- 0.3	1.89 +/- 0.4	1.79 +/-0.3
Imagerie	IRM	90.9%	86.7%	90.2%
	TDM	9.1%	13.3%	9.8%

IV.1.4.2 Facteurs pronostiques

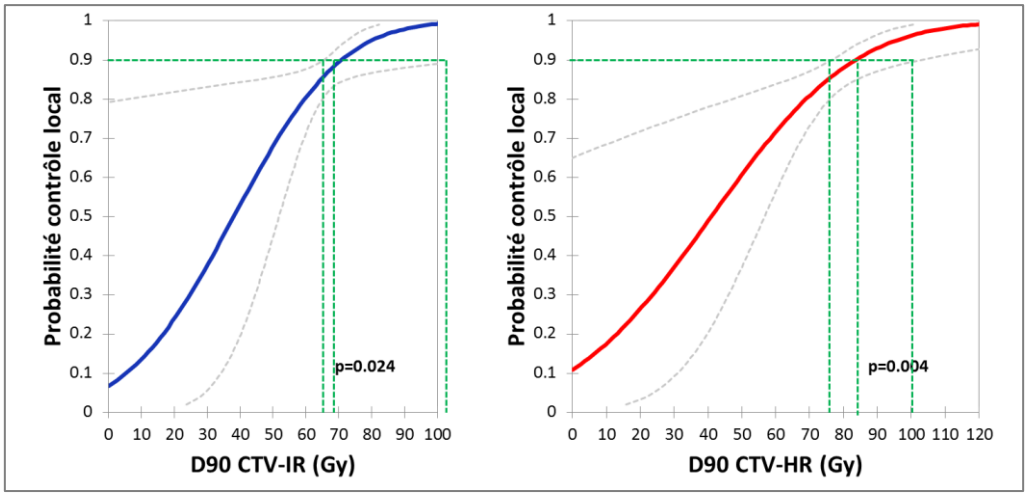
Des critères de trois catégories : cliniques, biologiques et dosimétriques, ont été sélectionnés afin d'identifier ceux qui sont pronostiques du contrôle tumoral local, à l'aide d'analyses univariée et multi variée ont été utilisées



IV.1.4.3 Relation paramètres dosimétriques et contrôle local

Dans cette section nous étudions la corrélation entre les D90s de CTV-HR et CTV-RI et la probabilité d'obtenir le contrôle local pour l'ensemble des patientes étudiées (« *Tumor control probability* »). Les doses-seuil permettant d'obtenir un contrôle local de 90% sont également identifiées.

Relation entre D90 et probabilité d'obtention du contrôle local: Escalade de la dose



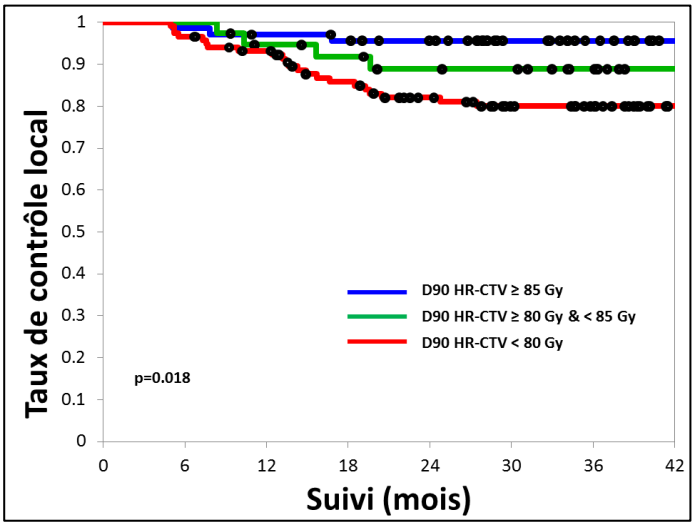
- Corrélation significative entre **D90(CTV-HR)**, **D90(CTV-RI)** et **probabilité de contrôle local** (p = 0,004 et 0,024, respectivement).
- Pour un *taux de contrôle local* de **90%** :
  - **D90(CTV-RI)** : **70.8 Gy** (65.4 – 111.9)
  - **D90(CTV-HR)** : **83.5 Gy** (76.5 – 102.6)

Impact des D90s (section « *Results : Impacts of D90s* ») : **Escalade de la dose**

Les taux de contrôle local à 3 ans étaient de :

- 95.6% en cas de D90 CTV-HR ≥ 85 Gy
- 88.8% en cas de D90 comprises entre 80 et 85 Gy
- 80.0% en cas de D90 < 80 Gy

Ces différences étaient significatives (p=0.018)



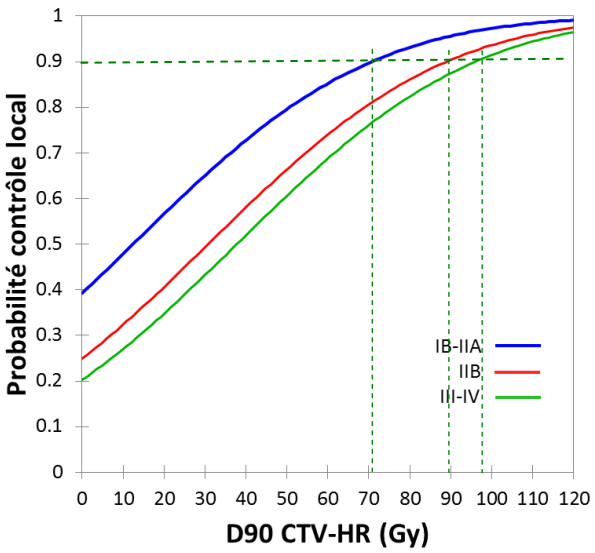
IV.1.4.4 Impact des caractéristiques tumorales sur la relation « paramètres dosimétriques et contrôle local »

Dans les analyses suivantes les patientes ont été regroupées en fonction de caractéristiques tumorales (stade, taille, volume). Les résultats suivants présentent des corrélations significatives entre la D90 du CTV-HR et la probabilité du contrôle local.

Les doses-seuil requises à l'obtention d'un contrôle local de 90% ont été affinées en fonction de ces critères.

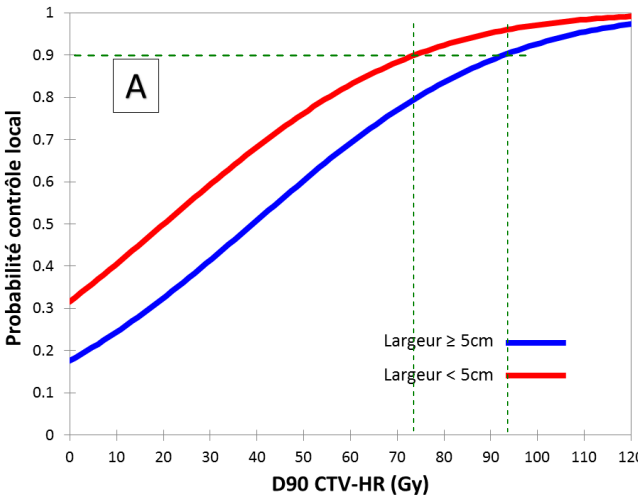
Impact des D90s (section « *Results : Impacts of D90s* »)

Stade tumoral et D90(CTV-HR)



- Corrélation significative (p=0.005) entre le **stade tumoral** et la **D90(CTV-HR)**.
- Pour un *taux de contrôle local* de **90%** :
  - **D90(CTV-HR)[IB-IIA]** : **71.5 Gy**
  - **D90(CTV-HR)[IIB]** : **89.7 Gy**
  - **D90(CTV-HR)[III-IV]** : **97.0 Gy**

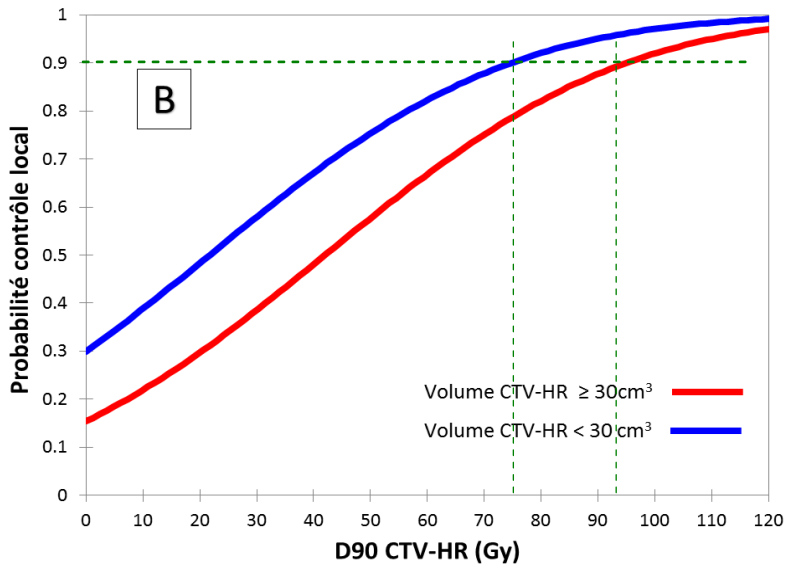
Taille tumorale et D90(CTV-HR)



- Corrélation significative (p=0.005) entre la **taille tumorale** et la **D90(CTV-HR)**.
- Pour un *taux de contrôle local* de **90%** :
  - **D90(CTV-HR)[L ≥ 50 mm]** : **93.0 Gy**
  - **D90(CTV-HR)[L < 50 mm]** : **73.9 Gy**

Impact des D90s (section « *Results: Impacts of D90s* »)

Volume tumoral et D90(CTV-HR)



- Corrélation significative (p=0.03) entre le **volume tumoral** et la **D90(CTV-HR)**.
- Pour un *taux de contrôle local* de **90%** :
  - **D90(CTV-HR)[vol ≥ 30 cm^3]** : **92.0 Gy**
  - **D90(CTV-HR)[vol < 30 cm^3]** : **73.9 Gy**

IV.1.4.5 Impact spécifique de l'étalement sur le contrôle local et la relation dose effet

L'étalement s'est relevé être un facteur de risque indépendant du contrôle local dans l'analyse multivariée. Nous avons donc étudié la relation entre étalement et probabilité d'obtention du contrôle local.

Dans les analyses suivantes les patientes ont été regroupées en fonction des trois seuils d'étalement (<7 semaines, 7 à 8 semaines, ou >8 semaines).

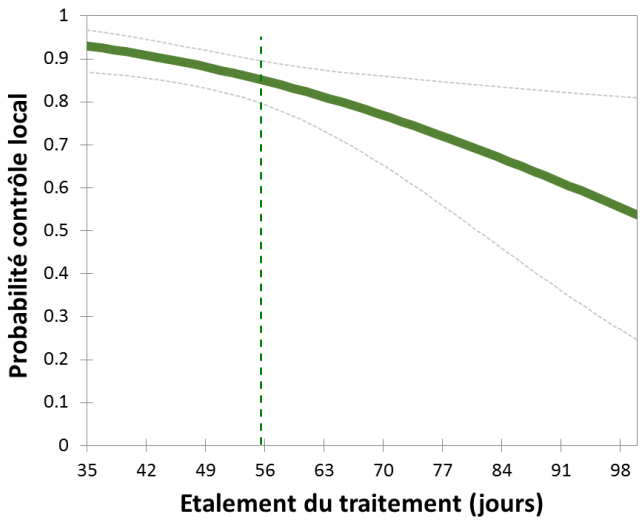
Les résultats montrent une corrélation significative entre la D90 du CTV-HR et la probabilité du contrôle local en fonction de l'étalement.

Nous avons aussi affiné les seuils de dose pour obtenir un contrôle local de 90% en fonction des différents niveaux d'étalement

Impact de l'étalement total du traitement

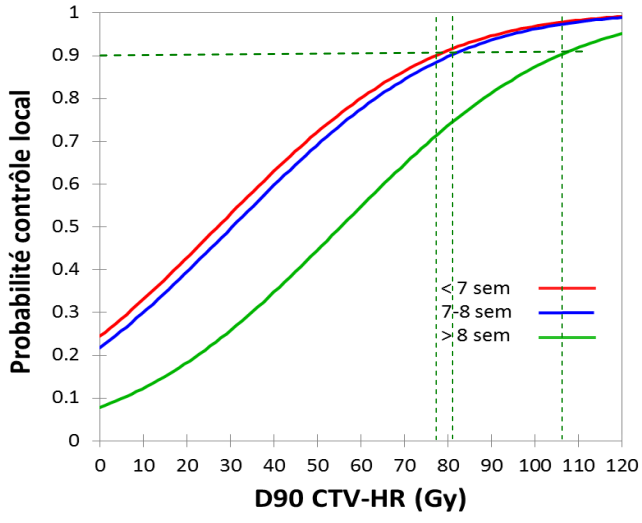
Un étalement **> 55 jours** est un facteur indépendant d'échec local (p=0.022, odds ratio 2.44)

Relation étalement-contrôle local



- Au-delà de **55 jours** la perte de probabilité de contrôle local est d'environ **-0.63% par jour, soit 4.41% par semaine.**
- La corrélation est à ce niveau de la courbe quasi linéaire.

Impact de l'étalement sur la relation D90(CTV-HR) – contrôle local



- Corrélation significative (p=0.001) entre l'**étalement du traitement** et la **D90(CTV-HR)**.
- Pour un *taux de contrôle local* de **90%** :
  - **D90(CTV-HR)[< 7 sem]** : **77.6 Gy**
  - **D90(CTV-HR)[7-8 sem]** : **81.2 Gy**
  - **D90(CTV-HR)[> 8 sem]** : **105.5 Gy**

IV.1.4.6 Impacts conjoints des facteurs pronostiques indépendants sur la relation dose effet entre la D90 (CTV-HR) et le contrôle local

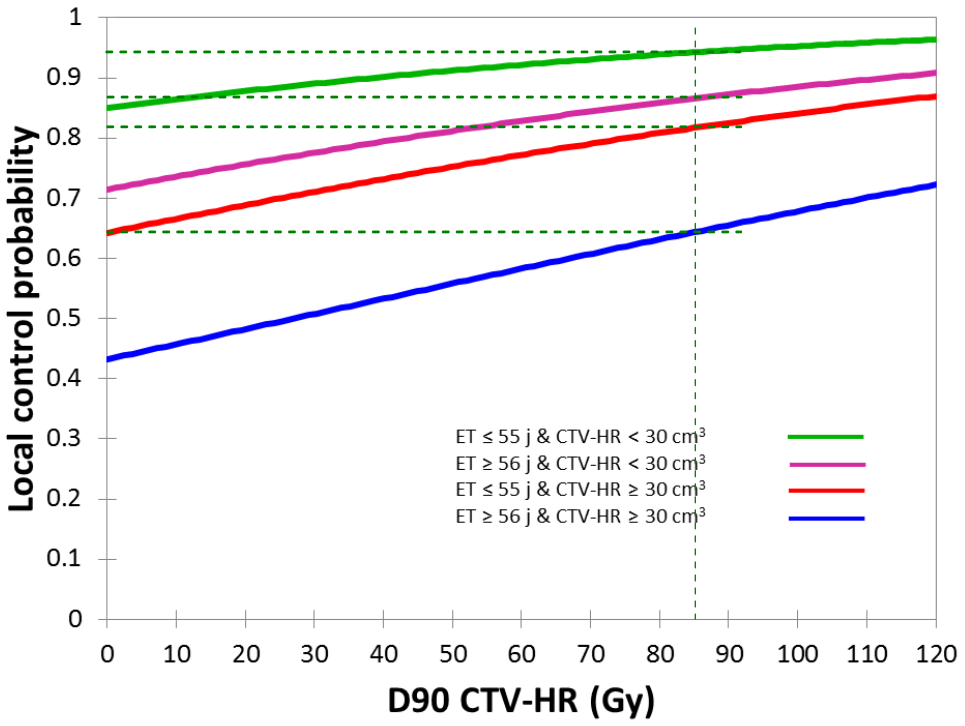
L'étalement > 55 jours et le volume du CTV-HR > 30 cm3 étaient des facteurs de risque indépendants (section IV.1.4.2).

Dans les analyses suivantes les patientes ont été réparties en quatre groupes en fonction de ces deux facteurs (absents / présents).

Les résultats présentent une corrélation significative entre la D90 (CTV-HR) et la probabilité du contrôle local en fonction de la combinaison de ces deux facteurs.

Nous avons aussi affiné les taux de contrôle local obtenus pour une D90 (CTV-HR) de 85 Gy pour chacun des groupes. Le modèle ne permettait pas d'évaluer les doses seuils correspondant à 90% d'obtenir le contrôle local, comme précédemment.

Impacts conjoints de l'étalement et du volume du CTV-HR
Sur la relation dose-effet entre D90 CTV-HR et contrôle local



- Corrélation significative (p=0.001).
- Pour une **D90 (CTV-HR)** de **85 Gy** :
  - **Prob (contrôle tumoral)[≤ 55 jours** et **CTV-HR<30 cm³] :** **94.3%**
  - **Prob (contrôle tumoral)[≥ 56 jours** et **CTV-HR<30 cm³] :** **86.6%**
  - **Prob (contrôle tumoral)[≤ 55 jours** et **CTV-HR≥30 cm³] :** **81.7%**
  - **Prob (contrôle tumoral)[≥ 56 jours** et **CTV-HR≥30 cm³] :** **64.5%**

IV.1.5 Conclusion

Cette étude montre une corrélation forte entre les paramètres dosimétriques modernes (D90 des CTV-HR et RI) et la probabilité d'obtention du contrôle local. Elle montre également qu'il est possible de moduler le niveau de dose cible pour une même efficacité en fonction de paramètre clinique comme la taille tumorale au diagnostic ou le stade FIGO, ou encore en fonction de la réponse à la radiothérapie externe (volume du CTV-HR). L'impact négatif de l'augmentation de l'étalement du traitement peut être en partie compensé par une augmentation des objectifs de planification. A l'avenir les objectifs de planification pourront être individualisés en fonction de critères tumoraux.

Article Th5

Radiotherapy and Oncology 114 (2015) 257–263

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Cervical cancer brachytherapy

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

Renaud Mazeron [a,b,*], Pauline Castelnau-Marchand [a], Isabelle Dumas [c], Eleonor Rivin del Campo [a], Léopold Kamsu Kom [a], Florent Martinetti [c], George Farha [a], Anne Tailleur [a], Philippe Morice [d], Cyrus Chargari [a], Dimitri Lefkopoulos [b,c], Christine Haie-Meder [a]

[a] Radiation Therapy; [b] Molecular Radiotherapy, UMR1030; [c] Medical Physics; and [d] Gynecologic Surgery, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 April 2014
Received in revised form 4 November 2014
Accepted 26 November 2014
Available online 10 December 2014

Keywords:
Cervical cancer
Image-guided adaptive brachytherapy
Local control
Treatment time
Dose–effect correlation
D90

ABSTRACT

Purpose: To report the prognostic factors for local control in patients treated for locally advanced cervical cancer with image guided pulsed-dose rate brachytherapy.
Materials/methods: Patients treated with curative intent by a combination of external beam radiotherapy and pulsed-dose rate brachytherapy were selected. Local failure was defined as any relapse in the cervix, vagina, parametria, or uterus during follow-up. Prognostic factors were selected based on log rank tests and then analyzed with a Cox model. Dose/effect correlations were performed using the probit model.
Results: Two hundred and twenty-five patients treated from 2006 to 2011 were included. According to the FIGO classification, 29% were stage IB, 58% stage II, 10% stage III, and 3% stage IVA; 95% received concomitant chemotherapy. Thirty patients were considered having incomplete response or local failure. Among the selected parameters, D90 for HR-CTV, D90 for IR-CTV, the overall treatment time, the TRAK, and the HR-CTV volume appeared significantly correlated with local control in univariate analysis. In multivariate analysis, overall treatment time >55 days and HR-CTV volume >30 cm^3 appeared as independent. The probit analysis showed significant correlations between the D90 for both CTVs, and the probability of achieving local control ($p = 0.008$ and 0.024). The thresholds to reach to warrant a probability of 90% of local control were 85 Gy to the D90 of the HR-CTV and 75 Gy to 90% of the IR-CTV (in 2 Gy equivalent, $\alpha/\beta = 10$). To warrant the same local control rate, the D90 HR-CTV should be significantly increased in stage III–IV tumors, in case of HR-CTV >30 cm^3, excessive treatment time, or tumor width at diagnosis >5 cm (97, 92, 105, and 92 Gy respectively).
Conclusions: Overall treatment time and HR-CTV volume were independent prognostic factors for local control. The D90 for HR and IR CTV were significantly correlated with local control, and D90 HR-CTV should be adapted to clinical criteria.
© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology 114 (2015) 257–263

Brachytherapy (BT) plays an essential role in the treatment of patients with locally advanced cervical cancer. Han et al. reported recently a dramatic worsening of patients' outcomes due to disregarding BT in the benefit of external beam radiotherapy (EBRT).-They showed a 15% decrease in overall survival with the decline in utilization of brachytherapy in some centers in the United States [1]. The treatment of locally advanced cervical cancer benefited from two major advances during the last two decades. Firstly, the adjunct of concomitant chemotherapy to EBRT improved local, regional, and, distant control, in particular in stage I–II disease [2]. Secondly, image-guided adaptive BT (IGABT), a modern technique allowed by the possibility to integrate 3D images in treatment planning and the use of miniaturized sources that can be moved by an afterloader. By modulating the dwell times and positions, IGABT allows dose escalation to the tumor while controlling the dose delivered to organs at risk. Preliminary studies showed high local control rates, even in advanced stages [3] and distant metastases became, by far, the first site of recurrence [4]. Dimoupoulos et al. demonstrated a dose–effect relationship in patients treated with high dose rate MRI guided BT [5]. The objective of the present study was to assess the modern dosimetric parameters, as well as overall treatment time as prognostic factors for local control in locally advanced cervical cancer treated with pulsed-dose rate IGABT following concomitant chemoradiation.

* Corresponding author at: Gustave Roussy Cancer Campus, 114, rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France.
E-mail address: renaud.mazeron@gustaveroussy.fr (R. Mazeron).

http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.045
0167-8140/© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Material and methods

Patient selection

Clinical and dosimetric data of patients with locally advanced cervical cancer defined as FIGO (Fédération International de Gynécologie Obstétrique) stage 1B1 with positive pelvic nodes ± para-aortic nodes, 1B2-IVA, were retrospectively reviewed. Patients were selected from the department database. Those treated with definitive radiotherapy and curative intent were included. The patients who were referred only for BT and never followed after the completion of their treatment were excluded ($n = 9$).

Treatment

All the patients received pelvic external beam radiotherapy or extended field radiotherapy to the para-aortic area, depending on their work-up, with concomitant chemotherapy consisting of weekly injections of cisplatin 40 mg/m^2 or weekly carboplatin AUC2 (renal contra-indication), except in case of refusal, incompatible age or comorbidity. EBRT was delivered using high energy photons (18 or 20 MV), with standard fractionation: 1.8 or 2 Gy per fraction, 1 fraction per day, 5 fractions per week. Conformal radiotherapy was performed in nearly all cases, except in two who received IMRT. Delineation was based on dosimetric CT scans acquired with axial 3 mm thickness and with iodine contrast enhancement when not contra-indicated. EBRT was followed by MRI- or CT-guided utero-vaginal BT. Implants were performed under general anesthesia. A personalized vaginal mold was used in nearly all patients, which required a prior vaginal impression [6]. All patients were treated with pulsed-dose rate BT and an empty bladder, both at the time of the acquisition of images and during treatment.

When image guided BT was implemented, systematic hysterectomy was performed in patients with FIGO stage I–II tumors. After completion of a randomized study, evaluating the role of systematic hysterectomy in patients with complete clinical and radiologic remission (GYNECO 02), this strategy was abandoned [7], and hysterectomy was considered as a salvage treatment, and therefore limited to patients with histologically proven incomplete local response. The inclusion period started from the abandon of post radiation hysterectomy until 2011.

Dosimetry

After implantation, patients underwent a pelvic MRI or a CT scan if MRI was unavailable or refused by the patient. In both cases, dummy source catheters were inserted into the 3 tubes of the applicator to help the reconstruction of the applicator [8]. The images were then transferred onto Oncentra® platforms (Nucletron Medical Systems, an Elekta company, Stockholm, Sweden) or BrachyVision® (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, U.S.A.) for delineation of HR- and IR-CTVs (high risk and intermediate risk clinical target volumes) and organs at risk (OAR: rectum, sigmoid and bladder), following the recommendations of the GEC–ESTRO (Groupe Enuropéen de Curiethérapie – European SocieTy of Radiation Oncology) [9,10]. The active lengths were determined based on the delineation of IR-CTV. Based on a standard loading pattern and a systematic prescription of 15 Gy normalized to points A, the optimization was done manually [4]. The planning aims were to deliver at least 60 Gy to 90% of the IR-CTV (D90) and a minimum of 85 Gy to 90% of the HR-CTV in 2 Gy equivalent (EqD2), adding BT and external beam radiotherapy doses, and applying the linear quadratic model with an α/β ratio of 10 Gy, and a half-time repair of 1.5 h. Dose constraints applied to OARs were a minimal dose of 75 Gy to the maximally exposed 2 cm^3 of the rectum and of the sigmoid (D2cm^3), and 85 Gy to the D2cm^3 of the bladder in EqD2, with an α/β ratio of 3 Gy. Additional constraints were applied relying on past experience: V100% (volume receiving 15 Gy, in absolute dose) limited to 250 cm^3 and total reference air kerma (TRAK) $\leqslant$2 cGy/m^2, when compatible with the probability of achieving local control. At the end of the dosimetry, the prescription was adapted to respect a maximum dose-rate of less than 0.6 Gy per pulse (hour) to organs at risk. Consequently, the total dose prescribed to the D90 of the IR-CTV was fractionated into 30–60 pulses. The treatment delivery began the day of the insertion with hourly pulses, 24 h per day.

Follow-up

Local control was evaluated with MRI and clinical examination, 6–8 weeks after completion of treatment. In case of incomplete remission or doubt, an MRI was repeated a few weeks later. PET-scan was not mandatory to assess local response. In case of complete remission, patients were thereafter followed every 3–4 months during 3 years, then every 6 months for 2 years and thereafter yearly. MRI was systemically repeated at least once a year. Biopsies were performed in case of suspicious lesions.

Definition and statistics

Survivals were calculated from the date of diagnosis to the occurrence of the studied event. Local failure was defined as any recurrence in the cervix, parametria, vagina, or uterus, at any time of the follow-up, regardless its relationship with the CTVs. The MRI based volume was assessed as the product of the 3 main dimensions evaluated on the diagnosis MRI, divided by 2.

Survival curves were obtained using the Kaplan Meier method. Univariate analyses were carried out using log rank tests. The variable with p values $\leqslant 0.05$ were considered significant and selected for subsequent multivariate analysis performed using the Cox model. Dose–effect analyses were based on the probit model [5]. All statistical analyses were performed using SPSS statistics 20.0® (Statistical Package for Social Science) for windows (an IBM company software, Chicago, Illinois, USA), except the probit analyses, performed with XLSTAT 2013® (Addinsoft SARL, Paris, France).

Results

Population

Two hundred and twenty-five patients fulfilled the inclusion criteria. The median follow-up was 39.0 months. Population characteristics are depicted in Table 1. The majority of the tumors were stage II according to the FIGO classification (52.4%, 118/225). Twenty-eight percent were stage IB (62/225), whereas 12.4% were stage III (28/225) and the remaining 3.1% stage IVA (7/225). Forty-three percent of the patients had lymph node involvement (97/225). Eighty-four of the patients had a PET-CT in their initial work-up (190/225) and 54.2% laparoscopic para-aortic staging (122/225). Five patients had interstitial brachytherapy, for distal parametrial invasion. Ninety-five percent of the patients received concomitant chemotherapy (213/225, 94.7%). Thirty had an incomplete response or experienced a local relapse during their follow-up (13.3%, 30/225, Supplemental Fig. 1). The planning aim of 85 Gy to the D90 HR-CTV was reached in 30.7% of the patients (69/225), whereas the threshold of 60 Gy in 90% of the IR-CTV was reached in 88.9% of the patients (200/225).

Table 1
Patient characteristics.

N		225
Mean age	Mean (years)	48.53 ± 11.2
Follow-up	Median (months)	39.0
Stage (FIGO)		
	IB1	6 (2.7%)
	IB2	56 (24.9%)
	IIA	18 (8.0%)
	IIB	110 (48.9%)
	IIIA	4 (1.8%)
	IIIB	24 (10.7%)
	IVA	7 (3.1%)
Nodal involvement	Pelvic nodes	97 (43.1%)
	PAN	189 (8.4%)
PAN laparoscopic staging		122 (54.2%)
Histology	Squamous cell carcinoma	189 (84.0%)
	Adenocarcinoma	30 (13.3%)
	Adenosquamous	6 (2.7%)
Differentiation	Low	43 (19.1%)
	Moderate	68 (30.2)
	High	74 (32.9%)
	Unknown	40 (17.8%)
Clinical width	Mean (mm)	48.3 ± 13.6
MRI based volume evaluation	Mean (cm^3)	48.1 ± 42.5
Extended field RT		38 (16.9%)
Hb	Mean (g/dL)	11.8 ± 1.7
Overall treatment time	Mean (days)	50.9 ± 10.1
Dosimetric parameters		
HR-CTV	Mean Volume (cm^3)	32.6 ± 21.8
	Mean D100 (Gy)	63.8 ± 7.3
	Mean D90 (Gy)	80.4 ± 10.3
IR-CTV	Mean D100 (Gy)	56.7 ± 4.6
	Mean D90 (Gy)	67.7 ± 6.1
Bladder	Mean D2cm^3 (Gy)	71.1 ± 8.7
Rectum	Mean D2cm^3 (Gy)	62.1 ± 6.7
Sigmoid colon	Mean D2cm^3 (Gy)	60.0 ± 5.7
TRAK	Mean cGy/m^2	1.94 ± 0.3
Image modality	MRI	201 (89.3%)
	CT	24 (10.7%)

OTT: overall treatment time, PAN: para-aortic nodes, HR-CTV: high-risk clinical target volume, IR-CTV: intermediate risk clinical target volume, Hb: concentration of hemoglobin at treatment start, TRAK: total reference air kerma.

Local control prognostic factors

A combination of clinical (age < or ⩾45 years, stage: I–II vs. III–IV, positive vs. negative nodes, clinical tumor with ⩾ or <5 cm, overall treatment time ⩾ or <56 days, concomitant chemotherapy yes or no, MRI based tumor volume ⩾ or <45 cm^3, HR-CTV volume ⩾ or <30 cm^3), biological (histologic subtype: squamous cell carcinoma vs. others, differentiation: well vs. moderate or low, concentration of hemoglobin at treatment initiation: ⩾ or < 11 g/dL), and dosimetric parameters were tested (D90 of the HR-CTV: ⩾ or <85 Gy (α/β = 10 Gy), D90% of the IR-CTV: ⩾ or <65 Gy, TRAK ⩾ or <1.8 cGy/m^2). In univariate analysis, the overall treatment time, the D90 for IR-CTV, the D90 for HR-CTV, the TRAK and the HR-volume were prognostic factors for local control ($p \leqslant 0.05$) (additional material). These variables were analyzed in a Cox model (overall model fit: $p = 0.001$). In multivariate analysis, the overall treatment time, and the HR-CTV volume were independent factors with a relative risk ratio of local relapse of 2.14 and 2.51, respectively, in case of OTT >55 days ($p = 0.047$) and HR-CTV volume ⩾30 cm^3 ($p = 0.048$), respectively (Table 2).

Impact of D90s

Probit models were generated for D90 of the HR- and IR-CTVs. Both parameters appeared significantly correlated with local control in the whole series ($p = 0.004$ and 0.024, respectively). According to these models, the current planning aims of 85 Gy to the D90 of HR-CTV should provide a local control of 91% (Fig. 2, and Supplemental Table 1). The threshold of 60 Gy to the D90 IR-CTV corresponds to an 81% rate of local control. To warrant a 90% local control rate, the D90 HR and IR-CTV should be 83.5 Gy (76.5–102.6) and 70.8 Gy (65.4–111.9), respectively (see Fig. 2).

FIGO stage had significant impact on these thresholds ($p = 0.005$). The delivery of 85 Gy to the D90 HR-CTV corresponds to 94.5% local control in tumor stage IB–IIA (80/225, 35.6%), 88.5% in patients with stage IIB tumors (110/225; 48.9%), and 85% in patients with stage III–IVA tumors (35/225, 15.5%) (Fig. 3A). According to stage, total doses of 71.5 Gy in tumor stage IB–IIA, 89.7 Gy in IIB, and 97 Gy in III–IV have to be reached to achieve a 90% probability of local control.

According to tumor width at diagnosis, patients with tumors ⩾50 mm (113/225, 50.2%), required 93 Gy to warrant a 90% local control, whereas 73.9 Gy were equivalent in smaller lesions (<50 mm) ($p = 0.03$) (Fig. 3B). Based on the HR-CTV volume, 92 Gy were required in case of volumes ⩾30 cm^3 (75/225, 33.3%), 73.9 Gy (150/225, 66.7%) in case of volumes <30 cm^3 ($p = 0.03$) (Fig. 3C).

Table 2
Prognostic factors for local control (uni and multivariate analysis).

Variable	Adverse Criterion	Adverse criterion absent 2-year local control	Adverse criterion present 2-year local control	Log rank	Cox model	Related risk	95% CI lower bound	95% CI upper bound
Age	<45 years	87.7%	86.3%	0.67	–	–	–	–
Stage	III–IV (vs. I–II)	89.2%	75.0%	**0.012**	0.708	1.178	0.501	2.770
Positive nodes	Yes (vs. no)	87.9%	87.2%	0.934	–	–	–	–
Histological subtype	ADK and ADS (vs. SCC)	87.8%	83.9%	0.62	–	–	–	–
Differentiation	Moderate and poor (vs. well vs. unknown)*	90.0%	86.0%	0.69	–	–	–	–
Clinical Tumor width at diagnosis	>50	93.6	80.6%	**0.006**	0.251	1.666	0.697	3.978
MRI based volume (cm^3)	>45	89.1%	83.6%	0.228	–	–	–	–
OTT (days)	>55	90.3%	76.7%	**0.004**	**0.047**	2.136	1.010	4.517
Concomitant chemotherapy	No vs. Yes	87.4%	83.3%	0.624	–	–	–	–
Hb (g/dL)	<11	93.2%	85.4%	0.079	–	–	–	–
D90% HR-CTV (Gy)	<85 Gy	95.6%	83.2%	**0.008**	0.516	1.571	0.402	6.135
D90% IR-CTV (Gy)	<65 Gy	89.8%	80.2%	**0.031**	0.779	1.126	0.491	2.577
TRAK (cGy/m^2)	<1.8	92.5%	80.7%	**0.025**	0.514	1.350	0.549	3.322
HR-CTV volume (cm^3)	⩾30	94.1%	71.7%	**<0.0001**	**0.048**	2.506	1.007	6.25

OTT: overall treatment time, HR-CTV: high-risk clinical target volume, IR-CTV: intermediate risk clinical target volume, Hb: concentration of hemoglobin at treatment start, TRAK: total reference air kerma, CI: confidence interval. Significant p values in bold.
* Unknown: results non shown.

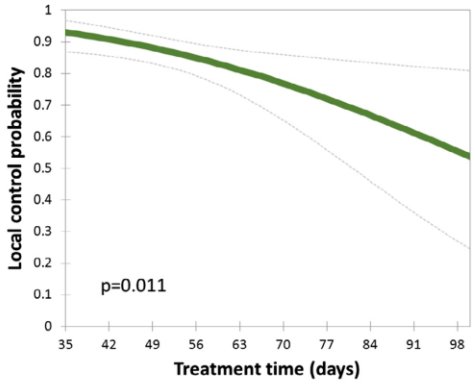


Fig. 1. Relationship between overall treatment time and local control.

Impact of overall treatment duration

Focusing on treatment duration, a cut-off of 55 days was established ($p = 0.022$, odds ratio = 2.44). The inverse correlation (probit model) between overall treatment time and local control is shown in Fig. 1 and Supplemental Table 2. From this model, a trendline was generated: local control = $-0.0063 \times$ OTT + 1.1869 (coefficient of determination, $R^2 = 0.95$). According to this equation, the loss of probability of achieving local control was evaluated to approximately −0.63% per day beyond 55 days.

By sorting patients according to three thresholds: ⩽49 days (131/225, 58.2%), 50–55 days (42/225, 18.7%), ⩾56 days (52/225, 23.1%), probit analyses showed significant correlations between D90 HR-CTV and local control probability ($p = 0.001$). In this model, D90 HR-CTV of 85 Gy would correspond to a 78% probability of local control in patients when treatment time exceeded 55 days, 91.9% for OTT between 50% and 55%, and 93.7% when OTT was <50 days (Fig. 3D). In theory, patients treated within 7 weeks have a 90% probability of achieving local control with a D90 HR-CTV of 77.6 Gy (Fig. 4). To reach the same efficiency, the D90 HR-CTV should be increased to 81.2 and 105.5 Gy in case of OTT exceeding 50 days and 55 days, respectively.

Impact of D90 HR-CTV according to treatment time and HR-CTV volume

Finally, patients were sorted according to the 2 independent prognosis factors identified with the Cox model. Patients were distributed as follows: 125/225 in the subgroup OTT <56 days and HR-CTV volume <30 cm^3; 29/225: OTT >55 days and HR-CTV volume <30 cm^3, 48/225 OTT <56 days and HR-CTV volume ⩾30 cm^3, and 29/225 OTT >55 days and HR-CTV volume >30 cm^3. According to the probit model, 85 Gy would provide 94.3%, 86.6%, 81.7%, and 64.5% local control, respectively ($p = 0.001$, Fig. 4).

Discussion

Several studies have reported the detrimental effect of treatment duration on local control before the advent of chemoradiation and IGABT. Fyles et al. were the first to report a consistent loss of local control, approximately 1% per day of treatment prolongation beyond 30 days [11]. In this series, the majority of the patients received hypofractionated EBRT (45 Gy in 20 fractions) followed by a single BT fraction. Those results were later on confirmed by Girinsky et al., with a threshold of 52 days and conventional EBRT fractionation. Perez et al. reported a correlation between OTT and pelvic control within a large series of 1 224 patients treated for stage I–III lesions and a cutoff at 7 weeks. Thereafter additional studies proposed various thresholds usually ranging from 7 to 8 weeks, with various impacts on outcomes [12–14]. In their report, Petereit et al. justified this finding by a radiobiological model of cell kill in which the modification of treatment time greatly influenced the proliferation of tumor cells for a given dose and dose rate. However, in an editorial, Patricia Efeil wondered in what extent excessive OTT is the reflection of a tumor of poor prognosis rather than a faulty management of the treatment [15]. For instance, Peteiret et al. stated that poor response to radiotherapy was their most frequent explanation for increased OTT [16]. For Files et al., a failed attempt in implanting the applicator (false path in cervix, uterus perforation) was the most common explanation [11]. In our experience, even if the causes were not studied in detail, treatment delay was mainly caused by a lack of rigor in coordinating EBRT and brachytherapy, and to hematologic toxicity (neutropenia, thrombopenia) which required postponing brachytherapy. False paths during the implantation are rare since we guide the implantation with ultrasound. As image-guided BT is emerging as a standard treatment, the actual tendency is to limit the number of brachytherapy centers, mainly to academic departments, due to material requirements. However, numerous patients are still receiving chemoradiation in peripheral centers. Therefore, anticipation is needed to warrant access to modern treatment platforms, and MRI facilities within the correct timeframe. Hematologic toxicity is the consequence of concomitant chemotherapy

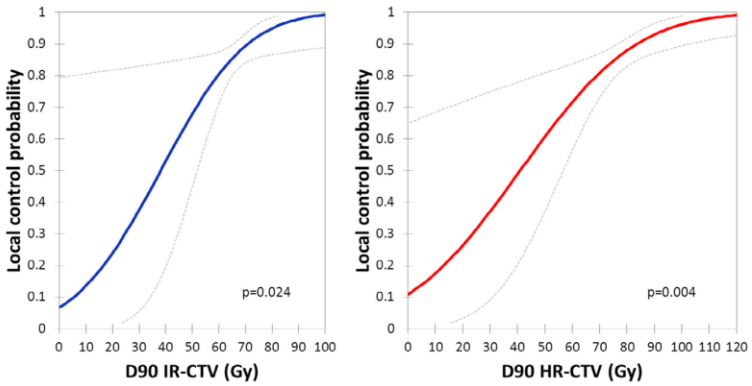


Fig. 2. Dose–response relationships for local control: D90% HR-CTV and D90% IR-CTV Greay dashes: 95% confidence interval.

with the irradiation of the pelvic bone marrow. Its incidence is expected to be decreased in the future by the use of IMRT and an effective avoidance of the bone marrow, but so far little evidence has been reported. It can also be an issue in the future if randomized studies such as OUTBACK demonstrate the role of adjuvant chemotherapy in high risk patients. A mon avis, c'est hors sujet.

Recently, Shaverdian et al. challenged the dogma of treatment time, suggesting that concomitant chemoradiation could compensate its detrimental effect [17]. They compared two cohorts of patients: 206 treated with radiotherapy alone and 166 with concomitant chemoradiation, which became a standard in the early 2000. They found out that treatment duration over 62 days tended to adversely impact outcomes in the group of patients treated with radiotherapy alone but not in the one treated with chemoradiation.

Our data are not consistent with this last publication, and suggest that the combination of dose escalation provided by modern brachytherapy techniques with chemoradiation does not compensate excessive treatment duration. According to our findings, excessive treatment duration, over 55 days (8 weeks) exposes patients to a 2.4-fold risk of local relapse. This conclusion is consistent with those published recently by Song et al. who reported a series of 113 patients treated with concomitant chemoradiation followed by A point based BT. They showed that prolongation of treatment over 56 days exposed to a 2.9-fold risk of pelvic failure in multivariate analysis ($p = 0.02$). Our data also suggest that it is possible, to some extent, to compensate for excessive OTT by increasing the D90 HR-CTV. Little difference was shown between 7 weeks and 8 weeks, although according to the probit model, a significant increase of the D90 HR-CTV is required to overcome an OTT of over 8 weeks. In view of the theoretical threshold to be reached, this is feasible in all patients.

Dose was one of the first demonstrated prognostic factors, justifying the use of optimized BT to reach high dose thresholds while preserving the organs at risk. Our series confirms the predominant dose–effect relationship, for both IR and HR-CTV. Our series offers a large range of doses to the HR-CTV, as it includes the implementation of IGABT in our department. [4]. In a previous publication, we showed that the first 45 patients received 75 Gy to the D90 of the HR-CTV whereas the 40 last ones reported in that publication received 81 Gy, while maintaining, or even slightly decreasing, the dose to the OAR, and as a consequence abandoned post radiation hysterectomy [4,18]. Previous reports based on 2D data demonstrated that high doses to point A were needed to warrant local control [19]. A similar dose threshold was maintained in the GEC-ESTRO recommendations as the planning aim to reach for the D90 of the HR-CTV. The second aim of 60 Gy to the D90 of the IR-CTV

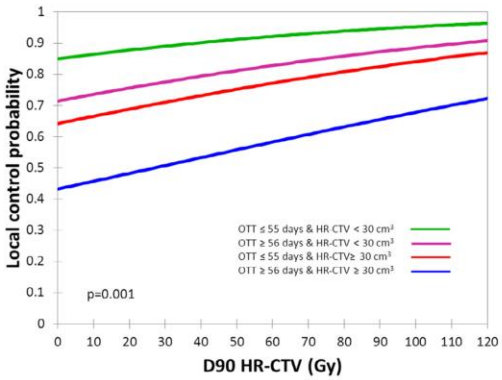


Fig. 4. Dose–response relationships between D90 HR-CTV and local control according to treatment time and HR-CTV volume.

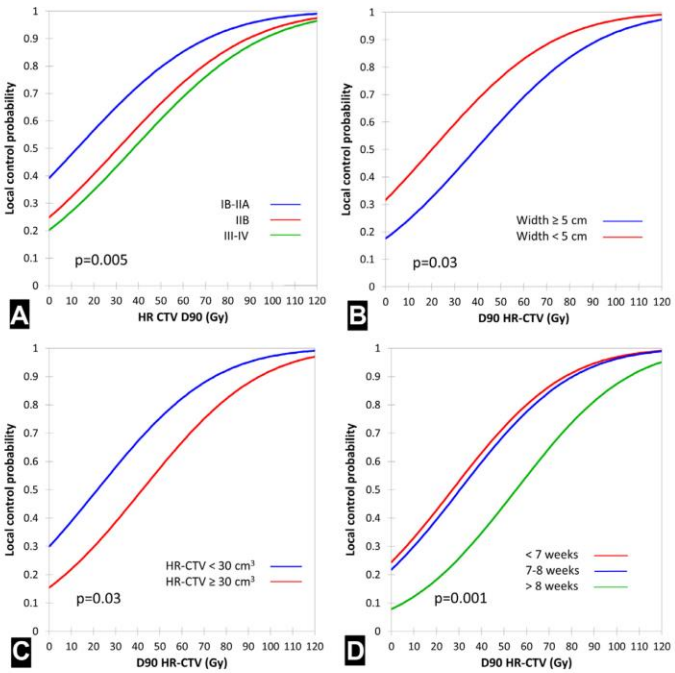


Fig. 3. Dose–response relationships between D90 HR-CTV and local control according to FIGO stage (A), tumor width at diagnosis (B), HR-CTV volume (C), and treatment time (D).

corresponds to the surrounding isodose recommended to be reported by ICRU. Recent monocentric studies reported high doses to the D90 of the HR-CTV and high local control rates [3,20]. The first study which demonstrated a dose correlation between modern 3D dosimetric parameters was published by Dimopoulos et al. [5]. In a cohort of 141 patients treated with HDR brachytherapy, 8 patients experienced local relapses. The authors showed a significant relationship between the D90 for HR-CTV and local control. A dose of 86 Gy (EqD2) for D90 was correlated with a local control rate of 90%. They also reported a trend in favor of a relationship between the D90 of the IR-CTV and local control, which did not prove to be significant. They proposed to sort patients according to initial tumor width and to tumor response to EBRT. The dose–effect correlation was reproduced in the sub-group of patients with bulky tumors (width >5 cm) with poor response to the first part of the treatment (residual disease 5 cm in width). According to these findings, the threshold to reach for bulky lesions was 91–92 Gy to the D90 of the HR-CTV, depending on the subgroup of patients. Our study reproduces these results, with pulsed-dose rate BT, and converting doses using the linear quadratic model and similar parameters for comparison. In the whole series, as well as in the subgroup of patients with tumor width $\geqslant$5 cm, we report very similar findings: 91% local control warranted by 85 Gy to the D90 HR-CTV (vs. 90% and 86 Gy) and 93 Gy to warrant 90% of local control in patients with tumor width $\geqslant$5 cm (vs. 91–92 Gy). Additionally, we concluded that an increase of prescription aims is required in stage III and IV lesions, whereas a decrease in stage I and IIA should, in principle, provide equivalent results. On the same basis, the prescription could be adapted to the HR-CTV volume, which is function of tumor response to EBRT, as well as the initial tumor volume. Studies reporting on larger numbers, such as EMBRACE and retro-EMBRACE, are required to refine these models. Ultimately, they can lead to recommendations or clinical studies on the planning aims to reach according to various clinical criteria.

Those theoretical models are consistent so far with the publications reporting on clinical outcomes. The Vienna team, based on the same population, reported that the patients who did not experience local recurrence received 87 ± 16 Gy in 90% of the HR-CTV, vs. 75 ± 12 for those which had a local failure ($p < 0.05$) [21]. Schmid et al. studied 21 local relapses and compared their dosimetric parameters to 244 patients with locally controlled disease. They reported a mean D90% of the HR-CTV of 77 Gy in the patients with local failure and 95 Gy in the group with successful local treatment [22]. However, they also observed 7 patients who relapsed after receiving more than 87 Gy. Recently, Nomden et al. reported a local control rate of 93% at 3 years with a delivery of a mean of 83.3 Gy to the D90 of the HR-CTV [20].

Conclusions

Treatment intensification does not overcome the negative effect of overall treatment time, which remains an independent prognosis factor in the era of image-guided adaptive BT following concomitant chemoradiation, alongside the HR-CTV volume. D90 to both IR and HR-CTV are also predominant in the probability of local control. Dose–effect relationships suggest that the prescribed D90 HR-CTV should be increased to overcome adverse prognosis factors, or conversely could be safely decreased in good prognosis patients.

Conflict of interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.045.

References

[1] Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:111–9.
[2] Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:5802–12.
[3] Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2011;100:116–23.
[4] Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, Champoudry J, Goulart J, Vanneste B, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. Oncologist 2013;18:415–22.
[5] Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dorr W, et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. Radiother Oncol 2009;93:311–5.
[6] Magne N, Chargari C, SanFilippo N, Messai T, Gerbaulet A, Haie-Meder C. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. Brachytherapy 2009;9:274–7.
[7] Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. Oncologist 2012;17:64–71.
[8] Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Perez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al. Recommendations from GYNAECOLOGICAL (GYN) GEC–ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol 2010;96:153–60.
[9] Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74:235–45.
[10] Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, 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. Radiother Oncol 2006;78:67–77.
[11] Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. Radiother Oncol 1992;25:273–9.
[12] Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:1051–6.
[13] Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:391–7.
[14] Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1275–88.
[15] Eifel PJ, Thames HD. Has the influence of treatment duration on local control of carcinoma of the cervix been defined? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1527–9.
[16] Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1301–7.
[17] Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Straub MR, et al. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:562–8.
[18] Chargari C, Magné N, Dumas I, Messai T, Vicenzi L, Gillion N, et al. Physics contribution and clinical outcoles with 3D-MRI-pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:133–9.
[19] Perez CA, Fox S, Lockett MA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos A, et al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:885–98.
[20] Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Moerland MA, Witteveen PO, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. Radiother Oncol 2013;107:69–74.

[21] Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C, Fidarova EF, Berger D, Georg P, et al. Dose–volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:56–63.

[22] Schmid MP, Kirisits C, Nesvacil N, Dimopoulos JC, Berger D, Potter R. Local recurrences in cervical cancer patients in the setting of image-guided brachytherapy: a comparison of spatial dose distribution within a matched-pair analysis. Radiother Oncol 2011;100:468–72.

IV.2 Relations dose-volume effet pour les organes à risque

Pendant des années, la dose délivrée aux organes à risque a été rapportée en deux points décrits dans le rapport ICRU 38, l'un pour le rectum, l'autre pour la vessie. Si le point rectum semblait dans la majorité des séries corrélé à la morbidité rectale tardive, celui de la vessie ne l'était pas. Les doses calculées en ce dernier point ne représentaient d'ailleurs pas les doses maximales délivrées à la vessie. De la même manière que pour les paramètres dosimétriques des CTV, le GEC-ESTRO a proposé en 2006 de rapporter la dose délivrée aux organes à risque dans de petits volumes ($D2cm^3$ et $D0.1cm^3$). L'objectif des deux études suivantes était d'établir des corrélations entre ces deux paramètres dosimétriques et la probabilité de survenue d'effets radio-induits.

IV.2.1 Relations dose-volume effet pour le rectum et la vessie pour des patientes traitées à Gustave Roussy par la curiethérapie guidée par l'image.

IV.2.1.1 Introduction

L'objectif de ce travail était d'identifier des corrélations dose-effet entre les paramètres dosimétriques volumétriques et la survenue d'effets secondaires radio-induits.

IV.2.1.2 Matériels et méthodes

IV.2.1.2.1 Critères d'inclusion

Les patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé ont été identifiées à partir de la base de données du département. Celles traitées à visée curative avec une combinaison de radiothérapie externe suivie de curiethérapie adaptative guidée par l'image suivant les recommandations du GEC-ESTRO étaient éligibles. Les patientes ayant reçu un traitement adjuvant ou néo adjuvant ont été exclues, ainsi que les patientes atteintes de lésions de stade IVA, dont la nature ou la prise en charge peuvent impacter significativement la morbidité.

IV.2.1.2.2 Traitements

La procédure de préparation et de réalisation des traitements est décrite dans la section-II.1.

IV.2.1.2.3 Suivi

Les patientes étaient revues 6-8 semaines après la fin du traitement, puis tous les quatre mois pendant 3 ans, puis tous les six mois jusqu'à la cinquième année, et enfin chaque année. Une IRM était réalisée au moins une fois par an, ou plus souvent en cas de suspicion de récidive.

IV.2.1.2.4 Définitions et statistiques

Seuls les événements radio-induits et dont l'organe responsable faisait l'objet d'une évaluation dosimétrique ont été considérés. Les événements tardifs étaient définis comme survenant ou se poursuivant au-delà du seuil de 90 jours après l'initiation du traitement (définition du RTOG). L'échelle CTC-AE 3.0 a été utilisée pour évaluer leur sévérité.

Les patientes ayant une récidive étaient exclues des analyses à partir de la date de la rechute.

En cas d'événements multiples chez une même patiente, le plus sévère (grade le plus élevé) ou à sévérité égale, le plus précoce, était considéré pour les analyses.

Les méthodes statistiques utilisées sont présentées dans l'article correspondant (Th6) exposé à la suite.

IV.2.1.3 Résultats

IV.2.1.3.1Population

225 patientes identifiées 217 patientes éligibles		
Age moyen (années)		48,3 ± 11,7
Classification FIGO	stade IB1	2.8%
	stade IB2	25.3%
	stade IIA	8.3%
	stade IIB	50.7%
	stade IIIA	1.8%
	stade IIIB	11.1%
Envahissement ganglionnaire lombo-aortique (LA) diagnostiqué sur la TEP ou au curage LA.		8.3%
Suivi médian		35.0 mois (3,3 à 112,6)
Radiothérapie externe limitée au pelvis		82.5%
Radiothérapie avec des champs étendus		17.5%
Chimiothérapie concomitante		95%
Curiethérapie guidée par IRM		90.8%
Curiethérapie guidée par scanner		9.2

IV.2.1.3.2 Morbidité urinaire

IV.2.1.3.2.1 Description des événements rapportés

Les évènements urinaires ont été recensés et regroupés en fonction de leur nature et de leur sévérité.

	Items	Incontinence	Cystite	Hématurie	Sténose	Fistule	Impériosités
Vessie	Grade 0	**52** (76.0%)	**190** (87.6%)	**207** (95.4%)	**213** (98.2%)	**214** (98.6%)	**152** (70.0%)
	Grade 1	**34** (15.7%)	**17** (7.8%)	**6** (2.8%)	**1** (0.5%)	**0**	**51** (23.5%)
	Grade 2	**16** (7.3%)	**10** (4.6%)	**4** (1.8%)	**1** (0.5%)	**0**	**12** (5.5%)
	Grade 3	**2** (0.9%)	**0**	**0**	**2** (0.9%)	**3** (1.4%)	**2** (0.9%)
	Grade 4	--	--	**0**	**0**	**0**	**0**

161 évènements ont été recensés. Le nombre de patientes ayant eu plusieurs évènements de nature différente a été évalué et l'évènement le plus sévère par patiente a été identifié.

Les délais moyens de survenu de l'événement par grade ont été comparés, montrant l'absence de différence significative en fonction de sa nature ou de sa sévérité.

161 ***événements rapportés***

- grade 1 : **109** (67.7%)
- grade 2 : **43** (26.7%)
- grade 3 : **9** (3.7%).

Certaines patientes ont rapporté plusieurs événements :

- 1 item : **35** patientes (35.7%)
- 2 items : **42** patientes (42.8%)
- 3 items : **15** patientes (15.3%)
- 4 items : **6** patientes (6.1%)

Grade le plus sévère / patiente

- grade 1 : **56** patientes (25.8%)
- grade 2 : **34** patientes (15.7%)
- grade 3 : **8** patientes (3.7%).

Délai moyen **16.5** ± 15.5 mois

- grade 1 : **17.2** ± 16.5 mois
- grade 2 : **15.5** ± 15.1 mois
- grade 3 : **16.2** ± 10.3 mois

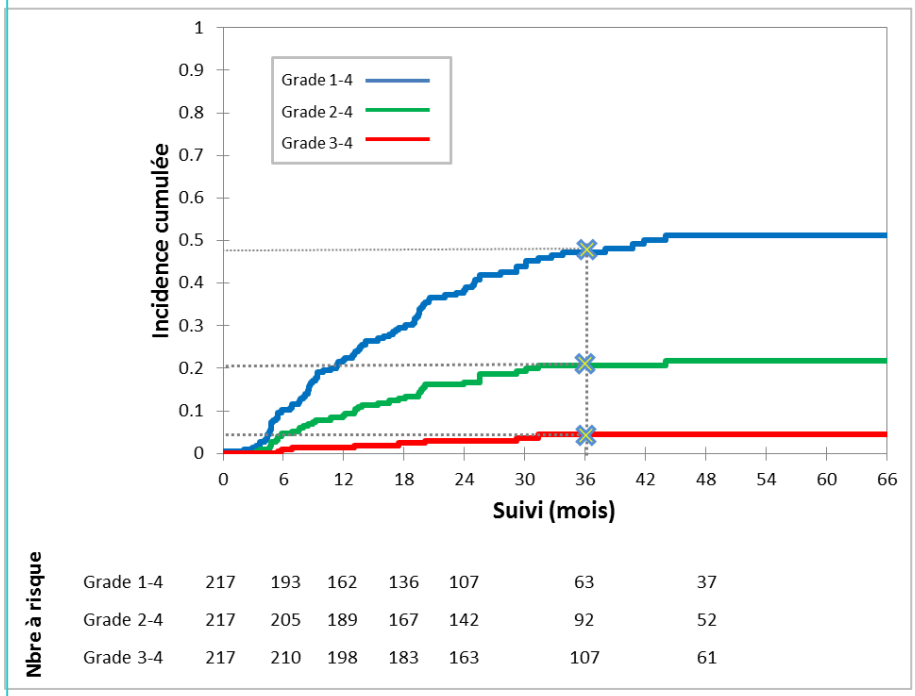
Absence de différence de délai en fonction de la sévérité des événements p=0.9)

- grade 1-2 : **16.6** ± 15.9 mois
- grade 3-4 : **16.2** ± 10.3 mois

IV.2.1.3.2.2 Incidence et prévalence des événements urinaires

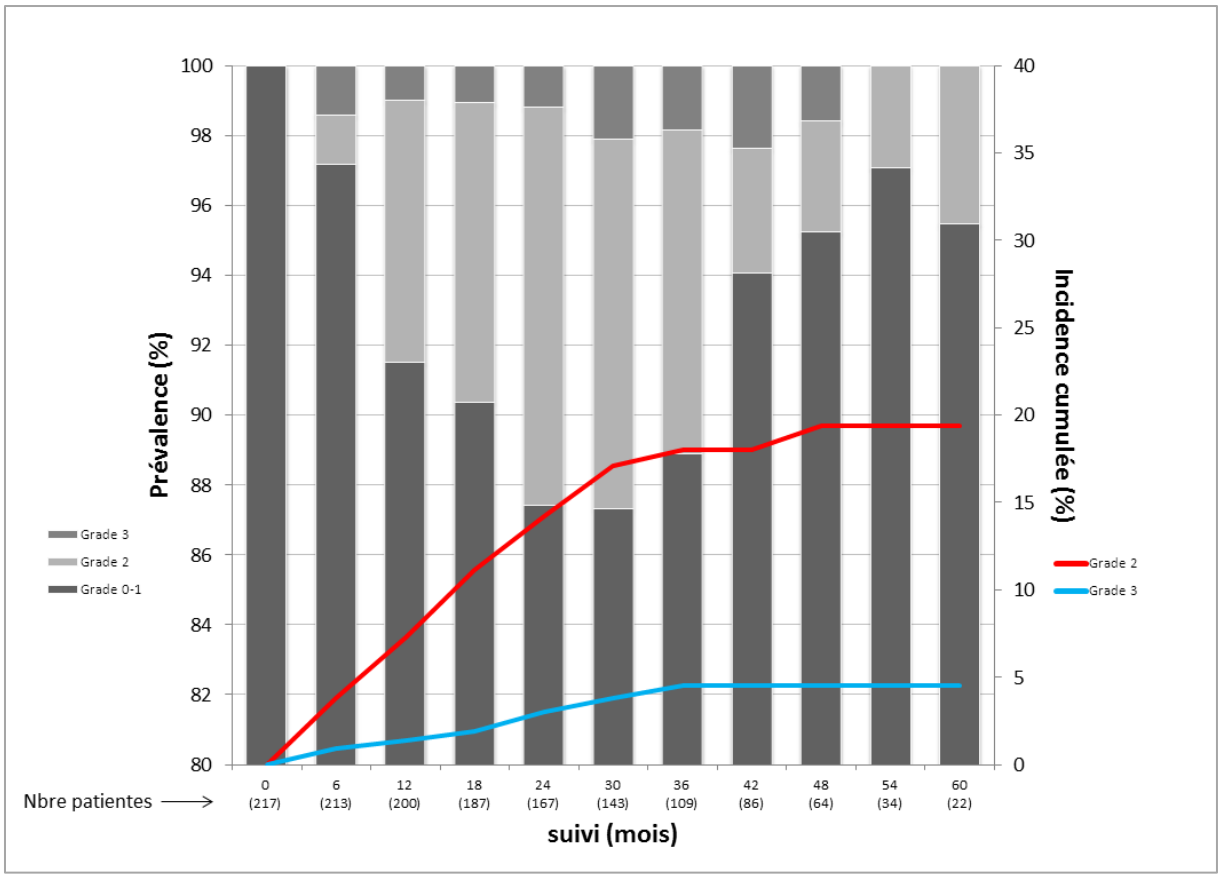
L'incidence cumulée représente le taux d'évènements survenu entre le début du traitement et une date donnée. Elle ne prend pas en compte une éventuelle résolution de l'événement.

La prévalence représente quant à elle le taux d'évènements en cours à un moment d'observation donné.



Incidence cumulée à 3 ans:

- grade 1-4 : 47.3%,
- grade 2-4 : 20.7%,
- grade 3-4 : 4.4%



Prévalence

	grade 2	***grade 3***
• à 1 an :	7.5%	1.0%
• à 2 ans :	11.4%	1.2%
• à 3 ans :	9.3%	1.9%
• à 4 ans :	3.2%	1.6%

IV.2.1.3.2.3 Comparaison des doses moyennes délivrées à la vessie

Les D0.1cm^3 et D2cm^3 moyennes par grade ont été comparées.

			D0.1cm^3 (Gy)		D2cm^3 (Gy)	
		Effectif (%)	Moy +/-DS	p *	Moy +/-DS	p *
Vessie	Grade 0	**119** (54.8%)	**83.9** ± 18.3	**0.009**	**68.3** ± 8.7	**0.006**
	Grade 1	**56** (25.8%)	**84.0** ± 17.1		**67.3** ± 7.9	
	Grade 2	**34** (15.7%)	**90.6** ± 18.7		**71.1** ± 8.6	
	Grade 3	**8** (3.7%)	**99.8** ± 23.3		**76.3** ± 9.1	

Les D2cm^3 et D0.1cm^3 ***étaient significativement augmentées*** avec la sévérité de la morbidité (p=0.006 et 0.009, respectivement).

Différences significatives également en groupant les patientes par sévérité des événements grade 0-1 versus 2-4

- **D2cm^3** (*grade 0-1*) = **68.0**±8.4 Gy **D2cm^3** (*grade 2-4*) = **72.1**±8.8 Gy (p=0.005)
- **D0.1cm^3** (*grade 0-1*) = **83.9**±17.9 Gy **D0.1cm^3** (*grade 2-4*) = **92.4**±19.7 Gy (p=0.022)

IV.2.1.3.2.4 Relations dose-effet / analyses Probit pour les événements vésicaux

Dans les analyses Probit, les évènements sont encodés en binaire (0/1, non survenu/ survenu). La notion du délai de survenue n'intervient pas. Une corrélation entre chaque type d'évènement et les paramètres dosimétriques a été testée, par degré de sévérité :

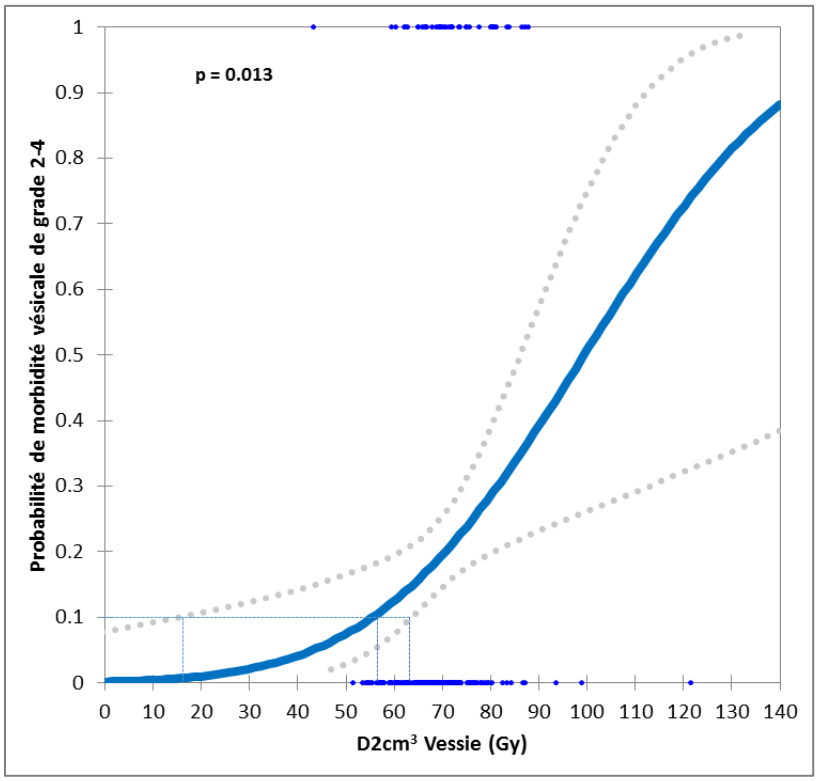
Item	Grade	D0.1cm^3	D2cm^3
Impériosités	1-4	0.46	0.885
	2-4	0.154	0.056
	3-4	0.748	0.141
Incontinence	1-4	0.552	0.767
	2-4	0.226	0.158
	3-4	0.459	0.565
Cystite	1-4	0.430	0.073
	2-4	0.427	0.116
Hématuries	1-4	0.515	0.452
	2-4	0.104	0.147
	3-4	---- *	---- *
Sténose	1-4	0.154	**0.031**
	2-4	0.222	**0.039**
	3-4	0.234	**0.029**
Fistule	3-4	**0.022**	0.072
Tous	1-4	0.144	0.368
	2-4	**0.01**	**0.007**
	3-4	**0.046**	**0.022**

*événement non observé.

Des corrélations statistiques significatives ont été observées :

- Entre sténoses de tout grade et **D2cm^3**,
- Entre fistule de grade 3-4 et **D0.1cm^3**.
- Entre tout type d'événement vésical, de ***grade 2-4 et 3-4*** et **D0.1cm^3** et **D2cm^3**

La D2cm^3 correspondant, en théorie, à une probabilité de 10% de survenue d'un évènement (ED10%, D2cm^3) a été évaluée



L'ED10, pour les événements de tout type, de grade 2-4 était :
55.4 Gy (15.7-63.6)

Des corrélations statistiquement significatives ont été observées entre:

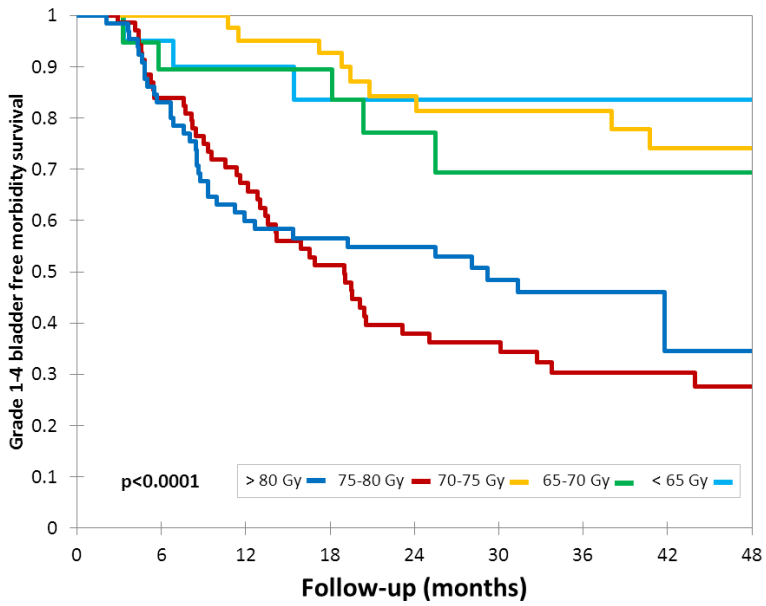
- Probabilité de morbidité vésicale de grade 2-4 et D2cm^3, (n=190, p=0.002) [ED10 of **59.4 Gy** (38.5-65.3)], après exclusion des événements survenus dans les 6 premiers mois.
- Probabilité de morbidité urinaire de grade 2-4 et D2cm^3 (p=0.003) [ED10 of **65.5 Gy** (51.4-71.6)] après exclusion des événements "incontinence urinaire"

Les ED10 pour le risque de sténose étaient:

- grade 1-4 : **91.9** Gy (80.7-206.7),
- grade 2-4 : **94.6** Gy (82.3-279.7)
- grade 3-4 : **96.3** Gy (83.4-222.2)

IV.2.1.3.2.5 Relations dose-effet / test du Log-rank pour les événements vésicaux

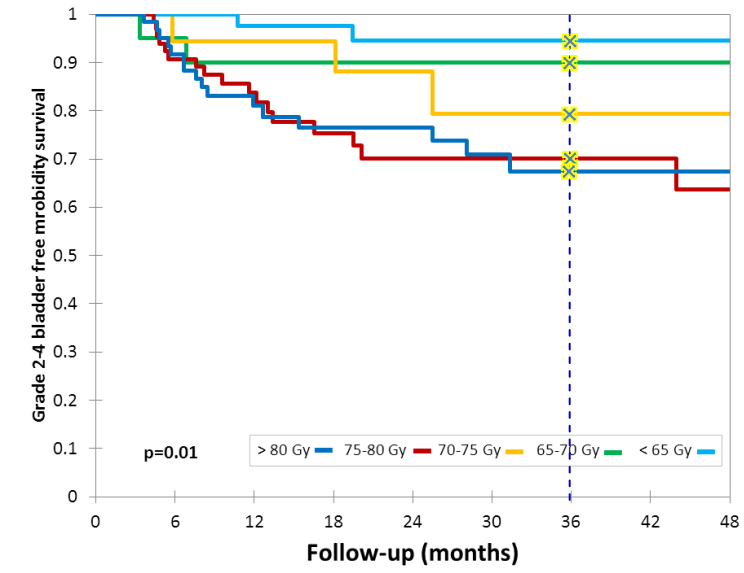
Les patientes ont été regroupées par niveau de D2cm^3 planifiée et des courbes de Kaplan-Meier ont été générées pour évaluer les taux de survie sans évènement. Les courbes de survie ont ensuite été comparées à l'aide du test de Log-rank.



> 80 Gy	21	14	9	3	2
75-80 Gy	18	17	9	5	2
70-75 Gy	43	25	17	9	5
65-70 Gy	69	55	38	25	17
< 65 Gy	66	53	37	25	16

Test du Log-rank.

- Les taux de survies sans évènements étaient significativement diminués avec l'augmentation de la D2cm^3 pour les toxicités de grade 1-4 et 2-4 (p<0.0001 et p=0.01).
- Il n'a pas été observé de différence significative pour les événements de ***grade 3-4 (***p=0.588).



> 80 Gy	21	14	11	4	2
75-80 Gy	18	17	13	6	3
70-75 Gy	43	36	26	16	4
65-70 Gy	69	63	48	33	21
< 65 Gy	66	61	49	31	26

Les taux de survie sans événement de grade 2-4 à 3 ans étaient:

- <65 Gy : 94.5%
- 65-70 Gy : 90%
- 70-75 Gy : 79.3%
- 75-80 Gy : 70.1%
- > 80 Gy : 67.3%

IV.2.1.3.3 Morbidité rectale

IV.2.1.3.3.1 Description des événements rectaux

Les évènements rectaux ont été recensés et regroupés en fonction de leur nature et de leur sévérité.

	Items	Incontinence	Rectite	Rectorragies	Sténose	Fistule
Rectum	Grade 0	**192** (88.4%)	**204** (94.0%)	**188** (86.6%)	**217** (100%)	**216** (99.5%)
	Grade 1	**20** (9.2%)	**12** (5.5%)	**20** (9.2%)	**0**	**0**
	Grade 2	**5** (2.3%)	**1** (0.5%)	**8** (3.7%)	**0**	**0**
	Grade 3	**0**	**0**	**1** (0.5%)	**0**	**1** (0.5%)
	Grade 4	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

68 évènements recensés ont été classés par type et degré de sévérité. Le nombre de patientes ayant eu plusieurs évènements de nature différente a été évalué. Dans cette situation, l'évènement le plus sévère par patiente a été retenu pour les analyses. Les délais moyens de survenue de l'événement par grade ont été comparés, montrant l'absence de différence significative.

68 évènements affectant 51 patientes ont été rapportés:

- grade 1 : **52** (76,5%)
- grade 2 : **14** (20,6%)
- grade 3 : **2** (2,9%).

Items par patiente

- 1 item : **39** patientes (76.5%)
- 2 items : **7** patientes (13.7%)
- 3 items : **5** patientes (9.8%)

Evènement le plus sévère par patiente

- grade 1 : **36** patientes (16.6%)
- grade 2 : **13** patientes (6.0%)
- grade 3 : **2** patientes (0.9%).

Délais moyens: **16.9** ± 10.3 mois

- grade 1 : **16.5** ± 10.9 mois
- grade 2 : **16.1** ± 10.4 mois
- grade 3 : **17.7** ± 7.2 mois

Absence de différence de délai en fonction de la sévérité :

- grade 1-2 : **16.9** ± 10.5 mois
- grade 3-4 : **17.7** ± 7.2 mois (p=0.9).

Pas de différence significative en fonction de la nature des évènements :

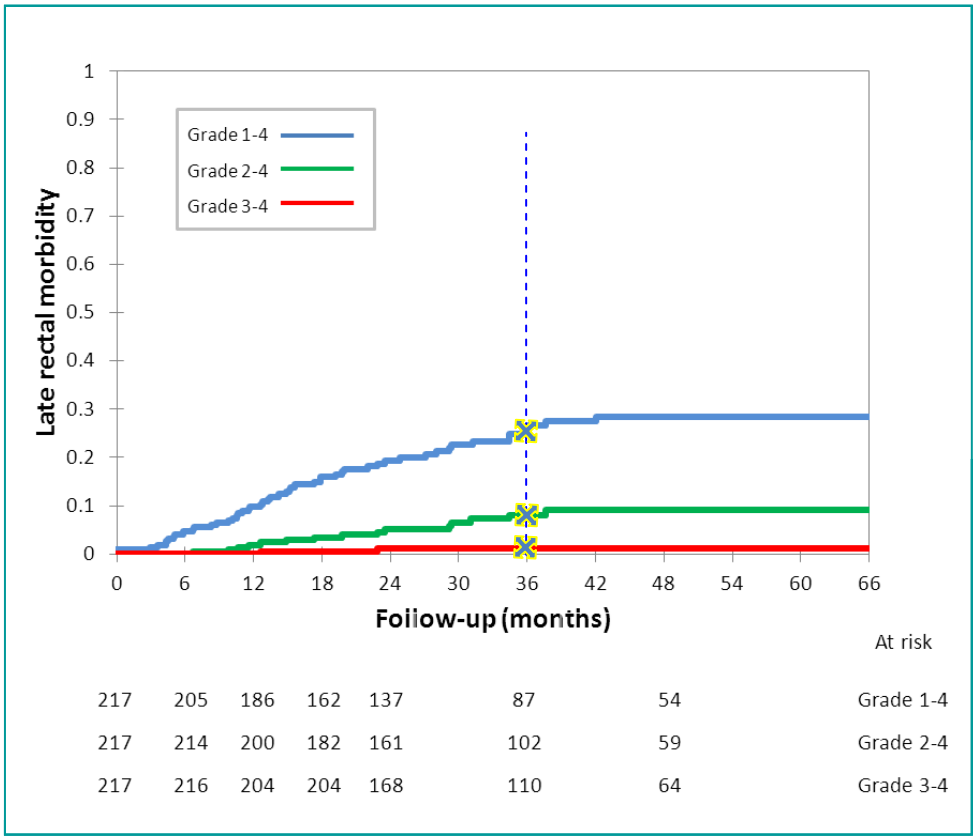
- incontinence : **16.8** ± 11.5 mois
- Rectite : **16.5** ± 11.4 mois
- Rectorragies : **17.5** ± 9.7 mois

La proportion de patientes atteintes d'une toxicité rectale ((51/217) 23.5%) était significativement inférieure à celle concernée par une toxicité vésicale ((98/217) 45.1%) ($p < 0.0001$)

IV.2.1.3.3.2 Incidence et prévalence des événements rectaux

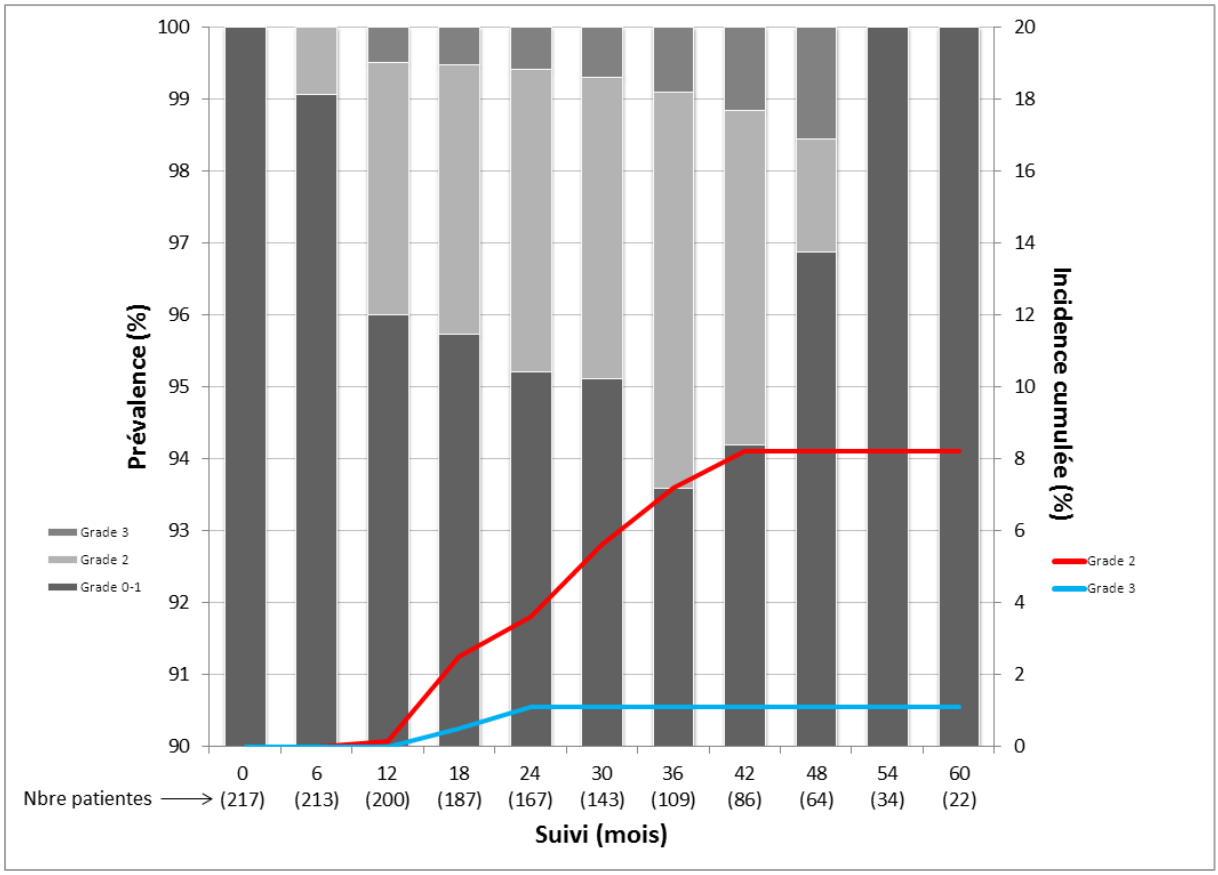
L'incidence représente le taux d'évènements survenu entre le début du traitement une date et une période donnée.

La prévenance représente le taux d'évènements en cours à un moment d'observation donné.



L'incidence cumulée à 3 ans de la toxicité rectale était de :

- grade 1-4 : **28.2%**,
- grade 2-4 : **9.6%**,
- grade 3-4 : **1.2%**



La prévalence des évènements rectaux était de :

	grade 2	***grade3***
à 1 an :	**3.5%**	**0.5%**
à 2 ans:	**4.2%**	**0.6%**
à 3 ans :	**5.5%**	**0.9%**
à 4 ans :	**1.6%**	**1.6%**

IV.2.1.3.2.3 Comparaison des doses moyennes délivrées au rectum

Les doses moyennes max par grade de sévérité ont été comparées.

			D0.1cm^3 (Gy)		D2cm^3 (Gy)	
		N (%)	Moy +/-DS	p *	Moy +/-DS	p *
Rectum	Grade 0	**166** (76.5%)	**68.0** ± 11.0	**0.360**	**59.3** ± 6.3	**0.072**
	Grade 1	**36** (16.6%)	**69.5** ± 12.3		**60.5** ± 6.9	
	Grade 2	**13** (6.0%)	**74.2** ± 17.4		**63.9** ± 7.4	
	Grade 3	**2** (0.9%)	**84.8** ± 21.5		**70.0** ± 10.9	

Les D2cm^3 and D0.1cm^3 ***moyennes n'étaient pas différentes en fonction de la sévérité des événements*** (p=0.072 et 0.360, respectivement).

En regroupant les patientes en deux groupes (morbidité de grade 0-1 contre 2-4) ***: Différence significative*** des doses moyennes délivrées:

- **D2cm^3**(*grade 0-1*) = **59.5**±6.4 Gy **D2cm^3**(*grade 2-4*) = **64.4**±7.8 Gy (p=0.004)
- **D0.1cm^3**(*grade 0-1*) = **68.3**±11.2 Gy **D0.1cm^3**(*grade 2-4*) = **75.7**±15.5 Gy (p=0.022)

IV.2.1.3.3.4 Relations dose-effet / analyses Probit événements rectaux

Dans les analyses Probit, les évènements sont encodés en binaire (0/1, non survenu/ survenu). La notion du délai de survenue n'intervient pas. Une corrélation entre chaque type d'évènement et les paramètres dosimétriques a été testée, par degré de sévérité :

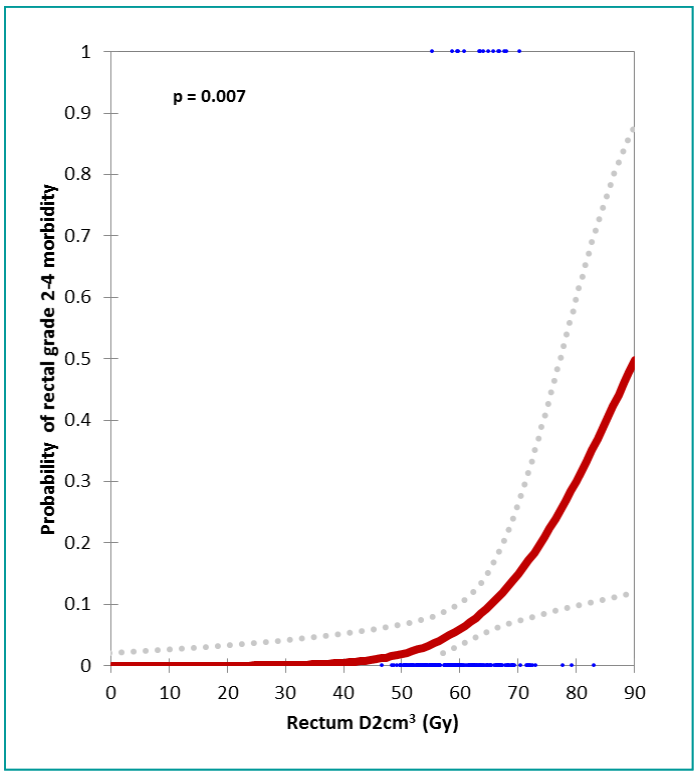
Item	Grade	D0.1cm^3	D2cm^3
Incontinence	1-4	0.053	**0.021**
	2-4	0.184	0.119
	3-4	----*	----*
Rectite	1-4	**0.024**	**0.026**
	3-4	0.721	0.280
Rectorragies	1-4	0.443	0.106
	2-4	0.506	0.053
	3-4	0.202	0.111
Sténose	1-4	----*	----*
	2-4	----*	----*
	3-4	----*	----*
Fistule	3-4	0.721	0.280
Tous	1-4	0.111	**0.017**
	2-4	0.211	**0.013**
	3-4	0.239	0.056

*événements non observés

Des corrélations significatives ont été rapportées :

- Entre probabilité d'**incontinence de grade 1-4 et D2cm^3**, **ED10=58.7** Gy (37.7-65.4)
- Entre probabilité de rectite de grade 1-4 et **D0.1cm^3 and D2cm^3**, **ED10=67.4** Gy (61.3-115.4)
- Entre probabilité de toxicité de toute nature de grade 1-4 et 2-4 and **D2cm^3**

Nous avons évalué la dose D2cm^3 correspondant, en théorie, à une probabilité de 10% de survenue d'un évènement (ED10%, D2cm^3).



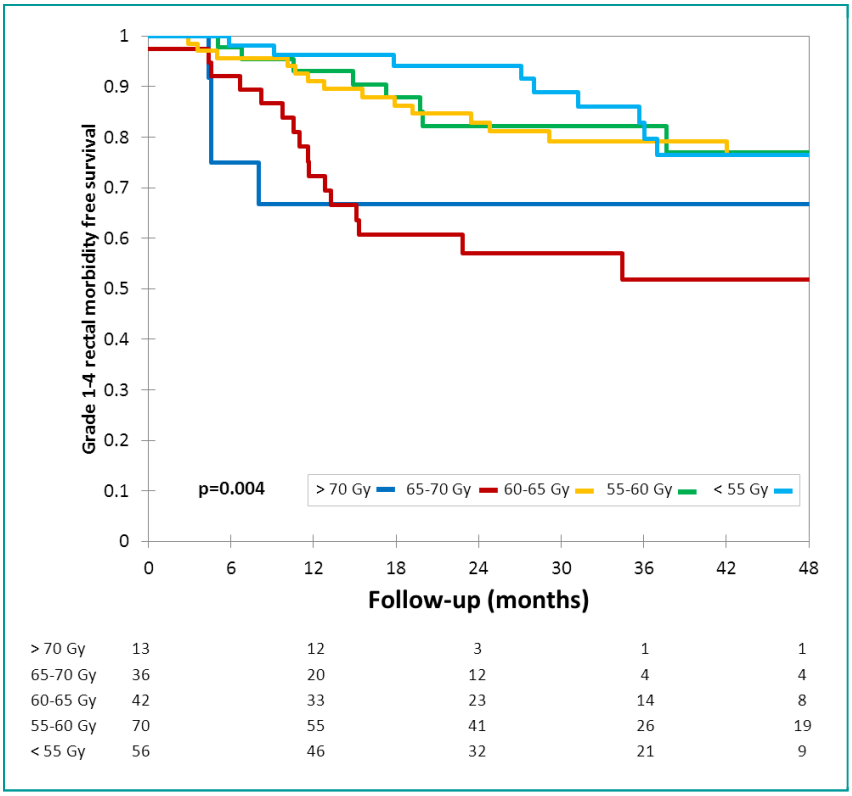
L'ED10 du rectum était:

- Toxicité de toute nature de grade 2-4 : **65.3** Gy (59.8-81.3) (p=0.013)

Après exclusion des évènements "incontinence anale" pour lesquels, la D2cm^3 n'est probablement pas pertinente étant donné la faible probabilité que la région la plus exposée du rectum se situe au niveau du sphincter anal, l'ED10 était évaluée à **68.3 Gy** (62.9-110.9)], p=0.023.

IV.2.1.3.3.4 Relations dose-effet / test du Log-rank événements rectaux

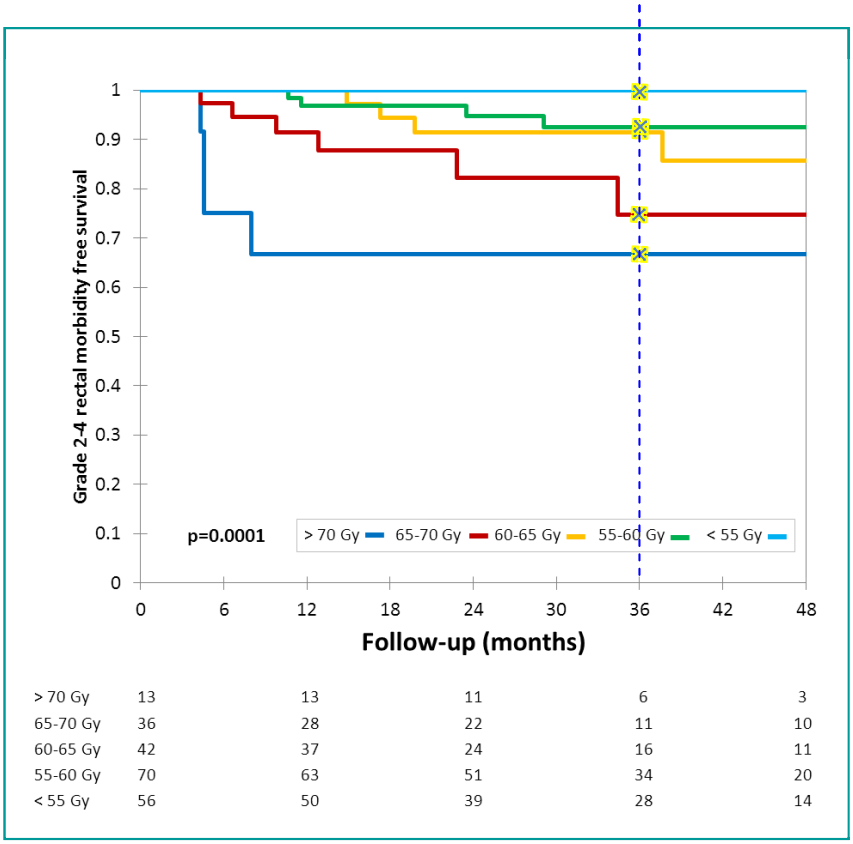
Les patientes sont regroupées par niveau de dose délivrée et des courbes de Kaplan-Meier sont générées pour évaluer la survie sans évènement. Elles sont ensuite comparées à l'aide du test de Log-rank.



> 70 Gy	13	12	3	1	1
65-70 Gy	36	20	12	4	4
60-65 Gy	42	33	23	14	8
55-60 Gy	70	55	41	26	19
< 55 Gy	56	46	32	21	9

Analyses du Log-rank

- Les taux de survie sans évènement décroissaient significativement avec l'augmentation de la D2cm^3 pour les événements de grade 1-4 et 2-4 (p<0.004 and p=0.0001).
- Pas de différence significative pour les évènements de grade 3-4



> 70 Gy	13	13	11	6	3
65-70 Gy	36	28	22	11	10
60-65 Gy	42	37	24	16	11
55-60 Gy	70	63	51	34	20
< 55 Gy	56	50	39	28	14

Les taux de survie sans évènement de grade 2-4 étaient:

- <55 Gy : 100%
- 55-60 Gy : 92.4%
- 60-65 Gy : 91.4%
- 65-70 Gy : 74.8%
- > 70 Gy : 66.7%

- 39 des 217 (18.0%) patientes ont eu des évènements rectaux et vésicaux
- Parmi celles-ci, 5 ont eu des événements de grade ≥ 2 pour les 2 organes

Article Th6

ARTICLE IN PRESS

Radiotherapy and Oncology xxx (2015) xxx–xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com

Original article

Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder

Renaud Mazeron [a,b,*], Pierre Maroun [a], Pauline Castelnau-Marchand [a], Isabelle Dumas [c], Eleonor Rivin del Campo [a], Kim Cao [a], Andrea Slocker-Escarpa [a], Rodrigue M'Bagui [a], Florent Martinetti [c], Anne Tailleur [a], Alain Guemnie-Tafo [c], Philippe Morice [d], Cyrus Chargari [a,b], Dimitri Lefkopoulos [b,c], Christine Haie-Meder [a]

[a] *Radiation Oncology;* [b] *Molecular Radiotherapy, INSERM 1030;* [c] *Medical Physics; and* [d] *Gynecologic Surgery, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 23 March 2015
Received in revised form 24 June 2015
Accepted 25 June 2015
Available online xxxx

Keywords:
Image-guided adaptive brachytherapy
Cervix cancer
Dose–volume parameters
Morbidity
Normal tissue complication probability

ABSTRACT

Purpose: To establish dose–volume effect correlations for late bladder and rectum side effects in patients treated for locally advanced cervical cancer with concomitant chemoradiation followed by pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy.
Material and methods: The dosimetric data, converted in 2 Gy equivalent, from 217 patients were confronted to late morbidity defined as any event lasting or occurring 90 days after treatment initiation. Toxicity was assessed using the CTC-AE 3.0. Probit analyses and Log rank tests were performed to assess relationships.
Results: One hundred and sixty-one urinary and 58 rectal events were reported, affecting 98 (45.1%) and 51 (23.5%) patients, respectively. Cumulative incidences for grade 2–4 bladder and rectal morbidity were 24.3% and 9.6% at 3 years, respectively. Significant relationships were observed between grade 2–4 and 3–4 events and D0.1 cm^3 and D2 cm^3 for the bladder and between grade 1–4 and 2–4 event probability and rectal D2 cm^3. The effective doses for 10% grade 2–4 morbidity were 65.3 Gy (59.8–81.3), and 55.4 Gy (15.7–63.6), respectively, for the rectum and bladder. Without considering urinary and rectal incontinence, for which the pertinence of correlating them with D2 cm^3 is questionable, ED10 were 68.5 Gy (62.9–110.6) and 65.5 Gy (51.4–71.6 Gy). When sorting patients according to D2 cm^3 levels, patients with high D2 cm^3 had significantly lower morbidity free survival rates for grade 1–4 and 2–4 urinary and rectal morbidity.
Conclusion: Significant dose–volume effect relationships were demonstrated between the modern dosimetric parameters and the occurrence of late rectal and urinary morbidity in patients treated with pulsed-dose-rate brachytherapy. Further studies are required to refine these relationships according to clinical cofactors, such as comorbidities.
© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved. Radiotherapy and Oncology xxx (2015) xxx–xxx

Brachytherapy plays a predominant role in the treatment of cervical cancer [1]. Its intrinsic qualities, comprising an important dose gradient and the absence of target movements in relation to the radioactive sources, allow for dose escalation. Despite these advantages, recent reports showed a declining use of brachytherapy as a boost in favor of modern external beam techniques such as IMRT (intensity-modulated radiation therapy) or stereotactic radiotherapy. Han et al. recently showed that this evolution was parallel to a detrimental impact on the outcomes with a decrease of 12% of the 4-year overall survival rate [2]. Image-guided adaptive brachytherapy is a modern technique that allows for accurate definition of target volumes and organs at risk (OAR) with evaluation of dose–volume parameters. Recent cohort studies showed improvement of local control rates with decreasing morbidity in regard to historical data [3–5]. For years, the dose delivered to the rectum and bladder has been reported in ICRU (International commission for radiation units and measurements) points, geometrically defined on X-ray acquisitions of the implant, and not always matching the anatomy. Although both points are known to underestimate the highest doses delivered to both organs [6,7], the ICRU rectal point was renowned to be correlated with morbidity, whereas the ICRU bladder point was not in most reports [8–11]. With the emergence of image-guided brachytherapy, the GEC-ESTRO (Groupe européen de curiethérapie-European society for radiation therapy) recommended in 2005 to report doses to

* Corresponding author at: Radiation Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, 117, Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France.
E-mail address: Renaud.mazeron@gustaveroussy.fr (R. Mazeron).

http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027
0167-8140/© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Mazeron R et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. Radiother Oncol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027

organs at risk (OAR) in small volumes such as D0.1 cm^3 (minimal dose evaluated in the most exposed 0.1 cm^3 of the organ) and D2 cm^3 [12,13]. However, during the last decades authors relied on 2D data to define dose constraints, thus little evidence is currently available from 3D series. Recently, Georg et al. established dose–effect correlations for the bladder and rectum in high dose–rate brachytherapy based on a monocentric series [14]. The aim of our study was to analyze dose–volume effects in the frame of pulsed-dose rate brachytherapy.

Material and methods

Eligibility criteria

Patients with locally advanced cervical cancer were identified from the department database. Those treated with curative intent and a combination of EBRT and image-guided adaptive brachytherapy following the GEC-ESTRO recommendations were eligible. Patients who received neo-adjuvant or adjuvant treatment were excluded, as well as Stage IVA lesions which may inherently alter morbidity, or in cases when a complete response led to the opening of a fistula.

Treatment

The treatment strategy has been described in detail in a previous publication [15]. Briefly, all patients received pelvic ± para-aortic EBRT, in the majority of patients combined with concomitant chemotherapy. The choice of extending the fields to the para-aortic nodes was based on PET findings and on a laparoscopic para-aortic staging, when performed. Pulsed-dose rate image-guided brachytherapy was performed in all cases. A personalized vaginal mold was used in nearly all patients, and patients were treated under MRI guidance (or CT according to contra-indications or unavailability of MRI) [16]. The acquired images were transferred to Oncentra® (Nucletron an Elekta Company, Stockholm, Sweden) or Brachyvision® (Varian Medical Systems, Palo-Alto, USA) platforms for contouring and planning. High-risk and intermediate risk target volumes (HR and IR-CTV) were defined according to the GEC-ESTRO recommendations, as well as the outer contours of the rectum, sigmoid and bladder. Optimization was done manually, starting from a standard loading pattern, to reach the planning aims of 85 Gy to the D90 HR-CTV and 60 Gy to the D90 of the IR-CTV (in 2 Gy equivalent, EqD2, using the linear quadratic model, with α/β = 10 Gy, and a half-time repair of 1.5 h). Institutional dose constraints were 75 Gy to the D2 cm^3 of the rectum and sigmoid and 85 Gy to the D2 cm^3 of the bladder. At the end of the procedure, the number of pulses was adapted to respect a maximal dose per pulse of 0.5–0.6 Gy for the three organs at risk. As a result, the number of pulses ranged from 30 to 60, maintaining the same total absolute dose. Treatment started from the day of insertion, with hourly pulses, and was continuous. A bladder catheter was left open during the whole treatment delivery, as well as during image acquisition.

Follow-up

Patients were revaluated 6–8 weeks after treatment completion, then every 4 months during 3 years, then every 6 months until the fifth year, and thereafter annually. Systematic MRI was performed at least once a year, and when a recurrence was suspected.

Definitions and statistics

According to the RTOG (Radiation therapy oncology group), late morbidity was defined as any event occurring or lasting 90 days after treatment initiation and graded according to the CTC-AE 3.0 (Common toxicity criteria for adverse effects). From 2009, late morbidity was prospectively assessed using the CTC-AE 3.0 (n = 156, 72%). For the previous patients, (n = 61, 28%), the grading scale was not routinely applied, and toxicity was retrospectively graded when missing, according to the description provided in the records. For bladder morbidity the following items were considered: frequency, incontinence, cystitis, bleeding, stenosis, and fistula. For rectal morbidity, items were incontinence, proctitis, bleeding, stenosis, and fistula. Only treatment related toxicities were considered for analyses. For instance, the need for long term replacement of ureteral catheters was not considered in case of presence at treatment initiation (stage IIIB). In patients with urinary or rectal morbidity at baseline, treatment related toxicity was defined as an increase in the score or a reappearance of symptoms after a free interval. For the purpose of this study, the events for which a dosimetric parameter was available were considered. Bowel toxicity, such as diarrhea or bowel stenosis, was not considered. Patients were not considered for morbidity assessments after the occurrence of a pelvic relapse or the initiation of a salvage treatment, which might impact morbidity.

Times were calculated from treatment initiation. Mean doses according to toxicity grades were compared using Kruskal–Wallis and two-sided T tests. Dose–effect relationships were tested using the probit model. Kaplan–Meier curves were generated to evaluate the morbidity outcomes, sorting patients according to dose levels, and compared using Log rank tests. Patients with both rectal and bladder morbidity were considered twice, in rectal and bladder analyses, using the corresponding dosimetric parameters. In probit analysis of specific events, proctitis for instance, patients were considered individually, regardless of the occurrence of other morbidities. While investigating the whole rectal or bladder morbidity, only the highest grade rectal or bladder event was considered, and for Kaplan–Meier analysis its corresponding time to onset. In case of multiple events with similar grade, the most precocious was considered for analysis. Statistical significance was defined as $p < 0.005$. All statistics were performed using the XLSTAT 2014.5 (Addinsoft SARL, Paris, France).

Results

Patients characteristics

Two hundred and twenty-five patients treated from 2005 to 2011 were identified from the database. Among them, 8 were excluded: one had a follow-up inferior to 90 days (progression), and 7 had stage IVA disease with involvement of the bladder at diagnosis, leaving 217 patients eligible for analysis. Their median follow-up was 35.0 months (3.3–112.6). The mean age was 48.3 ± 11.7 years at diagnosis. According to FIGO classification, 2.8% of the tumors were 1B1, 25.3% IB2, 8.3% IIA, 50.7% IIB, 1.8% IIIA, and 11.1% IIIB. Eight point three percent of the patients had para-aortic nodal involvement diagnosed on PET or on para-aortic staging. Eighty-two point five percent of the patients received pelvic EBRT, and the remaining extended field radiotherapy. The EBRT technique was conformal in all cases except two which received IMRT. Ninety-five percent of the patients received concomitant chemotherapy, cisplatin 40 mg/m^2 weekly five times during EBRT, with a final cycle during BT delivery. MRI was used to guide brachytherapy in 90.8% of the patients, CT in the remaining cases. Among the whole cohort, the mean prescribed D90 of the HR and IR-CTV were respectively 80.3 ± 9.8 Gy (EqD2, α/β = 10 Gy), and 67.6 ± 5.8 Gy. Mean prescribed bladder and rectal D2 cm^3 were 68.8 ± 8.6 Gy, and 59.8 ± 6.7 Gy, respectively.

Late urinary morbidity

A total of 161 late urinary events were recorded, affecting 98 patients of 217 (0.45 per patient, Table 1): 109 grade 1 (67.7%),

Please cite this article in press as: Mazeron R et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. Radiother Oncol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027

43 grade 2 (26.7%), and 9 grade 3 (3.7%). Of patients reporting urinary morbidity, 35 patients reported a simple item (35.7%), 42 reported 2 (42.8%), 15 reported 3 (15.3%), and 6 reported 4 (6.1%). No grade 4 or 5 event was observed. Focusing on the highest graded event per patient, 56 patients of 217 had a grade 1 event (25.8%), 34 of 217 a grade 2 (15.7%), and 8 of 217 a grade 3 event (3.7%). The mean time to onset was 16.5 ± 15.5 months (17.2 ± 16.5; 15.5 ± 15.1; 16.2 ± 10.3 months, respectively, for grade 1, 2, 3 events). There was no difference in times between grade 1–2 events versus 3–4 (16.6 ± 15.9 versus 16.2 ± 10.3 months, $p = 0.9$). Cumulative incidences at 3 years of grade 1–4, 2–4, and 3–4 toxicity were 50.9%, 24.3%, and 6%, respectively (Fig. 1). Prevalence of grade 2 urinary morbidity was 7.5%, 11.4%, 9.3%, and 3.2% at 1, 2, 3, 4 years. For grade 3 events, these rates were 1.0%, 1.2%, 1.9%, and 1.6% respectively (Additional Fig. 1).

The mean D2 cm^3 and D0.1 cm^3 were significantly increased according to morbidity severity ($p = 0.006$ and 0.009, respectively, Table 2). D2 cm^3 and D0.1 cm^3 were significantly different among patients with grade 0–1 and grade 2–4 bladder morbidity (68.0 ± 8.4 Gy versus 72.1 ± 8.8 Gy, $p = 0.005$ and 83.9 ± 17.9 Gy versus 92.4 ± 19.7 Gy, $p = 0.008$, respectively).

Probit models showed statistical correlations between the probability of all grade stenosis and D2 cm^3, and between grade 3–4 fistulas and D0.1 cm^3. The effective doses for 10% (ED10%, D2 cm^3) were respectively 91.9 Gy (80.7–206.7), 94.6 Gy (82.3–279.7) and 96.3 Gy (83.4–222.2) for grade 1–4, 2–4, and 3–4 stenosis. On the overall, grade 2–4 and 3–4 events were correlated with both D0.1 cm^3 and D2 cm^3 (Additional Table 1, Fig. 2, and Additional Fig. 4). The effective dose (D2 cm^3) for 10% (ED10) grade 2–4 morbidity was 55.4 Gy (15.7–63.6). For grade 3–4 events, ED10 was 85.3 Gy (76.2–149.8). While excluding events occurring during the first 6 months from treatment initiation, the correlation between bladder D2 cm^3 and the probability of occurrence of late bladder morbidity was still significant ($n = 190$, $p = 0.002$), with an ED10 of 59.4 Gy (38.5–65.3). After exclusion of urinary incontinence, for which D2 cm^3 may not be pertinent, the probit model showed a significant correlation with the probability of occurrence of late grade 2–4 morbidity ($p = 0.003$), with an ED10 = 65.5 Gy (51.4–71.6).

For Kaplan–Meier analysis, patients were sorted in 5 groups according to D2 cm^3 levels (>80 Gy, 75–80, 70–75, 65–70, and <65 Gy). The rates of grade 1–4 and 2–4 late urinary morbidity free survival were significantly decreased in high dose subgroups ($p < 0.0001$ and $p = 0.01$, Fig. 3 and Additional Fig. 3), but no significant difference was observed for grade 3–4 ($p = 0.588$). Three-year grade 2–4 morbidity free survivals were 94.5% and 90% in the sub-groups of patients with D2 cm^3 <65 Gy and 65–70 Gy respectively, 79.3% for those with D2 cm^3 ranging between 70 and 75 Gy, and 70.1% and 67.3% in patients with D2 cm^3 ⩾75–<80 Gy and >80 Gy, respectively.

Late rectal morbidity

Seventy-eight rectal events were recorded (0.36 per patient, Table 1): 52 grade 1, 14 grade 2, and 2 grade 3, affecting 51 patients of 217 (23.5%). Among them, 39 suffered from 1 item (76.5%), 7 from 2 (13.7%), and 5 from 3 items (9.8%). Considering the highest grade event per patient, 36 patients had grade 1 rectal morbidity (28.3%), 13 had grade 2 (6.0%), and 2 had grade 3 (0.9%). The proportion of patients with grade 1–4 rectal morbidity was significantly lower than that with bladder morbidity (23.5% versus 45.1%, $p < 0.0001$). The mean time to onset was 16.9 ± 10.3 months. Times to onset were 16.5 ± 10.9 months for grade 1 events, 16.1 ± 10.4 for grade 2 events, and 17.7 ± 7.2 for grade 3 events. There was no difference between times to grade 1–2 events versus 3–4 (16.9 ± 10.5 versus 17.7 ± 7.2 months, $p = 0.9$). There was no difference among the 3 most frequent toxicities (16.8 ± 11.5, 16.5 ± 11.4, and 17.5 ± 9.7 months, for incontinence, proctitis, and bleeding, respectively). Cumulative incidences of grade 1–4, 2–4, and 3–4 were 28.2%, 9.6%, and 1.2% at 3 years, respectively (Fig. 1). Prevalence for grade 2 events was 3.5%, 4.2%, 5.5%, 1.6%, at 1, 2, 3, and 4 years. It was 0.5%, 0.6%, 0.9%, 1.6%, respectively, for grade 3 events (Additional Fig. 2).

The mean D2 cm^3 and D0.1 cm^3 were not significantly different according to morbidity severity ($p = 0.072$ and 0.360, respectively, Table 2). However, significant differences were observed comparing D2 cm^3 and D0.1 cm^3 in patients with grade 0–1 events with those with grade 2–4 morbidity (59.5 ± 6.4 Gy versus 64.4 ± 7.8 Gy, $p = 0.004$, and 68.3 ± 11.2 Gy versus 75.7 ± 15.5 Gy, $p = 0.022$, respectively).

Probit model showed significant correlations between D2 cm^3 and the probability of late rectal morbidity for grade 1–4 incontinence (ED10 = 58.7 Gy (37.7–65.4)), and between both dosimetric parameters and grade 1–4 proctitis (ED10 = 67.4 Gy (61.3–115.4)). Considering the whole rectal morbidity, the D2 cm^3 was significantly correlated with the probability of occurrence of grade 1–4, 2–4 morbidity ($p = 0.016$ and $p = 0.013$, Table 2, Fig. 3, and Additional Fig. 4). According to this model, the ED10 (D2 cm^3) grade 2–4 rectal morbidity was 65.3 Gy (59.8–81.3). For grade 3–4, a trend was observed ($p = 0.056$). As rectal hot spots are not awaited to be located above the sphincter area, probit analyses were performed after exclusion of rectal incontinence. For rectal grade 2–4 morbidity, and under this

Table 1
Depiction of late bladder and rectal morbidity.

	Items	Incontinence	Cystitis	Bleeding	Stenosis	Fistula	Frequency
Bladder							
	Grade 0	52 (76.0%)	190 (87.6%)	207 (95.4%)	213 (98.2%)	214 (98.6%)	152 (70.0%)
	Grade 1	34 (15.7%)	17 (7.8%)	6 (2.8%)	1 (0.5%)	0	51 (23.5%)
	Grade 2	16 (7.3%)	10 (4.6%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	0	12 (5.5%)
	Grade 3	2 (0.9%)	0	0	2 (0.9%)	3 (1.4%)	2 (0.9%)
	Grade 4	–	0	0	0	0	–

	Items	Incontinence	Proctitis	Bleeding	Stenosis	Fistula
Rectum						
	Grade 0	192 (88.4%)	204 (94.0%)	188 (86.6%)	217 (100%)	216 (99.5%)
	Grade 1	20 (9.2%)	12 (5.5%)	20 (9.2%)	0	0
	Grade 2	5 (2.3%)	1 (0.5%)	8 (3.7%)	0	0
	Grade 3	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
	Grade 4	–	0	0	0	0

–: not defined.

Please cite this article in press as: Mazeron R et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. Radiother Oncol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027

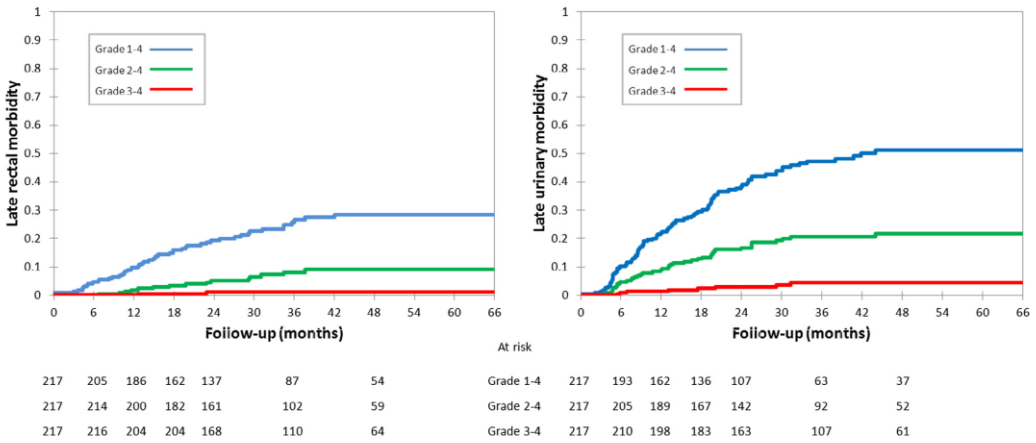


Fig. 1. Cumulative incidences of rectal and bladder morbidity according to grade.

Table 2
Dosimetric parameters according to grade.

		N (%)	D0.1 cm^3 (Gy)		D2 cm^3 (Gy)	
			Mean ± SD	*p**	Mean ± SD	*p**
Bladder	Grade 0	119 (54.8)	83.9 ± 18.3	0.009	68.3 ± 8.7	0.006
	Grade 1	56 (25.8)	84.0 ± 17.1		67.3 ± 7.9	
	Grade 2	34 (15.7)	90.6 ± 18.7		71.1 ± 8.6	
	Grade 3	8 (3.7)	99.8 ± 23.3		76.3 ± 9.1	
Rectum	Grade 0	166 (76.5)	68.0 ± 11.0	0.360	59.3 ± 6.3	0.072
	Grade 1	36 (16.6)	69.5 ± 12.3		60.5 ± 6.9	
	Grade 2	13 (6.0)	74.2 ± 17.4		63.9 ± 7.4	
	Grade 3	2 (0.9)	84.8 ± 21.5		70.0 ± 10.9	

N: number of patients, SD: standard deviation.
* Kruskal–Wallis test.

condition, relationships were significant with an ED10 of 68.3 Gy (62.9–110.9) ($p = 0.023$). No significant correlation was reported between D0.1 cm^3 and the probability of late rectal toxicity.

Sorting patients according to D2 cm^3 levels (⩾70 Gy, 65–70, 60–65, 55–60 and <55 Gy), log rank tests showed significant decreasing grade 1–4 and 2–4 morbidity free survival rates with increasing D2 cm^3 ($p = 0.004$ and 0.0001 respectively, Fig. 3 and Additional Fig. 3), but not for grade 3–4. Grade 2–4 morbidity free survival rates for 3 years were 66.7%, 74.8%, 91.4%, 92.4%, and 100%, among the 6 subgroups respectively (Fig. 3).

Thirty-nine of 217 (18.0%) patients had both rectal and bladder toxicity. Among them, 5 patients had both grade ⩾2 rectal and bladder toxicity.

Discussion

Significant dose–volume effect correlations between the modern dosimetric parameters and the probability of occurrence of late morbidity events were established for pulsed dose-rate brachytherapy. The superposition of the two dose–response curves for grade 2–4 events shows that the bladder could be more sensitive to low D2 cm^3 than the rectum, up until 81.4 Gy, with a probability of 30%, and then becomes more resistant (Fig. 2). Morbidity free survivals showed consistent improvements of morbidity outcomes for D2 cm^3 <75 Gy for the bladder and 65 Gy for the rectum (Fig. 3). The mean time to onset for bladder events was lower than expected. For instance, Georg et al. reported a mean delay of 27 ± 21 months. However, in this last series, times were calculated from treatment completion [17]. It could be assumed that the calculation from treatment initiation impacted this finding and increased the amount of events reported. In our series, where the mean overall treatment time was 50.8 days, with first morbidity assessment performed 6 weeks after treatment completion, it can be hypothesized that some patients did not recover from non-infectious cystitis, common acute side effects, which were recorded as late effects. This element has led us to perform the probit analyses after exclusion of the events which occurred during the first 6 months. The ED10 increased from 55.4 to 59.4 Gy.

In a previous report, Georg et al. showed similar correlations in patients treated with HDR brachytherapy. In this series, patients

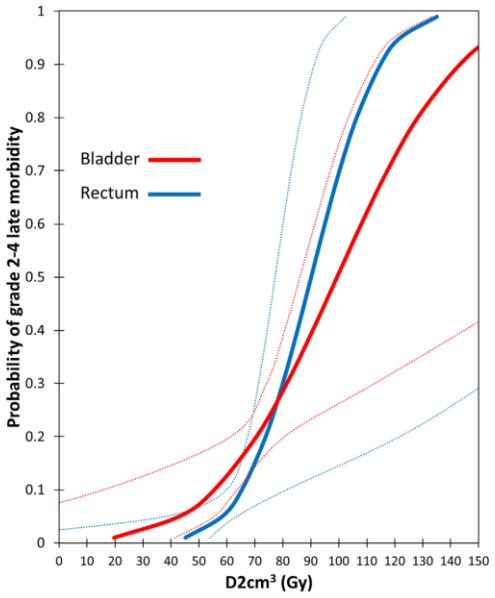
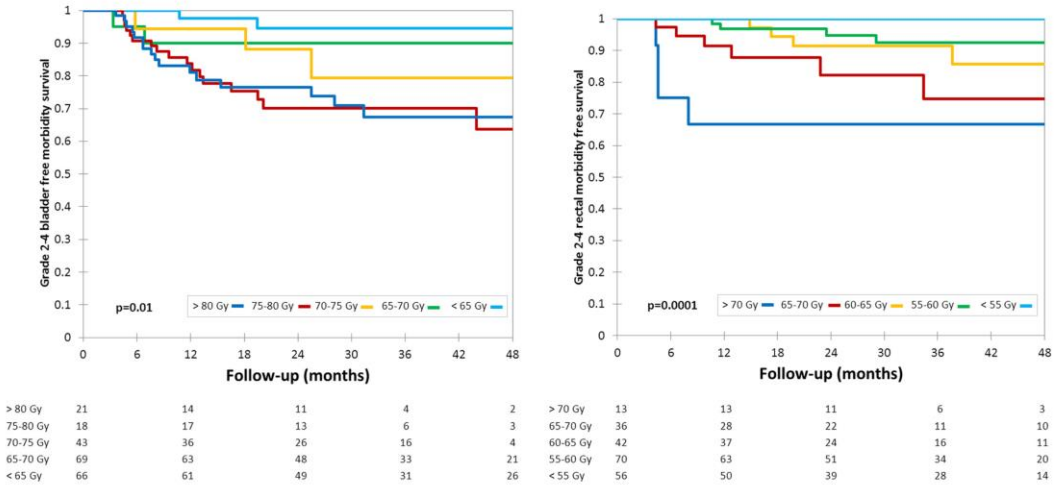


Fig. 2. Dose–volume effect relationships for D2 cm^3 and grade 2–4 event probability for the rectum and bladder.

Please cite this article in press as: Mazeron R et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. Radiother Oncol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027



> 80 Gy	21	14	11	4	2
75-80 Gy	18	17	13	6	3
70-75 Gy	43	36	26	16	4
65-70 Gy	69	63	48	33	21
< 65 Gy	66	61	49	31	26

> 70 Gy	13	13	11	6	3
65-70 Gy	36	28	22	11	10
60-65 Gy	42	37	24	16	11
55-60 Gy	70	63	51	34	20
< 55 Gy	56	50	39	28	14

Fig. 3. Grade 2–4 morbidity free survivals according to D2 cm^3 levels.

received a combination of concomitant chemoradiation and MRI-guided brachytherapy. All doses were converted using the linear quadratic model with the same α/β ratio. However, morbidity was assessed using the LENT-SOMA (late effect of normal tissue/subjective objective management analytic) scale. The authors retained the highest SOMA score of each item of the scale as the definitive LENT score. The number of events reported was lower in this series, with 11 patients with rectal grade 1–4 events (7.8%) and 23 patients with urinary grade 1–4 events (16.3%). The impact of using the LENT-SOMA scale instead of the CTC-AE is unclear. Several comparisons between the LENT-SOMA and the RTOG scale have been published. In breast cancer, the impact of using the LENT-SOMA instead of the RTOG scale on skin toxicity is variable according to items, grades, and patients: upgrading of telangiectasia in 34% and downgraded in 45% for instance [18]. Conversely, in gynecological cancer a good correlation has been shown between both systems for rectum and bladder morbidity assessment [19]. To our knowledge, no comparison between the LENT-SOMA and the CTC-AE 3.0 has been reported in the literature in gynecological cancer. In head and neck cancer, Denis et al. concluded to a low correlation between CTC and LENT-SOMA in a randomized study comparing two chemoradiation regimens, with correspondences between both scales about 30% [20].

Similar to our cohorts, Georg et al. observed significant dose–volume correlations for grade 2–4 events for the bladder and both D0.1 cm^3 and D2 cm^3 parameters [14]. Beyond the restrictions due to morbidity assessments, the ED10 appeared higher for both organs in this series: 78 Gy for the rectum and 101 Gy for the bladder (EqD2, $\alpha/\beta = 3$ Gy). It must also be underlined that beyond the inherent differences of unpaired cohorts, the dose rate used, the potential uncertainties in the linear quadratic model, and the different assessment methods applied, the bladder in both cohorts was not prepared similarly. To ensure the reproducibility of the bladder repletion during treatment delivery, the catheter was left open from the implantation until the end of PDR brachytherapy delivery, as the treatment was continuous and based on the repetition of hourly pulses. In the Viennese protocol, the bladder is filled with a determined volume of 50 mL of saline at the time of image acquisition, and of the HDR fraction. This method is known to influence the bladder DVH, raising the dose delivered to the bladder while decreasing the one delivered to the small bowel [21,22]. It can also been hypothesized that the filling of the bladder impacts the distribution of hot spots in the bladder, and potentially, the resulting urinary morbidity.

In another publication, Lee and Viswanathan from Brigham and Women's Hospital (BWH) identified predictors for late rectal toxicity in 51 patients treated with interstitial HDR image-guided brachytherapy [23]. Unlike the previous study, toxicity was graded using the CTC-AE 4.0 scale. The series comprised patients with different gynecologic primaries (endometrial, cervix, vaginal, ovarian, and vulvar), treated at first line or recurrence. The rates of severe morbidity was higher than in the Viennese series, 20% of grade 2–4 rectal toxicities, and 7.8% had grade 3–4 rectal events. In this context, the authors reported an estimated ED10 for grade 2–4 late rectal morbidity of 61.8 Gy (51.5–72.2 Gy), closer to our findings. No difference in terms of toxicity among the different primaries was observed. The rate of grade 2–4 toxicity events was 30% in patients with cervix cancer, slightly higher than in other primaries, all patients with cervical cancer being treated with exclusive radiotherapy in first line (intact uterus).

While comparing dose–volume relationships for rectal D2 cm^3 between PDR and HDR series, it must be underlined that the prescribed rectal D2 cm^3 is underestimating the delivered dose. Three recent PDR series monitoring the rectal D2 cm^3 during the treatment delivery by transposing the dwell positions and times from the initial plan to CT or MRI acquired at day 2 and 3 of the treatment, reported increased delivered D2 cm^3 in regard to prescribed D2 cm^3 [24–26]. In our experience the mean difference between the prescribed D2 cm^3 and the estimated delivered D2 cm^3 was 3.7 Gy (EqD2) [24]. This source of uncertainty can potentially impact the dose–volume relationships for the rectum.

The limit in assessing the maximal dose delivered to the organs at risk with D0.1 cm^3 and D2 cm^3 is that those two DVH parameters provide no information on the location of hot spots in the organs. Unlike the ICRU bladder point, which is known not to report information on maximal doses [27], but does report information on the bladder neck, the D2 cm^3 and D0.1 cm^3 could be located in different parts of the bladder, sometimes split in several pieces dispersed in the bladder [28]. In a previous study, we focused on urinary incontinence. We showed that in the majority of patients the D2 cm^3 was not representative of the dose delivered to the sphincter area, raising the question of the pertinence of merging all urinary symptoms

Please cite this article in press as: Mazeron R et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. Radiother Oncol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027

to correlate with the D2 cm^3 without informing on its location. In a sample of 85 patients with hot spots located in the lower part of the bladder, we established a significant dose–effect correlation for urinary incontinence ($p = 0.017$), whereas no correlation was observed in the remaining 140 patients. According to these analyses, the ED10 was 75 Gy for this specific symptom in patients with D2 cm^3 located in the lower bladder. In this series, the exclusion of urinary incontinence in the probit analyses led to an increase of the ED10 by 10.1 Gy (65.5 Gy). For, the rectum, the most exposed 2 cm^3 is not expected at the level of the anal sphincter. It is usually above the level of the ICRU rectal point [7]. Therefore the pertinence of correlating rectal incontinence with the rectal DHV is questionable, even if significant relationships are reported in our series for this specific event. Reanalyzing the relationships after excluding incontinence, showed significant correlations ($p = 0.023$) with an increased ED10 to 68.5 Gy.

Defining accurate dose–effect relationships is crucial in brachytherapy planning. The effectiveness of brachytherapy relies on a balance between the doses delivered to the targets and the dose delivered to OAR. It can be perfectly acceptable to violate a dose constraint provided the gain and the risks may be evaluated. Several studies reported significant and consistent dose–volume correlations for local control [29,30]. The presented results from this analysis along with the Vienna and BWH series allow the proposal of benchmarks for OAR, limited by inclusion criteria and heterogenic assessment. However, severe side effects are rare in the BWH series (4/51) and in the Vienna series (5/141) and DVH correlations are burdened by large confidence intervals. They are also polluted by potential co-factors that are not taken into account in these analyses where solely the impact of dose has been tested. Comorbities, tobacco use, past history of abdomino-pelvic surgery, radiation techniques could significantly influence the dose–effect relationships, and analyzing their potential impact on morbidity would help to refine dose–volume effect relationships for accurate decision making at an individual level. To refine these benchmarks, large, multicentric, series are required, in regard to the incidence of locally advanced cervical cancer in western countries. The EMBRACE (An international study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer) study, which is currently led by the GEC-ESTRO, aims to answer this question [31].

Conclusion

Significant dose–volume effect relationships were demonstrated between the dosimetric parameters recommended by the GEC-ESTRO and the occurrence of late rectal and urinary morbidity in patients treated with pulsed dose–rate brachytherapy. Further studies are required to refine the relationships and define the impact of clinical cofactors such as comorbidities on these associations.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest with the topic.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027.

References

[1] Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Potter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:537–9.
[2] Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;87:111–9.
[3] Chargari C, Magne N, Dumas I, et al. Physics contributions and clinical outcome with 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:133–9.
[4] Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. Radiother Oncol 2013;107:69–74.
[5] Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2011;100:116–23.
[6] Mazeron R, Gilmore J, Champoudry J, et al. Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Strahlenther Onkol 2014;190:41–7.
[7] Mazeron R, Kamsu Kom L, Rivin del Campo E. Comparison between the ICRU rectal point and modern volumetric parameters in brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Cancer Radiother 2014;18:177–82.
[8] Cunningham DE, Stryker JA, Velkley DE, Chung CK. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal, and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:653–60.
[9] Pourquier H, Delard R, Achille E, et al. A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic treatment of cancer of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:1025–33.
[10] Sinistrero G, Sismondi P, Rumore A, Zola P. Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary. Radiother Oncol 1993;26:203–11.
[11] Stryker JA, Bartholomew M, Velkley DE, et al. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. Gynecol Oncol 1988;29:1–11.
[12] Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005;74:235–45.
[13] Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, 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. Radiother Oncol 2006;78:67–77.
[14] Georg P, Potter R, Georg D, et al. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:653–7.
[15] Mazeron R, Gilmore J, Dumas I, et al. Adaptive 3D image-guided brachytherapy: a strong argument in the debate on systematic radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer. Oncologist 2013;18:415–22.
[16] Magne N, Chargari C, SanFilippo N, et al. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. Brachytherapy 2009;9:274–7.
[17] Georg P, Boni A, Ghabuous A, et al. Time course of late rectal- and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. Strahlenther Onkol 2013;189:535–40.
[18] Hoeller U, Tribius S, Kuhlmey A, et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:1013–8.
[19] Anacak Y, Yalman D, Ozsaran Z, Haydaroglu A. Late radiation effects to the rectum and bladder in gynecologic cancer patients: the comparison of LENT/SOMA and RTOG/EORTC late-effects scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1107–12.
[20] Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94–01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:93–8.
[21] Ju SG, Huh SJ, Shin JS, et al. Different effects of bladder distention on point A-based and 3D-conformal intracavitary brachytherapy planning for cervical cancer. J Radiat Res 2013;54:349–56.
[22] Yamashita H, Nakagawa K, Okuma K, et al. Correlation between bladder volume and irradiated dose of small bowel in CT-based planning of intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 2012;42:302–8.
[23] Lee LJ, Viswanathan AN. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;84:1192–7.
[24] Mazeron R, Champoudry J, Gilmore J, et al. Intrafractional organs movement in three-dimensional image-guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: assessment and dosimetric impact. Brachytherapy 2015;14:260–6.
[25] Morgia M, Cuartero J, Walsh L, et al. Tumor and normal tissue dosimetry changes during MR-guided pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy for cervical cancer. Radiother Oncol 2013;107:46–51.
[26] Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, et al. Intra-fraction uncertainties of MRI guided brachytherapy in patients with cervical cancer. Radiother Oncol 2014;112:217–20.

Please cite this article in press as: Mazeron R et al. Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder. Radiother Oncol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.06.027

[27] Barillot I, Horiot JC, Maingon P, et al. Maximum and mean bladder dose defined from ultrasonography. Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. Radiother Oncol 1994;30:231–8.
[28] Kim RY, Dragovic AF, Whitley AC, Shen S. Image-guided brachytherapy for cervical cancer: analysis of D2 cc hot spot in three-dimensional and anatomic factors affecting D2 cc hot spot in organs at risk. Brachytherapy 2014;13:203–9.
[29] Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, et al. Dose–effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. Radiother Oncol 2009;93:311–5.
[30] Mazeron 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. Radiother Oncol 2015;114:257–63.
[31] EMBRACE (An international study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer): https://www.embracestudy.dk/.

IV.2.2 Relation dose-effet pour les rectorragies

A la suite de ses recommandations, le GEC-ESTRO a lancé en 2008 une étude prospective d'enregistrement des données cliniques et dosimétriques afin d'évaluer la curiethérapie guidée par l'IRM (résultats cliniques/morbidité) et valider les paramètres dosimétriques proposés. Parmi les objectifs secondaires de l'étude, l'objectif #6 vise à établir des corrélations dose-volume effet entre les $D0.1cm^3$ et $D2cm^3$ et la probabilité de survenue d'effets secondaires tardifs.

IV.2.2.1 Inclusion / exclusion

L'étude EMBRACE a inclus prospectivement des patientes atteintes de cancers du col utérin histologiquement prouvés, issues de 24 centres localisés en Europe, Asie et Amérique du Nord. Les centres ont passé un *« dummy run»* avant d'être acceptés dans l'étude, afin de tester leur capacité à respecter le protocole de traitement. Ce dernier est consultable librement et dans son intégralité sur le site Web de l'étude (https://www.embracestudy.dk/).

En bref, pour être éligibles, les patientes ne devaient pas avoir d'antécédent de cancer en dehors de carcinome in situ du col utérin ou de carcinome baso-cellulaire, et aucun antécédent d'hystérectomie totale ou partielle. La réalisation d'une IRM pelvienne au moment du diagnostic était un prérequis à l'inclusion. Le traitement devait combiner radiothérapie externe (45-50 Gy) suivie d'une curiethérapie guidée par IRM pelvienne. L'objectif du traitement devait être curateur. Les patientes présentant une atteinte lombo-aortique pouvaient être incluses, sous réserve que l'adénopathie métastatique la plus haute soit située en dessous du niveau du disque intervertébral L1-L2. La prescription d'une chimiothérapie concomitante n'était pas obligatoire, mais recommandée. Aucun traitement néo ou adjuvant n'était autorisé. Les patientes pouvaient être traitées indifféremment par curiethérapie à débit de dose pulsé ou à haut débit de dose. Les objectifs de planification n'étaient pas imposés, mais l'ensemble des paramètres dosimétriques devaient être rapportés en suivant les recommandations du GEC-ESTRO. Les patientes devaient être incluses avant le début du traitement (première séance de radiothérapie externe). L'étude a été approuvée par les comités d'éthique locaux et un consentement individuel pouvait être requis en fonction des règles institutionnelles. Dans le cadre de cette étude, et en accord avec l'objectif #6, les données des 700 premières patientes incluses dans l'étude EMBRACE ont été extraites le 31 Octobre 2014.

IV.2.2.2 Traitement

L'étude EMBRACE était observationnelle et les investigateurs étaient libres d'appliquer les protocoles institutionnels.

IV.2.2.2.1 Radiothérapie externe

Pour la radiothérapie externe, radiothérapie conformationelle 3D et RCMI étaient autorisées. La dose totale délivrée au pelvis devait cependant être comprise entre 45 et 50.4 Gy, délivrée avec un fractionnement classique (1.8-2 Gy). Les surimpressions ganglionnaires pouvaient être réalisées de manière séquentielle ou par *boost* intégré. Les surimpressions paramétrables étaient autorisées. En revanche, aucun bloc médian n'était autorisé pendant la radiothérapie. Le protocole de l'étude décrivait les volumes cibles à délinéer et marges minimales à appliquer pour homogénéiser les pratiques entre les différentes équipes participantes.

IV.2.2.2.2 Curiethérapie guidée par l'image

Pour la curiethérapie, les choix des applicateurs, objectifs de planification, doses, débits de dose, et fractionnements étaient laissés libres aux investigateurs. Les doses devaient cependant impérativement être rapportées suivant les recommandations du GEC-ESTRO, imposant la délinéation des CTV-HR et -RI.

IV.2.2.3 Morbidité

Les toxicités induites par le traitement ont été évaluées 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 et 60 mois après la fin du traitement. La morbidité a été évaluée en utilisant l'échelle du NCI CTC-AE, version 3.0. Le délai d'apparition des événements a été défini à partir du début du traitement (première fraction de RTE) jusqu'à leur survenue. Pour cette raison, les patientes ayant un suivi de moins de 90 jours ont été exclues. Les patientes atteintes de maladie résiduelle ou progressive à la réévaluation du traitement n'étaient pas éligibles pour l'évaluation de la morbidité. De même, les patientes ayant subi une rechute ont été exclues des analyses à la date de leur rechute.

Grade	Description
1	Mild ; intervention not indicated
2	Moderate symptoms ; moderate intervention or minor cauterization indicated
3	Transfusion, radiologic, endoscopic, or elective operation indicated
4	Life-threatening consequences, urgent intervention indicated
5	Death

Tableau 4 : Echelle d'évaluation de la sévérité des rectorragies selon la CTC-AE version 3.0.

IV.2.2.4 Paramètres dosimétriques

Les paramètres dosimétriques (D0.1 et D2cm^3) et DICRU rectale ont été convertis en équivalent 2 Gy en utilisant le modèle linéaire quadratique et une α/β = 3 Gy et un temps de demi-réparation de 1,5 heures. En cas de curiethérapie fractionnée, les doses ont été sommées en supposant que la zone la plus exposée du rectum était restée stable pendant la délivrance du traitement. On a également supposé que la dose prescrite correspondait à la dose administrée. Les doses rapportées dans l'étude correspondent à la somme des doses délivrées en radiothérapie externe et de celles délivrées par la curiethérapie, converties en EqD2. Il a été considéré, compte tenu des volumes étudiés (0,1 et 2 cm^3) que les zones les plus exposées du rectum étaient situées dans l'isodose 100% de la prescription de la radiothérapie externe.

Les prévalences et incidences ont été calculées. En cas d'événements multiples rapportés chez une même patiente, l'événement de grade le plus élevé était considéré pour les analyses. Les doses moyennes rapportées en fonctions du grade des événements observés ont été comparées en utilisant le test de Kruskal-Wallis. Les relations dose-effets ont été analysées en utilisant deux méthodes. Premièrement, des tests du Log Rank ont été effectués sur des courbes de Kaplan Meier après répartition des patientes en groupes, en fonction de niveaux de doses délivrés au rectum. Deuxièmement, les corrélations ont été testées en utilisant le modèle Probit. Tous les tests ont été effectués en utilisant le logiciel de statistiques XLSTAT 2014 (Addinsoft, Paris, France)

IV.2.2.5 Résultats

Les données des 700 premières patientes ont été extraites de la base de données. Neuf patientes ont été exclues pour D2cm^3 manquantes, 3 pour des incohérences dans les paramètres rapportés (D2cm^3> D0.1cm^3), et 54 car elles ne remplissaient pas les critères d'inclusion (suivi <90 jours, maladie progressive, rechute, ou réponse incomplète avant la première évaluation de la morbidité). Finalement, 634 patientes ont été incluses dans les analyses.

IV.2.2.5.1 Analyses descriptives

Le suivi médian était de 31,1 mois (3-66,5). Les DICRU, D0.1cm^3 et D2cm^3 moyennes étaient de 66 +/- 8,3 Gy, 73,4 +/- 11,8 Gy et 63,2 +/- 7,2 Gy, respectivement.

Le Tableau résume les caractéristiques des patientes incluses dans l'étude.

Au diagnostic, quatre patientes rapportaient des saignements rectaux, tous de grade 1. Parmi celles-ci, un seul événement a ensuite été signalé pendant le suivi, également de grade 1, déclaré à 3 mois. Ces 4 patientes n'ont pas été exclues.

Un total de 223 événements a été rapporté au cours du suivi: 0,35 par patient (0-6), concernant 117 patientes (18,5%). Les délais moyens de survenue des rectorragies étaient respectivement: 18,3 +/- 10,0, 16,8 +/- 8,4, et 17,1 +/- 6,7 mois pour les événements de grade 1, 2, 3 respectivement.

Le monitorage de la prévalence a montré une augmentation du taux de saignement rectal de 3 mois à 2 ans (2,5 et 11,6% respectivement), suivie par une tendance à la décroissance (8,1% et 5,6% à 30 et 36 mois). Les taux d'incidence cumulée de grade 1-4, 2-4, et 3-4 à 3 ans étaient de 24%, 6,8% et 2%, respectivement.

Age (years)	Mean +/- SD	50.5+/-13.1
	range	22.2-91.7
FIGO Stage	IB	125 (19.7)
	IIA	44 (6.9)
	IIB	323 (50.9)
	IIIA	2 (0.3)
	IIIB	112 (17.7)
	IVA	19 (3.0)
	IVB	9 (1.4)
Histologic subtype	SCC	83%
	ADC	13%
	ADS	4%
N+		50.4%
Laparoscopic staging		200 (31.5%)
Vaginal infiltration		299 (47.2%)
Posterior infiltration of the vagina		162 (25.6%)
BMI (Kg/m²)	Mean +/-SD	25.7+/-5.9
	range	15.4-49.9
PS	0	76.2%
	1	28.1%
	2	3.2%
	3	1%
Smoker	no	69.0%
	yes	34.7%
	NR	5.3%
Hb at treatment initiation (g/dL)	Mean +/-sd	12.4+/-1.7
	Range	7.3-19.2
EBRT technique	Conformal	80.5%
	IMRT	26.0%
	NR	3.5%
Nodal boost		35.5%
Parametrial boost		2.8%
Concomitant chemo		96.4%
Dose rate	HDR	328 (51.7%)
	PDR	306 (48.3%)
Interstitial		41.1%
Applicator at 1st fraction	1	53.5%
	2	27.6%
	3	15.6%
	other	3.3%
DICRU (Gy)	Mean+/-sd	66.3+/-8.5
D0.1cm^3 (Gy)	Mean+/-sd	73.4+/-11.2
D2cm^3 (Gy)	Mean+/-sd	63.2+/-7.2

Tableau 5 : Caractéristiques des patientes incluses

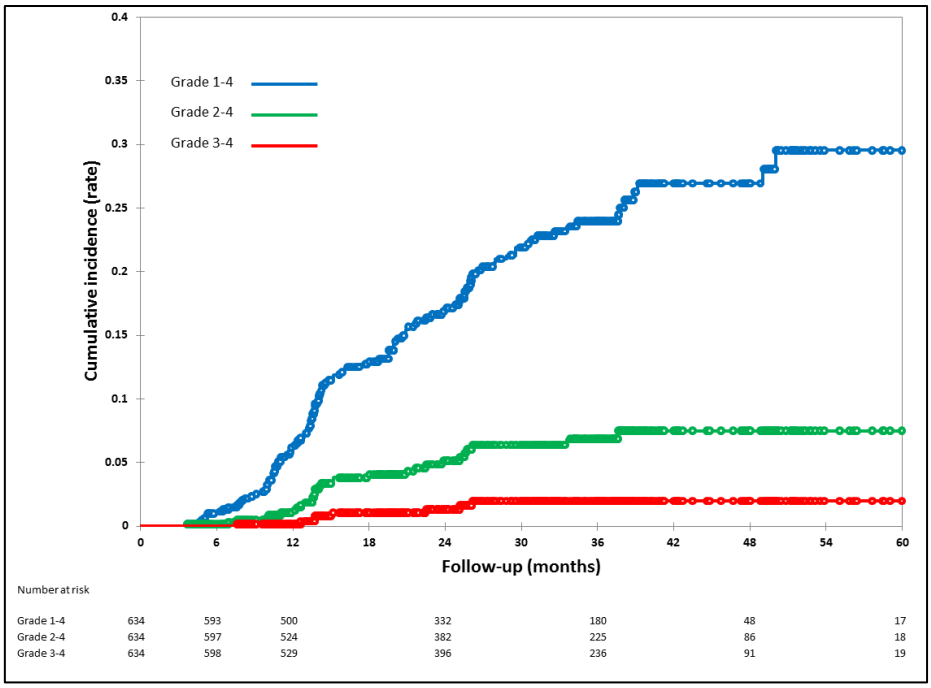


Figure 32 : Incidence cumulée des rectorragies, en fonction du grade des événements

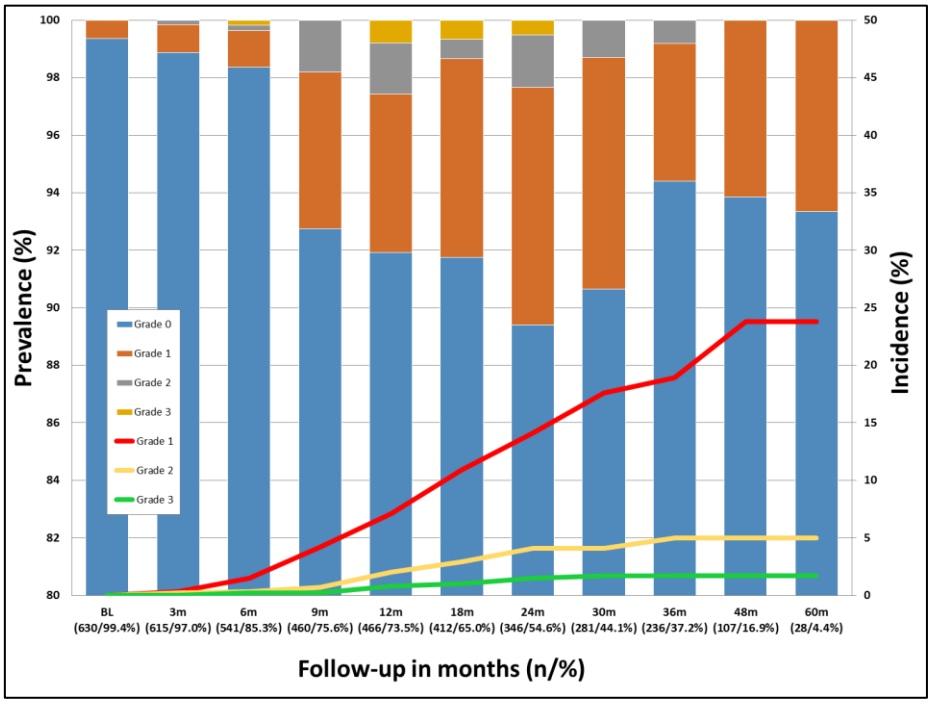


Figure 33 : Prévalences des rectorragies en fonction du suivi. M : mois. (n/%) : nombre de patientes et pourcentage par rapport au nombre de patientes incluses.

IV.2.2.5.2 Analyse dose- volume effet

Les D0.1cm^3, D2cm^3 et DICRU, augmentaient significativement avec la sévérité des événements rapportés. En regroupant les patientes en deux groupes en fonction de la sévérité des rectorragies ; grade 0-1 contre 2-4, les doses moyennes du second groupe étaient significativement supérieures, de 4,1, 7,6, et 6,4 Gy pour les D2cm^3, D0.1cm^3 et DICRU respectivement.

		N (%)	Min (Gy)	Max (Gy)	Mean+/-sd (Gy)		Mean+/-sd (Gy)	
$D2cm^3$	Grade 0	517 (81.5)	48	97	62.6+/-7.1	**p<0.0001**	63.0+/-7.1	**p=0.001**
	Grade 1	87 (13.7)	50	87	65.5+/-6.9			
	Grade 2	22 (3.5)	55	75	66.4+/-6.0		67.1+/-6.4	
	Grade 3	8 (1.3)	59	800	69.1+/-7.2			
$D0.1cm^3$	Grade 0	517 (81.5)	49	140	72.4+/-11.6	**p<0.0001**	73.1+/-11.7	**p=0.0003**
	Grade 1	87 (13.7)	53	125	76.9+/-11.9			
	Grade 2	22 (3.5)	58	102	79.8+/-11.1		80.8+/-11.2	
	Grade 3	8 (1.3)	66	101	83.4+/-12.2			
ICRU rectal point	Grade 0	504 (81.3)	50	97	65.5+/-7.4	**p<0.0001**	66.0+/-8.3	**p=0.003**
	Grade 1	86 (13.9)	51	98	69.1+/-9.4			
	Grade 2	22 (3.5)	60	12	73.7+/-12.3		72.4+/-11.4	
	Grade 3	8 (1.3)	58	81	68.6+/-7.9			

Tableau 6 : Doses moyennes des 3 paramètres dosimétriques rapportés.

Les patientes ont été réparties en 7 groupes en fonction de niveaux de D2cm^3 rectale, par paliers de 5 Gy: <55 Gy, 55-60, 60-65, 65-70, 65-70, 70-75 et> 75 Gy. Les analyses log rank ont montré que les taux de survie sans événement décroissaient à mesure que la D2cm^3 augmentait, et ce pour les toxicités de grade 1-4, 2-4, et 3-4 (p <0,0001, p=0,014, et p=0,023, respectivement).

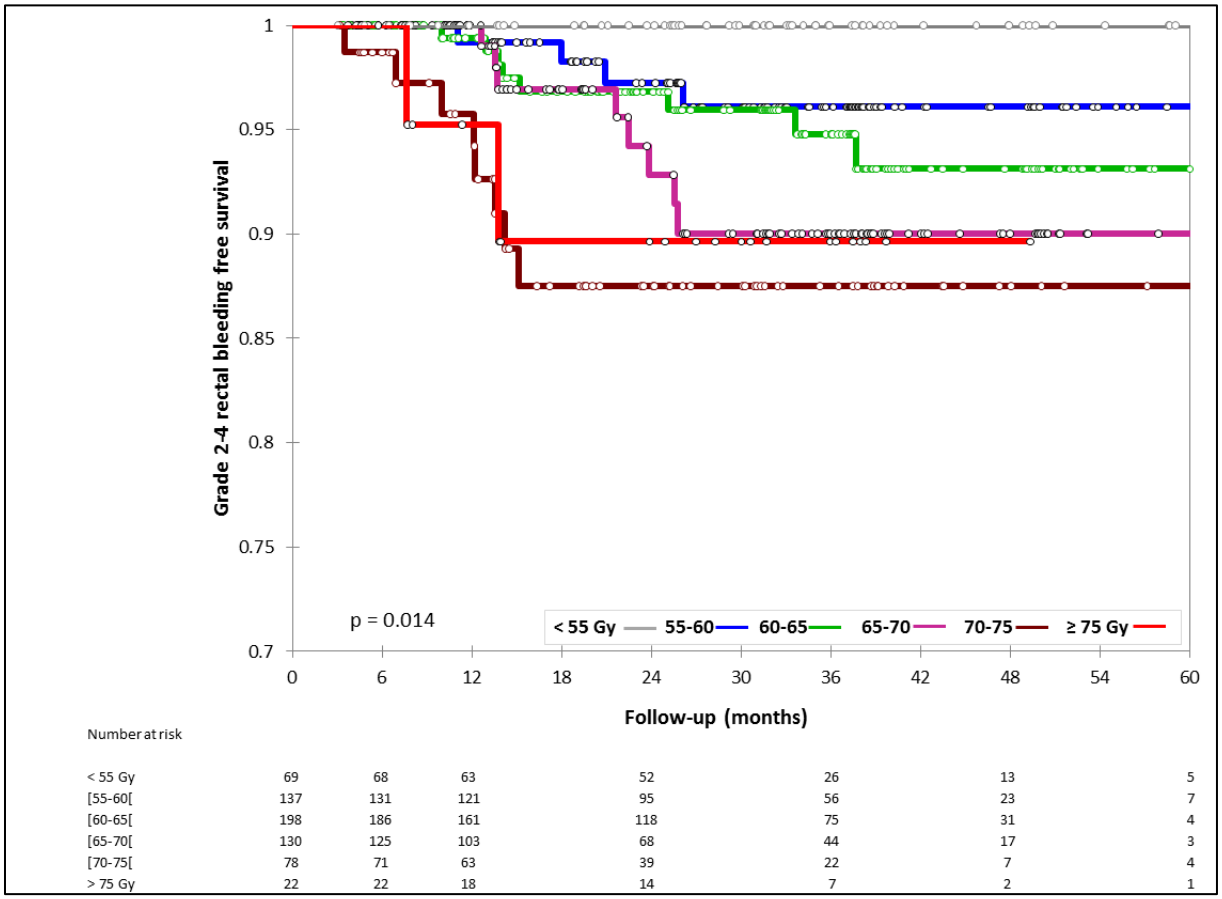


Figure 34: Courbes de Kaplan-Meier pour les rectorragies de grade 2-4, en fonction des différents niveaux de D2cm3 (p=0,014)

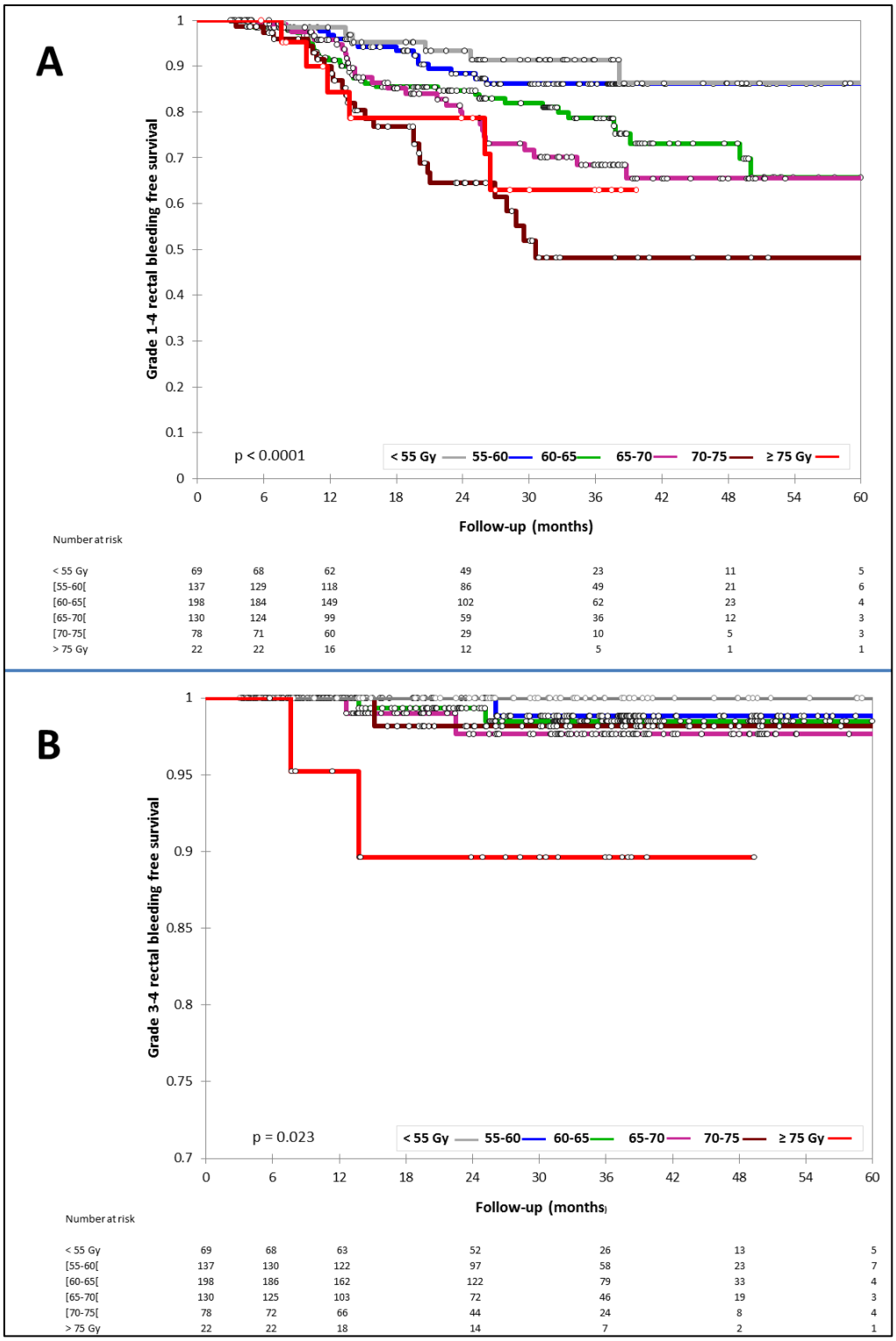


Figure 35 : courbes de Kaplan-Meier pour les rectorragies de grade 1-4 (A, p<0,0001) et 3-4 (B, p=0,023), en fonction des différents niveaux de D2cm^3

Le modèle probit a montré une corrélation significative entre D0.1cm^3, D2cm^3 et la probabilité de survenue de saignements rectaux de grade 1-4, 2-4 et 3-4. Une corrélation similaire a été observée pour la DIRCU et les évènements de grade 1-4 et 2-4, mais pas pour ceux de grade 3-4.

	D0.1 cm^3		D2cm^3		DICRU	
	ED10 (Gy)	p	ED10 (Gy)	p	ED10 (Gy)	p
Grade 1-4	57.0 (40.9-64.3)	p < 0.0001	53.6 (44.4-57.9)	p < 0.0001	55.3 (45.6-60.0)	p < 0.0001
Grade 2-4	93.0 (84.7-116.1)	p = 0.002	75.6 (70.1-94.9)	p = 0.002	79.7 (74.1-93.6)	p = 0.0002
Grade 3-4	118.2 (98.7-338.3)	p = 0.025	89.0 (77.8-230.4)	p = 0.024	--	p = 0.451

Tableau 7 : Résultats des analyses probit, en fonction de la sévérité des événements.

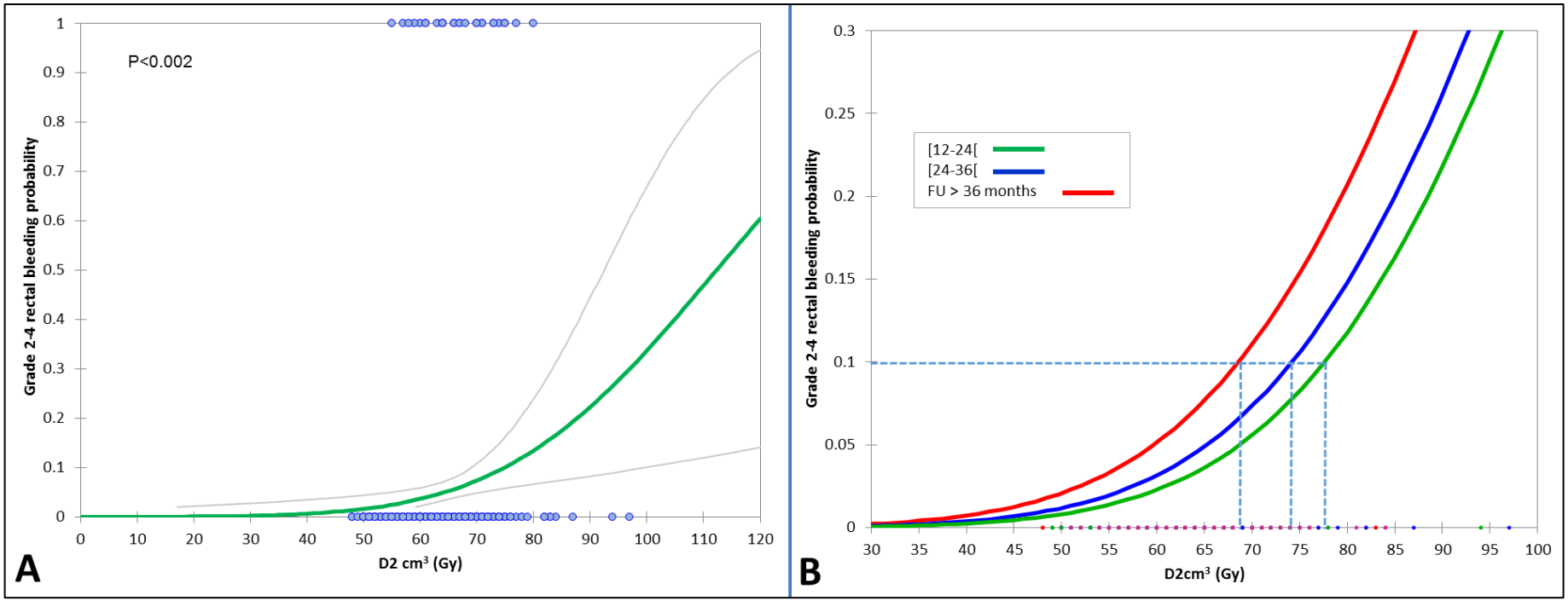


Figure 36: Relation dose-volume effet entre D2cm^3 et probabilité d'obtenir le contrôle local, pour les rectorragies de grade 2-4.

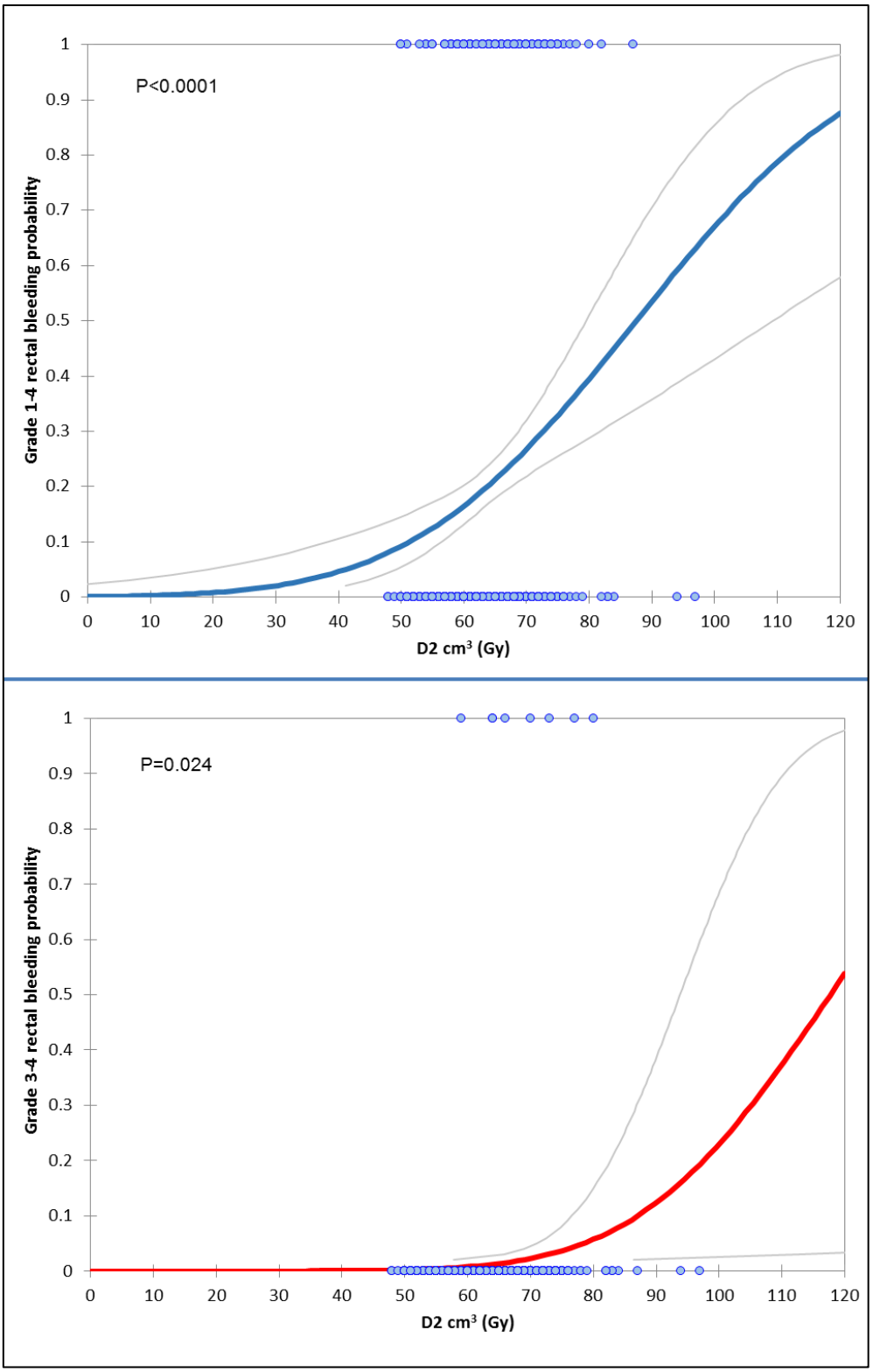


Figure 37 : Relation dose-volume effet entre D2cm^3 et probabilité d'obtenir le contrôle local, pour les rectorragies de grade 3-4.

L'effet de la longueur du suivi sur la relation dose-effet a été analysé. Les patientes ont été classées en fonction de leur suivi en 4 groupes: ≥ 36 mois, 24-36 mois, 12-24 mois et <12 mois. Selon ces modèles, l'ED10 pour les rectorragies de grade 1-4 étaient 47,1 Gy, 54,1 Gy, 64,1 Gy et 77,5 Gy pour les patientes ayant un suivi ≥ 36 mois, 24-36 mois, 12-24 mois et 12 mois respectivement. Comme aucun événement de grade 2-4 n'a été rapporté au cours de la première année de suivi, seuls les trois premiers groupes ont été analysés pour les événements de grade 2-4 et 3-4. Considérant les rectorragies de grade 2-4 et les trois groupes ≥36mois, 24-36 mois, et 12-24 mois, les ED10 étaient de 69,05 Gy, 74,0 Gy, 77,6 Gy, respectivement. Pour les rectorragies de grade 3-4, les ED10 étaient de 81,7 Gy, 88,3 Gy et 92,1 Gy, respectivement.

IV.2.5 Conclusion

Des corrélations dose-volume effets existent entre morbidité tardive radio-induite et paramètres dosimétriques volumétriques. Les $D2cm^3$ et $D0.1cm^3$ sont prédictifs des effets tardifs rectaux et vésicaux et peuvent être utilisés en routine pour évaluer la balance bénéfice-risque des plans de traitement.

CHAPITRE V - DISCUSSION

V.1 Comparaison des paramètres volumétriques aux doses-points

V.1.1 Rectum

La dose calculée au point ICRU du rectum est considérée comme représentative de la dose maximale rectale, malgré quelques controverses. La majorité des études a par ailleurs conclu à une corrélation de la dose évaluée à son niveau et la morbidité tardive (cf chapitre I). Dans l'attente de données cliniques basées sur la curiethérapie guidée par l'image, les contraintes de dose résultant de l'expérience de curiethérapie 2D ont été reprises. Le choix d'utiliser la dose minimale calculée dans les 2 cm^3 les plus exposés avait été motivé par la forme des histogrammes dose-volume et la publication de Watcher-Gerstner et al [81]. Ces derniers ont montré une similitude entre les doses calculées dans des petits volumes (< 3 cm^3), que les organes à risque aient été délinéés par un simple contour externe de l'organe ou qu'un double contour de la paroi ait été défini. Cette observation ne vaut pas pour des volumes plus importants, tels que 5 cm^3. Le GEC-ESTRO a recommandé en 2006 de rapporter la dose dans deux volumes : D2cm^3 et D0.1cm^3 [124].

Dès l'introduction de l'imagerie 3D en curiethérapie gynécologique, plusieurs comparaisons entre les doses délivrées dans les volumes les plus exposés et les points de l'ICRU ont été publiées. Le Tableau 8 récapitule ces séries. Pelloski et al, ont rapporté une série de 60 patientes traitées par curiethérapie à bas débit de dose (Césium 137) [125]. La dose calculée au point ICRU du rectum a été comparée à la D2cm^3 et ne semblait pas statistiquement différente (différence moyenne de 2,1 Gy + / - 3,4 Gy). Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs avec des ratios D2cm^3 / DICRU variant de 0,93 à 1,08 [125-132]. Ces données renforçaient l'idée de maintenir comme contraintes de dose pour la D2cm^3 des doses de 70 à 75 Gy, basées sur les données des séries de curiethérapie 2D.

Notre série est plus récente, d'effectif plus important, et basée sur un processus d'optimisation plus poussé [130]. Elle confirme une corrélation significative entre les deux paramètres dosimétriques, mais démontre une sous-estimation significative de la D2cm^3 rectale par la DICRU (p <1E-6). Par ailleurs, le coefficient de corrélation R^2 montre que le lien reliant les deux valeurs n'est pas assez puissant pour envisager la DICRU comme substitut pour la D2cm^3 à un niveau individuel. Par conséquent, et en l'attente de corrélations entre événements indésirables et paramètres dosimétriques volumétriques, il semble important de tenir compte des deux valeurs, qui pourraient

représenter deux régions différentes du rectum. Cela souligne également la nécessité d'être prudent lors de la mise en place de la curiethérapie guidée par l'image, et de conserver des « repères dosimétriques ».

Le point ICRU étant construit à partir de l'applicateur n'est pas systématiquement localisé dans la paroi du rectum. La corrélation des topographies des points de l'ICRU et de la D2cm^3 du rectum dépend bien sûr de la position et de la forme (réplétion) du rectum au moment de l'acquisition des images de l'implant. Le processus d'optimisation de la dose joue également un rôle important dans la topographie de la région la plus exposée du rectum. L'objectif de l'optimisation est d'escalader la dose dans le CTV-HR, et donc d'augmenter les temps d'arrêt de la source dans le vecteur utérin en regard du col de l'utérus, situé au-dessus du plan du point ICRU. Cela amène logiquement à déplacer la zone la plus exposée du rectum horizontalement, vers la tête. En déséquilibrant les poids des deux cathéters vaginaux pour s'adapter à une extension paramétriale ou vaginale latéralisée, la zone peut également être déplacée dans l'axe droite-gauche. Enfin l'utilisation d'aiguilles interstitielles peut également modifier cet équilibre. On peut supposer que les conclusions de Pelloski et al. pourraient être expliquées par une optimisation limitée dans leur série, basée sur une curiethérapie à bas débit de dose [125].

En complète contradiction avec nos résultats, Kirisits al. ont montré des doses calculées au point ICRU plus élevées que dans les 2 cm^3 les plus exposées, qui est également en opposition avec les conclusions des publications préliminaires sur la question [127, 128]. Cette différence pourrait être expliquée par le mode de chargement de l'applicateur ou par le procédé d'optimisation. Il n'est cependant pas possible de déduire les causes avec plus de précisions à partir de ces publications.

L'intérêt d'évaluer en temps réel les paramètres dosimétriques repose sur la capacité de prédire le risque d'effets secondaires tardifs, pour l'équilibrer avec la probabilité d'obtenir le contrôle local de la maladie. Le fait que les doses-point sous-estiment les évaluations volumétriques alors que les mêmes limites de dose sont appliquées pour la curiethérapie 3D, suggère que ces contraintes basées sur des données 2D pourraient être trop sévères, limitant le processus d'optimisation de la distribution de dose.

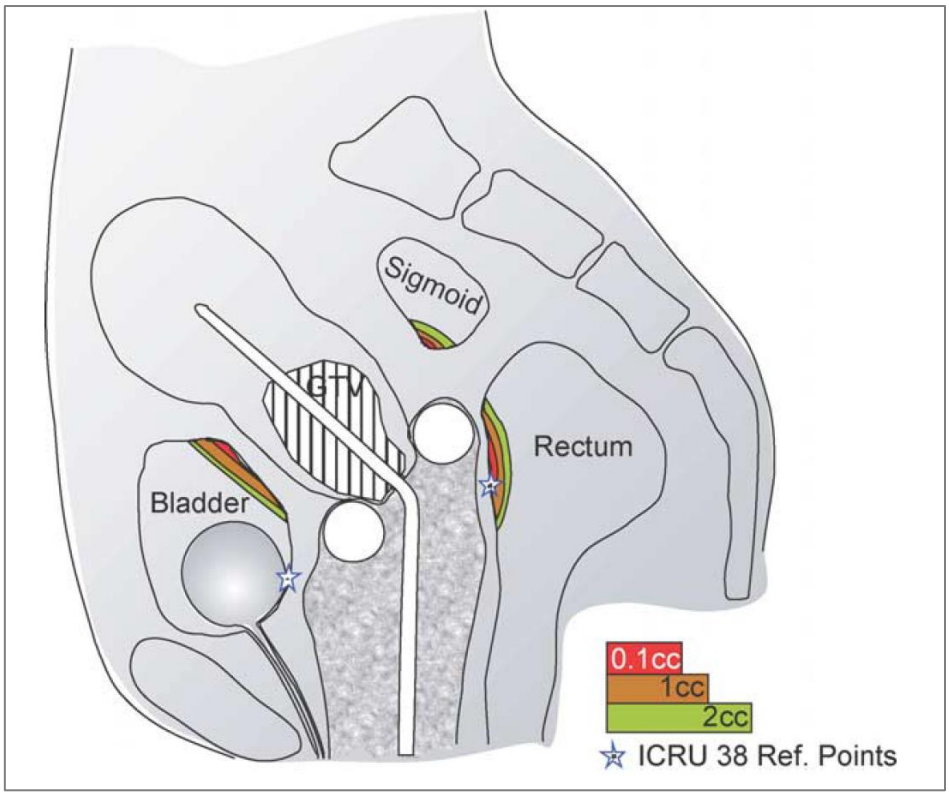


Figure 38 : Représentation graphique de la localisation des points ICRU et des zones les plus exposées de la vessie, du rectum et du sigmoïde. Plan Sagittal [124].

	Vinod [131]	Kirisits [128]	Inn Tan [126]	Yaparpalvi [132]	Kirisits [127]	Mazeron [129]
N (plans)	20 (62)	22 (76)	10 (55)	10 (30)	22 (50)	162
Applicateur	Ovoïdes	Ring	Ovoïdes	Vienna	Vienna	Moule
Débit de dose	HDR	HDR	HDR	HDR	HDR	PDR
RT (Gy)	45	40-45	45-50.4	45	45	45
Curie (Gy)	3 x 8 Gy ou 4 x 7 Gy	4-6 x 7 Gy	5-6 x 5.3 Gy	3 x 7 Gy	4 x 7 Gy	15 Gy
Prescription	Point A	CTV-HR	Point A	CTV	CTV-HR	CTV-IR
Rectum						
ICRU (Gy +/- SD)	64 +/- 10	69 +/- 13	72 +/- 6	73 +/- 4	71 +/- 13	56 +/- 4
D2 cm^3 (Gy +/- SD)	67 +/- 11	64 +/- 6	74 +/- 6	74 +/- 4	66 +/- 6	59 +/- 6
Ratio D2cm^3/DICRU	1.08 (0.69-2.64)	0.92 (0.48-1.5)	1.04	1.01 (0.92-1.42)	0.93 (0.6-1.26)	1.04 +/- 0.08
Vessie						
ICRU (Gy +/- SD)	93 +/- 27	75 +/- 16	67 +/- 7	75 +/- 4	73 +/- 19	60 +/- 9
D2 cm^3 (Gy +/- SD)	110 +/- 24	83 +/- 9	79 +/- 15	84 +/- 4	84 +/- 14	68 +/- 7
Ratio D2cm^3/DICRU	1.39 (0.87 – 3.35)	1.38 (0.71-2.12)	1.34 +/- 0.24	1.04 (0.82-2.12)	1.14 (0.71-3.07)	1.13 +/- 0.12
+ 1 cm (Gy +/- SD)	--	100 +/- 25	--	--	--	--
+ 1.5 cm (Gy +/- SD)	--	--	--	--	92 +/- 74	--
+ 2 cm (Gy +/- SD)	--	112 +/- 34	--	--	--	--
DALG (Gy +/- SD)	--	--	--	--	--	63 +/- 8

*Tableau 8: Comparaison de la dose totale évaluée au point ICRU et dans les 2cm3 les plus exposés (D2cm^3) du rectum et de la vessie. (Gy = Gy, SD: écart type, N = nombre de patientes, RT: radiothérapie externe, curie: Curiethérapie, HDR : haut débit de dose, PDR: débit de dose pulsé, NR: non rapporté, * contribution de la curiethérapie uniquement.*

V.1.2 Vessie

Les études sont contradictoires sur le point ICRU de la vessie. La plupart a échoué à montrer une corrélation entre la DICRU et la survenue d'une morbidité urinaire tardive. De nombreuses études ont conclu que la dose calculée au point de la vessie ICRU n'était pas représentative de la dose maximale à la vessie, et plusieurs techniques ont été proposées pour évaluer la dose maximale délivrée [107, 109-111, 133]. La plupart des études ont également conclu que la DICRU n'était pas corrélée avec la morbidité tardive urinaire [112-115]. Son principal avantage est d'être facilement construit sur les clichés orthogonaux, et donc être facilement reproductible. Montana et al., qui ont publié l'une des rares études faisant état d'une relation dose-réponse positive entre le DICRU et la survenue d'une morbidité urinaire, ont axé leurs analyses sur les cystites, alors que la plupart des auteurs ont inclus toutes les toxicités urinaires dans leur série [116]. Orton et al. avaient conclu à une corrélation similaire dans une série de 33 patientes traitées avec des sources de radium dans les années 60, atteintes de symptômes radio-induits, et l'ont comparée à une sélection de patientes contrôles indemnes [117]. Dans ce rapport, la nature des événements n'est pas précisée, et les auteurs n'ont pas montré de corrélation entre la dose et la gravité des événements. Plus récemment, l'étude STIC (évaluation de l'image de curiethérapie guidée par rapport à la curiethérapie conventionnelle, voir chapitre I) a également conclu à une corrélation entre la dose de point de ICRU et la survenue d'événements tardifs, avec un seuil de DICRU de 68 Gy associé à un risque de toxicité radio-induite multiplié par 2,4 (n=266, p=0,025) [134]. Dans cette étude, 55% des patientes ont cependant eu une chirurgie de clôture connue pour alourdir la morbidité.

Comme pour le point ICRU du rectum, plusieurs études comparant DICRU et D2cm3 ont été publiées. Pelloski et al. ont conclu que la DICRU de la vessie ne semblait pas équivalente à la $D2cm^3$ (différence de 680 cGy + / - 543 cGy, p <0,001) [125]. Les auteurs ont également observé que la dose au point ICRU de la vessie correspondant à la $D13cm^3$, volume plus important exposé à des doses plus faibles, alors que la dose délivrée au point du rectum ICRU correspondait à la $D2.1cm^3$ du rectum. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs avec des ratios pour D2cm3 / DICRU variant de 1.14 à 1.39 (Tableau 8).

Ce constat a amené plusieurs auteurs à proposer des points vésicaux alternatifs. Kirisits et al. ont évalué deux points complémentaires au point ICRU de la vessie et comparé les doses calculées à leur niveau avec la $D2cm^3$. Ils ont définis des points situés à 1,5 cm au-dessus du point ICRU et un second, 0,5 cm plus haut, à 2 cm du point ICRU, dans l'axe du corps. La dose moyenne estimée au point ICRU de la vessie dans une série de 22 patientes était de 75 +/-16 Gy. Pour les points complémentaires, la dose moyenne était de 100 Gy +/-25 pour le premier (+1,5 cm) et 112 +/-34 Gy pour le second, tandis

que la dose moyenne de la D2 cm^3 était de 83 +/-9 Gy [127]. Les doses calculées en ces deux points complémentaires étaient donc plus élevées que la $D2cm^3$, et la surestimaient. Ces données montrent que, plus les points complémentaires sont éloignés du point ICRU, plus les doses moyennes sont hétérogènes, illustrées par la valeur croissante des écarts types. En comparaison, le point ALG semble fournir des données plus homogènes.

Le point ALG proposé par Briot et al. fournit une dose moyenne significativement plus élevée que celle évaluée au point ICRU de la vessie, et donc plus proche de la $D2cm^3$. En suivant l'axe du vecteur utérin, l'objectif était d'adapter la position du point à l'anatomie de la patiente (ante-rétroversion de l'utérus). Briot et al. avaient évalué ce point dans une série de 15 patientes et comparé la DALG à la DICRU et à la D3% de la vessie. Les Ratios D3% / DALG et D3% / DICRU étaient de 1,05 (0,84 à 1,46) et 1,33 (0,6 à 2,2), respectivement, particulièrement concluant [118]. Notre étude, réalisée sur une grande cohorte de patientes confirme la corrélation du DICRU avec la $D2cm^3$, qui entre-temps est devenue la norme pour rapporter la dose délivrée aux OAR. Cependant, la DALG sous-estime la $D2cm^3$. En outre, elle montre une grande variabilité au niveau individuel, comme l'indique la valeur du coefficient de R^2, ce qui signifie qu'elle n'est pas beaucoup plus fiable que la DICRU au niveau individuel, même si elle semble avoir une répartition plus homogène. Là encore, comme dans l'étude de Pelloski et al. le processus d'optimisation appliqué par Briot et al. était relativement limité, expliquant probablement en partie que la corrélation observée entre DALG et $D2cm^3$ soit moins bonne que celle initialement rapportée entre DALG et D3%.

Comme pour le rectum, la plupart des investigateurs ont choisi par défaut d'utiliser les contraintes de dose du point ICRU de la vessie pour la $D2cm^3$ en attendant l'établissement de corrélations entre $D2cm^3$ et probabilité de morbidité tardive. Il est ainsi communément admis comme contrainte de dose une $D2cm^3$ de 85-90 Gy en EqD2.

V.2 Corrélations dose-volume effets

V.2.1 Organes à risque

V.2.1.1 Relations dose-volume effets dans les études monocentriques

D'importantes corrélations dose-volume effet entre les paramètres dosimétriques modernes et la probabilité de survenue d'événements de morbidité tardive ont été établies pour la curiethérapie à débit de dose pulsé à partir des données des patientes traitées à Gustave Roussy. Les seuils de dose

prédictifs de 10% (ED10) de risque de morbidité de grade 2-4 étaient de 65,3 Gy pour le rectum et 55,4 gy pour la vessie.

La superposition des deux courbes dose-réponse pour les événements de grade 2-4 montre que la vessie pourrait finalement être plus sensible que le rectum à des D2cm^3 faibles, et ce jusqu'à 81,4 Gy, correspondant à une probabilité de 30%. Elle deviendrait ensuite plus radio-résistante pour des niveaux de dose supérieurs (Figure 2).

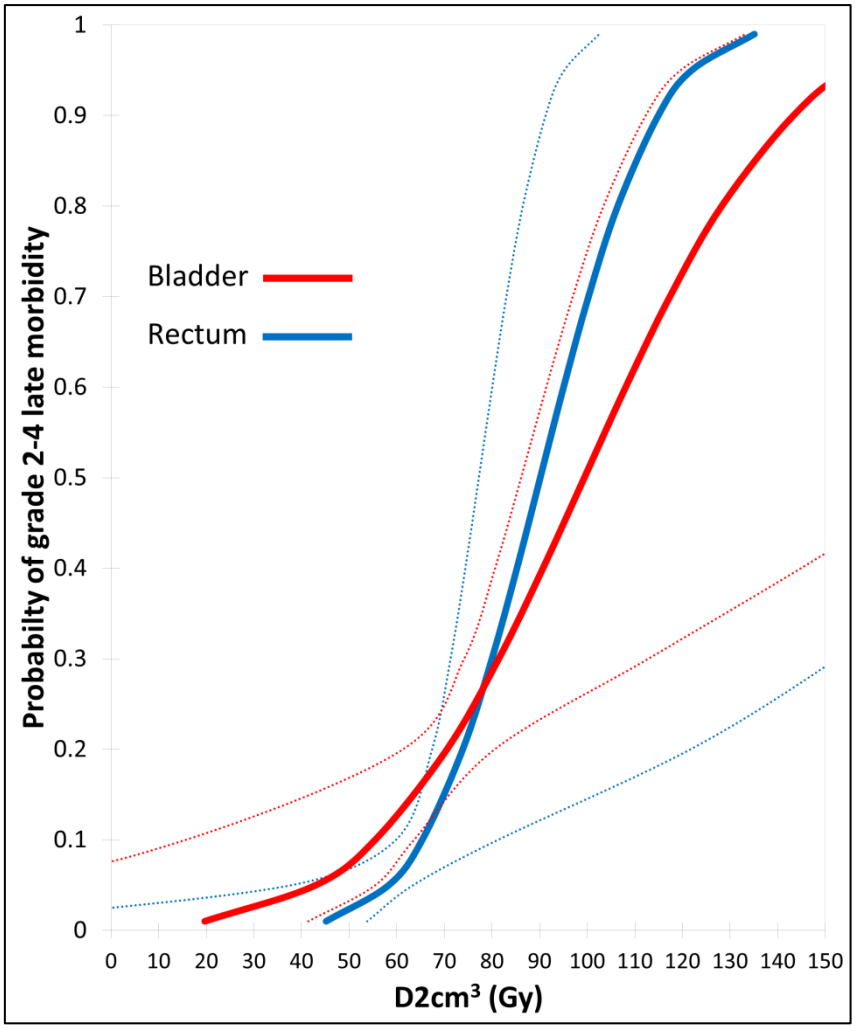


Figure 39 : Relations dose-volume effet entre D2cm3 et probabilité de survenue d'une morbidité de grade 2-4.

Le temps moyen d'apparition des événements vésicaux a été plus faible que prévu, si l'on se réfère à la publication de Georg et al. rapportant un délai moyen de 27 +/- 21 mois [135]. Toutefois, dans cette dernière série, les délais ont été calculés à partir de l'achèvement du traitement et non de son initiation. On peut supposer que la définition des événements tardifs appliquée dans notre série a impacté cette évaluation et augmenté le nombre d'événements rapportés. Dans notre série, où l'étalement moyen du traitement était de 50,8 jours, avec une première évaluation de la morbidité 6-

8 semaines après la fin du traitement, on peut supposer que certains évènements comme les cystites non-infectieuses, effets aigus indésirables fréquents, ont été enregistrés comme effets tardifs du fait de la définition appliquée. Cet élément nous a amené à effectuer une nouvelle analyse probit après exclusion des événements survenus au cours des 6 premiers mois. L'ED10 augmentait alors de 55,4 à 59,4 Gy.

Dans une publication précédente, Georg et al. avaient montré des corrélations similaires chez les patientes traitées par curiethérapie à haut débit de dose [136]. Dans cette série, les patientes avaient reçu une combinaison de radiochimiothérapie concomitante et de curiethérapie guidée par IRM. Toutes les doses avaient été converties en utilisant le modèle quadratique linéaire et un rapport α/β de 3 Gy. Cependant, la morbidité était évaluée en utilisant l'échelle SOMA-LENT. Les auteurs avaient retenu le score SOMA de chaque élément de l'échelle le plus élevé comme résultat définitif. Le nombre d'événements rapportés était plus faible que dans notre série, avec 11 patientes ayant rapporté une morbidité rectale de grade 1-4 (7,8%) et 23 patientes une toxicité urinaire de grade 1-4 (16,3%). L'impact de l'utilisation de l'échelle LENT-SOMA sur le nombre d'événement et leur sévérité par rapport à la CTC-AE est inconnu. Plusieurs comparaisons entre la SOMA-LENT et l'échelle du RTOG ont été publiées. Dans les cancers du sein, l'impact de l'utilisation de l'échelle SOMA-LENT à la place de l'échelle du RTOG avait un impact variable sur la toxicité cutanée selon les publications: aggravation du score des télangiectasies dans 34% des cas et diminution dans 45%. Inversement, dans les cancers gynécologiques une bonne corrélation a été démontrée entre les deux systèmes d'évaluation pour les morbidités rectales et vésicales. À notre connaissance, aucune comparaison entre la SOMA-LENT et la CTC-AE 3.0 n'a été rapportée dans la littérature dans les cancers gynécologiques. Pour les cancers de la tête et du cou, Denis et al. avaient conclu à une faible corrélation entre la CTC et la LENT-SOMA dans une étude randomisée comparant deux schémas de radiochimiothérapie, avec des correspondances entre les deux échelles dans seulement 30% des cas [137].

Georg et al. ont rapporté des corrélations dose-volume effet entre événements de grade 2-4 et $D0.1cm^3$ - $D2cm^3$ pour la vessie et le rectum [136]. Au-delà des restrictions liées à des évaluations de la morbidité, l'ED10 est apparue plus élevée pour les deux organes dans cette série: 78 Gy pour le rectum et 101 Gy pour la vessie (EqD2, α/β = 3 Gy). Il faut également souligner qu'au-delà des différences inhérentes à la comparaison de cohortes non appariées, des débits de dose utilisés, des potentielles incertitudes du modèle linéaire quadratique, et des différentes méthodes d'évaluation appliquées, la vessie dans les deux cohortes n'a pas été préparée de manière similaire. Pour garantir la reproductibilité de la réplétion vésicale pendant le traitement, la sonde vésicale est laissée ouverte pendant l'ensemble de la procédure de curiethérapie à débit de dose pulsé, depuis l'implantation

jusqu'à la fin du traitement. La vessie est ainsi maintenue vide, ce qui apparait comme la solution la plus simple compte tenu que le traitement est continu (30 à 60 heures généralement), avec une répétition horaire des impulsions. Dans le protocole appliqué par Georg et al., la vessie est remplie d'un volume déterminé de 50 ml de solution saline au moment de l'acquisition d'image, et de chaque fraction. Cela permet de garantir la réplétion vésicale pendant les quelques minutes du traitement réalisé à haut débit de dose. Cette méthode est connue pour influencer les histogrammes dose-volume de la vessie, augmentant la dose délivrée à la vessie tout en diminuant celle délivrée à l'intestin grêle. On peut également supposer que le remplissage de la vessie impacte la répartition de la distribution de dose dans la vessie, et potentiellement la morbidité urinaire en résultant.

Yamashita et al. ont observé une augmentation de la D2cm^3 parallèle au remplissage progressif de la vessie [132]. Dans le même temps, ils ont rapporté des doses plus faibles pour les grands volumes (D50%, V25%), sans impact sur les doses délivrées au rectum ou au côlon sigmoïde. Ju et al. dans un rapport récent sur 10 patientes ont observé un déplacement vertical vers la tête du barycentre de la vessie, de 1,09 cm en moyenne après remplissage de la vessie, qualifié d'"autant que possible" (367 cm^3 en moyenne) [138]. Il en est résulté un déplacement de 0,34 cm du barycentre de l'intestin grêle dans le même sens. Ces changements ont abouti à l'augmentation de la D2cm^3 de la vessie de 4.38Gy à 5,31 (p = 0,007), et à une diminution de la D2cm^3 de l'intestin grêle de 4,32 à 3,23 (p = 0,005), dans les plan de traitement basés sur une prescription au point A. Aucun impact de la distension vésicale n'a été rapporté sur la dose délivrée au rectum. Pour les plans de traitements optimisés, aucun impact de la distension vésicale n'a été rapporté pour la D2cm^3 de la vessie, cependant associée à une diminution significative de 41cGy de la D2cm^3 de l'intestin grêle.

Dans une autre publication, Lee et Viswanathan du Brigham and Women 's Hospital (BWH) ont identifié des prédicteurs de la toxicité rectale tardive chez 51 patientes traitées par curiethérapie interstitielle à haut débit de dose guidée par l'image [139]. Contrairement à l'étude précédente, la toxicité a été évaluée en utilisant l'échelle CTC-AE de 4.0, proche de celle utilisée pour notre étude [140]. La série était en revanche composée des patientes atteintes de différentes lésions primitives gynécologiques (endomètre, col de l'utérus, vagin, vulve et ovaire), traitées en première ligne ou en situation de récidive. Les taux de morbidité sévère étaient plus élevés que dans la série de Vienne, avec 20% d'événements rectaux de grade 2-4, / 7,8% de grade 3-4. Dans ce contexte, les auteurs ont rapporté une ED10 estimée pour la morbidité tardive rectale de grade 2-4 de 61,8 Gy (de 51,5 à 72,2 Gy), plus proche de nos observations. Aucune différence significative en termes de taux de toxicité n'a été observée en fonction des différents primitifs. Le taux d'événements de grade 2-4 était de 30% chez les patientes atteintes de cancer du col utérin, légèrement plus élevé que pour les autres types

de tumeurs, mais non significativement. Toutes les patientes atteintes de cancer du col utérin étaient traitées par radiothérapie exclusive, en première ligne thérapeutique (utérus intact).

V.5.1.2 Limites

La limite dans l'évaluation de la dose délivrée aux organes à risque avec les D0.1cm^3 et D2cm^3 est que ces deux paramètres ne fournissent aucune information sur la localisation des zones les plus exposées au sein de l'organe. Contrairement aux points ICRU, les D2cm^3 et D0.1cm^3 peuvent se situer dans différentes parties de l'organe. Il a par ailleurs été montré que les 2cm^3 les plus exposés sont parfois divisés en plusieurs morceaux dispersés dans l'organe comme régulièrement dans le cas de la vessie (Figure 40). En toute logique la topographie de ces zones devrait influencer la morbidité en fonction de la fonction de la partie de l'organe. Il peut sembler incongru de corréler un paramètre dosimétrique représentant une zone donnée avec un événement non en rapport avec la fonction de la zone explorée.

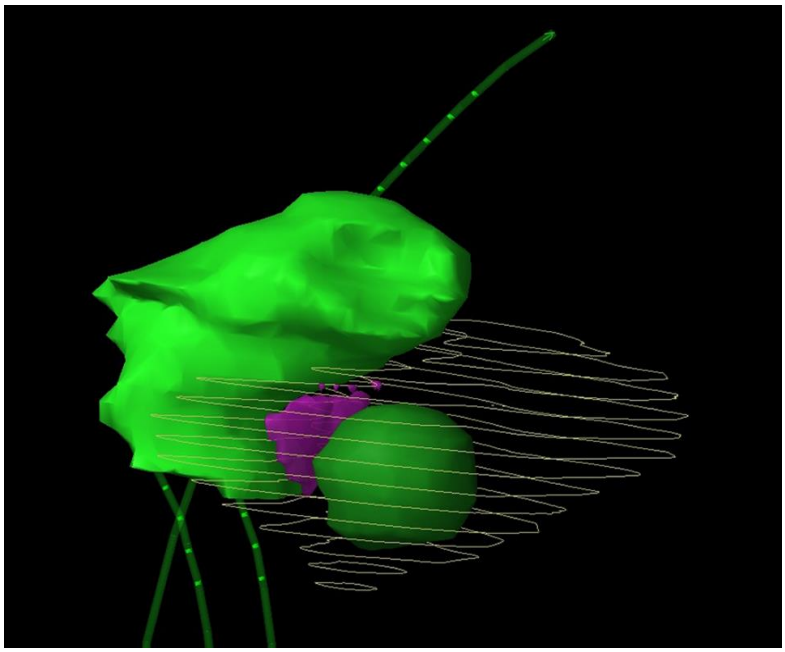


Figure 40 : Deux cm3 les plus exposés de la vessie (en rose). La zone est répartie en une région principale associée à 4 ilots stellites. En vert : CTV-RI, jaune : vessie, vert foncé : ballonnet de la sonde vésicale.

Nos analyses montrent que les zones les plus exposées de la vessie sont situées dans le dôme de la vessie dans la grande majorité des patientes (Th 3). Les logiciels de planification de traitement offrent la possibilité de localiser la zone D2cm^3, mais pas automatiquement. Il est nécessaire de générer l'isodose correspondant à la D2cm^3, puis de la transformer en structure d'intérêt et par opération booléenne d'isoler son intersection avec l'organe étudié. Ce processus est fastidieux. Une autre difficulté est de rapporter la topographie des zones les plus exposées d'un organe. Nous avons

choisi d'utiliser le barycentre de la structure, méthode simple mais ayant ses limites. Ce point ne se situe pas toujours au sein de l'organe comme le montre la Figure 41. Par ailleurs, les coordonnées de ce seul point ne permettent pas une description de sa forme ou de la surface muqueuse concernée.

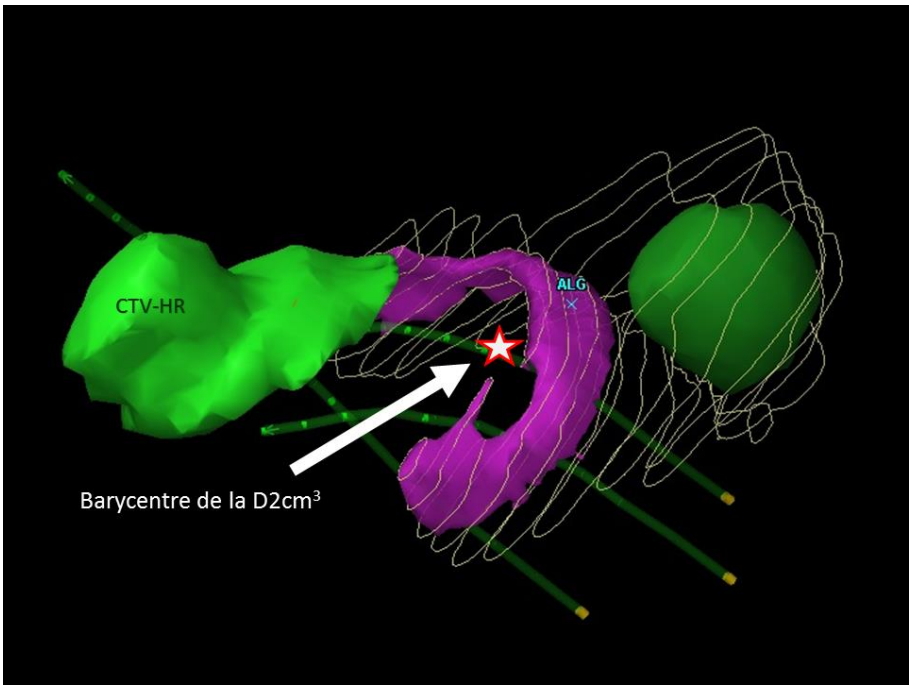


Figure 41 : Localisation du barycentre de la zone la plus exposée de la vessie (en violet)

Kim et al. ont étudié l'emplacement de la D2cm^3 de la vessie chez 31 patientes et conclu que son emplacement moyen était de 1,6 cm au-dessus de l'ostium cervical, et 1,6 antérieurement [141]. Il est difficile de comparer ces résultats aux nôtres puisque la référence choisie est différente. Cependant, les auteurs ont signalé dans leur publication que la D2cm^3 était localisée au-dessus du point ICRU dans la plupart des cas. Une autre différence cruciale entre les deux études est l'optimisation, non utilisée dans l'étude de Kim et al. Dans notre série, tous les plans ont été optimisés manuellement, avec, dans tous les cas, une augmentation des temps d'arrêt de la source au niveau des positions situées dans le col de l'utérus (CTV-HR) pour atteindre les objectifs de planification. L'effet attendu est un déplacement de la D2cm^3 au-dessus des cathéters vaginaux, au niveau du col.

Dès lors, D2cm^3 fournit peu d'informations sur les doses délivrées dans la zone du sphincter. Cela soulève la question de la pertinence de corréler la probabilité d'occurrence des événements en relation avec la partie basse de la vessie comme l'incontinence urinaire avec la D2cm^3. En suivant ce raisonnement, on pourrait penser que les symptômes tels que l'incontinence ou le rétrécissement urétral pourraient être mieux prédits par la DICRU, dont les performances en termes de prédiction de la morbidité tardive sont faibles, mais qui a fortiori, donne des informations sur la distribution de la

dose dans la partie inférieure de la vessie. Jusqu'à présent, aucune publication n'a été en mesure de confirmer cette hypothèse. L'étude de Montana et al., qui ont publié l'un des rares papiers faisant état d'une relation dose-réponse positive entre le DICRU et la morbidité urinaire tardive, avaient axé leurs analyses sur la cystite [116]. Toutes les autres publications ont fait état de l'absence de corrélation entre morbidité urinaire et DICRU. Il faut cependant signaler que dans la plupart des cas, les auteurs incluaient tout type d'événements urinaires. Cette méthodologie est probablement source d'incertitudes, et un biais dans les études dose-effets. D'après les conclusions de Georg et al., planifier une $D2cm^3$ de 70 Gy (EqD2) conduirait à une probabilité de 5% d'événement de grade 2-4, 101 Gy à 10% et 134 Gy à 20%. Il est important de noter que les intervalles de confiance à 95% sont non négligeables (0-95, 29-137, 110-371, respectivement), et plus larges que pour la corrélation entre $D2cm^3$ et événements rectaux alors que ceux-ci sont bien moins fréquents que l'événement urinaire [136]. Une raison pour expliquer ce manque de précision dans l'évaluation pourrait être que les auteurs ont compilé toutes les toxicités urinaires: cystite, hématurie, dysurie, incontinence, et impériosités, dépendants de zones fonctionnelles différentes de la vessie.

Il serait, en principe, indispensable de relier la topographie de la zone fonctionnelle responsable de l'événement à la distribution de la dose. Par exemple pour établir une corrélation entre la localisation des zones les plus exposées et l'apparition d'une fistule radio-induite, ou la topographie de télangiectasies sur la muqueuse vésicale, il faudrait confronter la localisation des lésions radio-induites à la topographie de la $D2cm^3$.

Ce type de corrélations n'a jamais été rapporté pour la vessie, mais l'a été à deux reprises pour la morbidité rectale. Dans les deux cas, les auteurs ont confronté des constatations endoscopiques avec les paramètres dosimétriques. La première étude a été publiée par Koom et al. en 2007 [142]. Les résultats endoscopiques ont été évalués selon la terminologie proposée par l'Université de médecine de Vienne. Cinq éléments (muqueuse congestive, télangiectasie, ulcération, sténose et nécrose) ont ainsi été relevés et gradés en utilisant une échelle de six niveaux (de 0 à 5). La présence de lésions radio-induites a ensuite été corrélée avec les paramètres dosimétriques. Les auteurs ont rapporté des doses significativement plus élevées chez les patientes présentant des lésions rectales endoscopiques avec un score ≥ 2 (ICRU = 71 vs 66 Gy, $D0.1cm^3$ = 93 vs 85, $D1cm^3$ = 80 vs 73 Gy et $D2cm^3$ = 75 Gy vs 69). Dans une récente mise à jour de la série, les auteurs ont rapporté une corrélation significative entre la $D5cm^3$ et des modifications de la muqueuse endoscopique de grade ≥3 et toxicité tardive, clinique, de grade ≥ 2, selon les critères RTOG [143]. Georg et al. ont publié une étude similaire, en utilisant la même échelle pour évaluer les résultats endoscopiques. Par rapport à l'étude précédente, ils confrontaient la localisation des lésions des muqueuses identifiées lors de l'examen endoscopique avec la topographie des zones les plus exposées définies à l'IRM

pendant la planification [144]. Ils ont montré des différences significatives de $D2cm^3$ entre les patientes avec des lésions rectales endoscopiques de grade ≥3 contre celles avec des lésions de grade < 3 : 72 +/- 6 contre 62+/-7 Gy, p <0,001) et entre les patientes symptomatiques contre celles asymptomatiques : 72+/-6 contre 63 +/-8, p <0,001. Plus récemment, Tharavichtikul et al. de l'université de Chiang Mai ont corrélé les modifications de la muqueuse rectale observées par endoscopie et la $D2cm^3$, sans toutefois confronter la topographie des lésions radio-induites avec la distribution de dose. Ils ont conclu qu'une $D2cm^3$ > 65 Gy était associée à un risque de toxicité rectale multiplié par 5,3 [145].

V.2.1.3 Relations dose-volume effets au sein de la cohorte EMBRACE

Les résultats obtenus à partir des séries monocentriques de Gustave Roussy, de Vienne et du BWH permettent de proposer des corrélations dont la comparaison est limitée par des critères d'inclusion et d'évaluation hétérogènes. Par ailleurs, les effets secondaires sévères sont rares dans ces séries (BWH : 4/51, Vienne : 5/141, Gustave Roussy : 9/225), et les corrélations entre paramètres dosimétriques et probabilité d'événements sévères sont grevées de larges intervalles de confiance. Les relations dose-effet sont également polluées par des cofacteurs potentiels qui ne sont pas pris en compte dans ces analyses où uniquement l'impact de la dose a été testé. Comorbidités, tabagisme, antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, techniques de radiothérapie externe ou de curiethérapie pourraient influencer de façon significative ces relations. Une évaluation de leur impact potentiel aiderait à affiner les relations dose-volume effet pour faciliter la prise de décision à un niveau individuel, et ainsi aboutir au développement de nomogrammes incluant la dose ainsi que les cofacteurs les plus pertinents. Pour répondre à ce besoin, de grandes séries sont nécessaires, multicentriques compte-tenu de la fréquence des cancers du col utérin dans les pays occidentaux. L'étude EMBRACE qui a inclus prospectivement plus de 1 500 patientes peut avoir cette ambition [105].

L'étude des rectorragies, événement rectal le plus fréquent, confirme que les paramètres dosimétriques volumétriques recommandées par le GEC-ESTRO en 2006 sont prédictifs de la morbidité radio-induite et peuvent donc être utilisés de manière fiable pour l'optimisation dosimétrique. Le seuil actuellement admis de 75 Gy à la $D2cm^3$, basé sur des données de la DICRU, correspond à un risque de 9,7% d'apparition de saignements rectaux de grade 2-4 dans le suivi. En se basant sur des études de sous-groupes formés en fonction de la longueur du suivi, l'ED10 devrait se stabiliser autour de 69,05 Gy. Les estimations basées sur le modèle probit présentés dans le chapitre

IV indiquent que la réduction de la contrainte de dose à 70 Gy conduirait à diminuer la probabilité de saignement rectal de grade 2-4 à 7,5%, et à 5,5% pour une contrainte de 65 Gy.

En comparaison des 3 études monocentriques, ces données permettent une évaluation plus précise des relations dose-effet. Cependant, même si basée sur les données d'un grand nombre de patientes cette étude souffre de limitations. L'une d'elles provient des incertitudes dans l'évaluation des doses délivrées dans notre série comme dans ceux publiés antérieurement. Les doses planifiées ont été utilisées pour tester les relations dose-effet, en supposant qu'elles sont équivalentes à celles délivrées. L'étude Th 4 démontre que, dans le cas de la curiethérapie à débit de dose pulsé, la D2cm^3 rectale prescrite sous-estime la dose délivrée au rectum en raison de ses mouvements et déformations pendant la délivrance du traitement. Ce phénomène est confirmé dans deux autres études à la méthodologie similaire avec des acquisitions d'images répétées entre deux impulsions du traitement. Morgia et al. ont rapporté une augmentation moyenne de 2,5 Gy de la D2cm^3 moyenne délivrée par rapport à la dose prescrite, à partir d'une série de 43 patientes (voir plus loin) [146]. Dans notre cas, cette différence était de 3,7 Gy. Ce constat pourrait expliquer certains événements cliniques inattendus, mais aussi fausser les études de corrélation dose-effet [147]. Dans EMBRACE, près de la moitié des patientes sont traitées par curiethérapie à débit de dose pulsé, tandis que l'autre moitié l'est par curiethérapie à haut débit de dose, technique pour laquelle aucun impact significatif systématique n'a été rapporté.

V.2.1.4 D0.1 ou D2cm^3 ?

Des deux paramètres dosimétriques modernes, la D2cm^3 s'est imposée comme le plus important en routine. L'ordre des valeurs des D2cm^3 est finalement assez proche de celles des DICRU auquel les cliniciens ont été habitués pendant des décennies. La D0.1cm^3 rapporte des doses plus élevées pour lesquelles ces derniers ont peu de repères. Les études décrites dans le chapitre IV montrent cependant que la D0.1cm^3 a une puissance de prédiction similaire à la D2cm^3 et pourrait donc être utilisée en routine avec la même efficacité. Initialement la D0.1cm^3 avait été proposée comme un substitut à la dose maximale, sujette à des incertitudes de calculs liées à la forme de l'histogramme dose-volume dans les hautes doses, tangente à l'axe des abscisses.

Dans ses recommandations, le GEC-ESTRO mentionne que la D0.1 cm^3 pourrait être utile à l'étude d'événements très ponctuels, liés aux hautes doses tels que des micro-ulcérations. En réalité, la D0.1cm^3 prédit tout aussi bien les autres événements tant rectaux qu'urinaires. Les deux valeurs sont en réalité très liées. La figure ci-dessous illustre cette relation étroite à partir des données des

patientes incluses dans l'étude ancillaire d'EMBRACE sur les rectorragies (chapitre IV). Le coefficient de corrélation R^2 est très élevé, 0.89, et les deux valeurs sont liées par l'équation :

$$D0.1cm^3 = 1\ ,585 \times D2cm^3 - 26,752$$

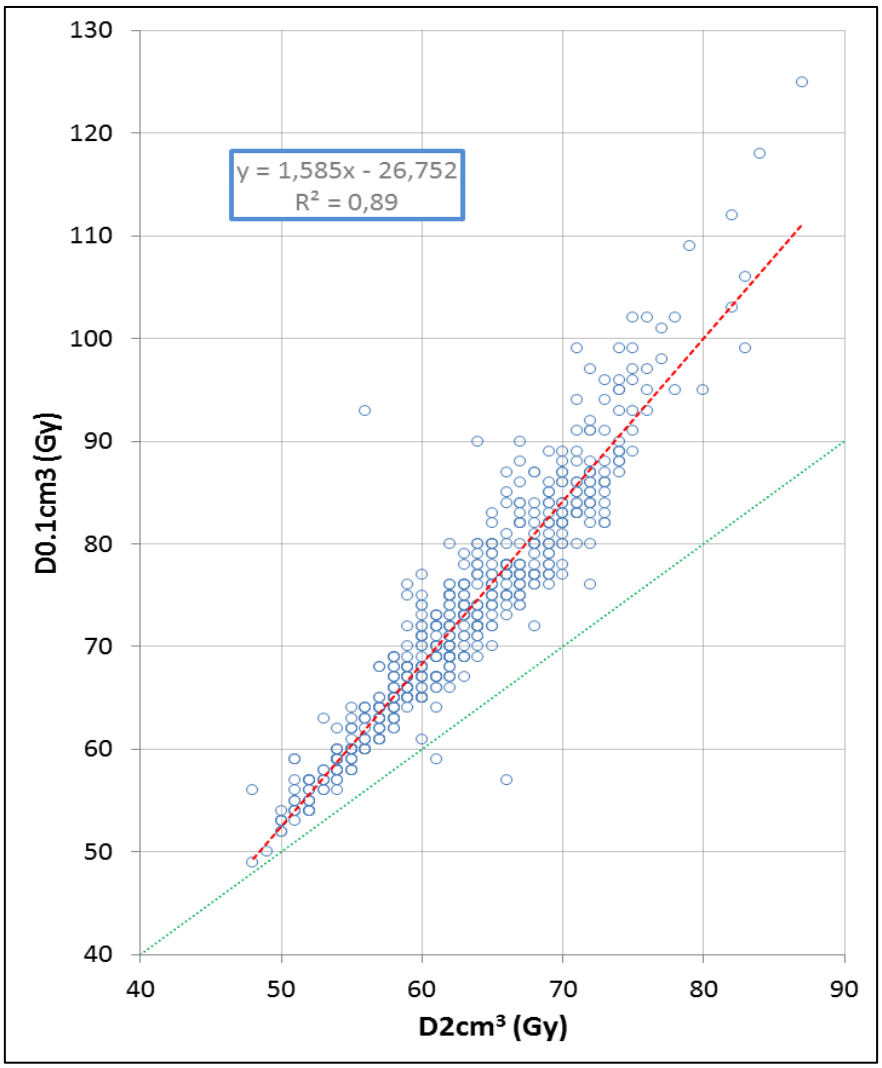


Figure 42 : Relation entre $D0.1cm^3$ et $D2cm^3$ du rectum à partir des données de l'étude EMBRACE. Chaque point représente un plan. En pointillés rouges : ligne de régression, en vert : $D0.1cm^3 = D2cm^3$.

Le même constat peut être fait pour les paramètres volumétriques de la vessie, à partir des données des patientes de Gustave Roussy. La corrélation est moins forte, mais l'effectif plus réduit ($R^2 = 0,79$). L'équation reliant les deux paramètres vésicaux était :

$$D0.1cm^3 = 1,585 \times D2cm^3 - 26,752$$

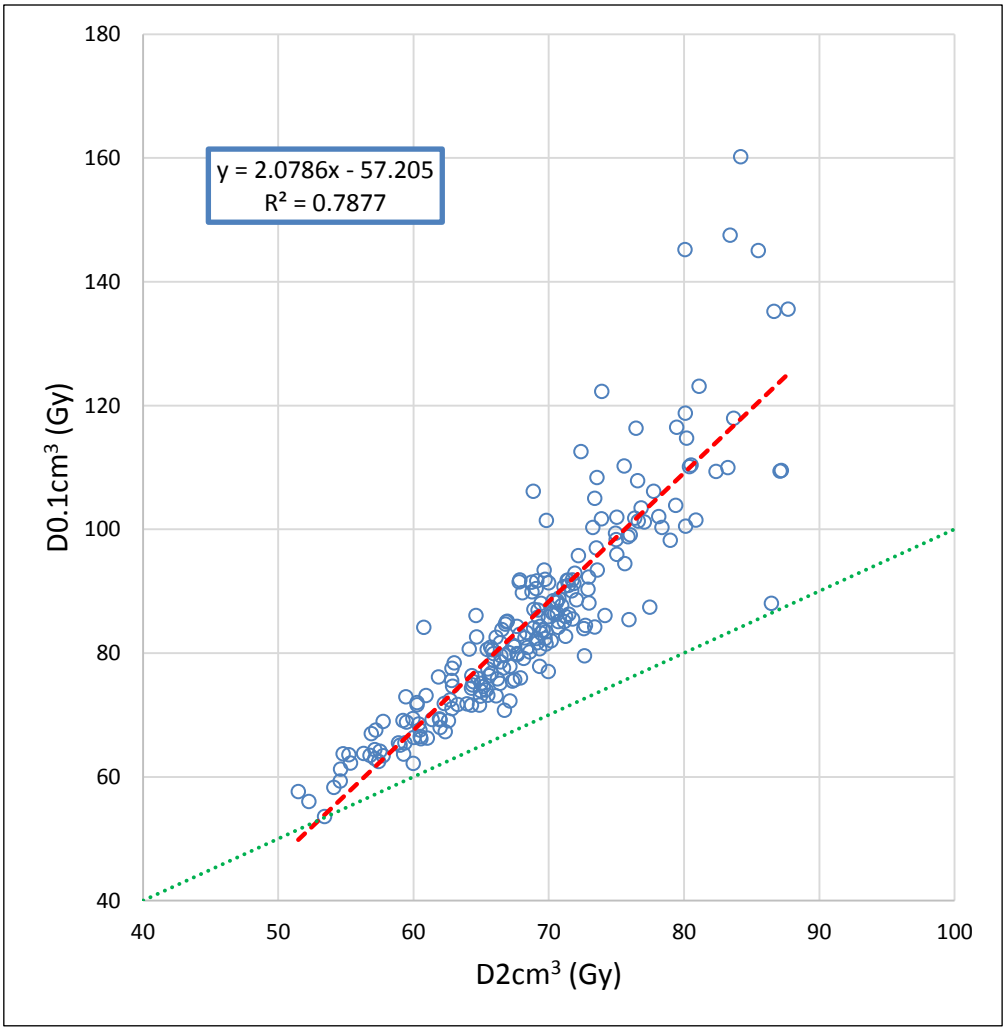


Figure 43 : Relation entre D0.1cm^3 et D2cm^3 de la vessie à partir des données des patientes de Gustave Roussy. Chaque point représente un plan. En pointillés rouges : ligne de régression, en vert : D0.1cm^3 = D2cm^3.

V.2.2 Contrôle local

L'analyse uni-multivariée menée dans la cohorte de patientes traitées à Gustave Roussy a identifié deux facteur pronostiques indépendants : l'étalement et le volume du CTV à haut risque.

V.2.1 Etalement et contrôle local

L'étalement est un facteur pronostique classique du succès du traitement dans la prise en charge des cancers du col utérin. Plusieurs études avaient rapporté son effet néfaste sur le contrôle local avant les avènements de la radiochimiothérapie à la fin des années 1990 et de la curiethérapie guidée par l'image dans les années 2000. Fyles et al. ont ainsi été les premiers à décrire une diminution progressive du taux de contrôle local, d'environ 1% par jour de traitement supplémentaire au-delà de

30 jours [148]. Dans cette série, la majorité des patientes ont reçu une radiothérapie externe hypofractionnée (45 Gy en 20 fractions), suivie d'une fraction unique de curiethérapie expliquant ce seuil particulièrement bas. Ces résultats ont ensuite été confirmés par la suite par Girinsky et al., avec un seuil de 52 jours et une radiothérapie externe au fractionnement conventionnel [149]. Perez et al. ont également rapporté une corrélation entre étalement et contrôle pelvien dans une grande série de 1 224 patientes traitées pour des lésions de stade FIGO I-III et un seuil fixé à 7 semaines [149]. Par la suite, des études supplémentaires ont identifié et proposé différents seuils allant généralement de 7 à 8 semaines, avec divers impacts sur les résultats [12-14]. Dans leur publication, Petereit et al. ont justifié cet effet par un modèle radiobiologique de mort cellulaire dans lequel la modification du temps de traitement influençait considérablement la prolifération / repopulation des cellules tumorales pour un débit et une dose donnée [150]. Cependant, dans un éditorial, Patricia Eifel s'interrogeait sur la pertinence de l'étalement et dans quelle mesure il n'était que le reflet d'une mauvaise gestion du traitement, et non d'une tumeur de mauvais pronostic [151]. Par exemple, Peteiret et al. ont rapporté que la mauvaise réponse à la radiothérapie était l'explication la plus fréquente à l'augmentation de l'étalement [150]. Pour Fyles et al., les échecs d'implantation de l'applicateur (faux trajet, perforation) nécessitant des tentatives ultérieures était l'explication la plus commune à l'allongement de l'étalement [148]. Dans notre expérience, même si les causes n'ont pas été étudiées en détail, les principales causes d'étalement excessif étaient le manque de rigueur dans la coordination de la radiothérapie externe et de la curiethérapie, en particulier lorsque ces deux modalités étaient réalisées dans des établissements différents, et la toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie) nécessitant le report de la curiethérapie. Les faux trajets lors de l'implantation sont devenus rares depuis le recours à l'échographie transpariétale pour guider le positionnement de l'applicateur lors de l'implantation.

La curiethérapie guidée par l'image s'impose progressivement comme un standard. Nécessitant un recours à l'imagerie et des moyens humains plus importants, la tendance actuelle est de limiter le nombre de centres de curiethérapie, principalement aux départements universitaires [77]. Toutefois, de nombreuses patientes reçoivent toujours la radiochimiothérapie dans des centres périphériques. En conséquence, une bonne coordination entre centres et une anticipation sont nécessaires pour permettre l'accès aux plates-formes de traitement modernes dans des délais optimaux. La toxicité hématologique est une conséquence de la chimiothérapie concomitante à l'irradiation et de l'irradiation du bassin [152, 153]. Son incidence devrait être diminuée à l'avenir par l'utilisation de la RCMI et un évitement efficace de la moelle osseuse, mais jusqu'ici, peu de preuves ont été rapportées. L'épargne de la moelle pourrait devenir un enjeu dans l'avenir si les études randomisées

telles qu' OUTBACK démontrent un intérêt à la chimiothérapie adjuvante chez les patients à haut risque.

Récemment, Shaverdian et al. ont contesté le dogme de l'étalement, suggérant que la radiochimiothérapie concomitante pouvait compenser son effet néfaste [154]. Ils ont comparé deux cohortes de patientes: 206 traitées par radiothérapie seule et 166 par radiochimiothérapie concomitante. Ils ont établi qu'une durée de traitement de plus de 62 jours tendait à influencer défavorablement les résultats dans le groupe de patientes traitées par radiothérapie seule mais pas dans celui de celles traitées par radiochimiothérapie. Nos données ne sont pas en accord avec cette dernière publication, et suggèrent que la combinaison d'escalade de dose autorisée par les techniques modernes de curiethérapie et de radiochimiothérapie ne compense pas une durée du traitement excessive. Selon nos constatations, un étalement excessif, au-delà de 55 jours (8 semaines) expose les patientes à un risque de rechute locale multiplié par 2,4. Cette conclusion est d'ailleurs conforme à celle récemment publiée par Song et al. qui ont rapporté une série de 113 patientes traitées par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie 2D. Ils ont montré que la prolongation du traitement au-delà de 56 jours exposait à un risque relatif de rechute pelvienne de 2,9 en analyse multivariée ($p = 0,02$) [155].

Nos données suggèrent également qu'il est possible, dans une certaine mesure, de compenser un étalement excessif par une augmentation de la dose planifiée au CTV à haut risque [156]. Nous avons observé peu de différence d'impact sur la relation dose-effet de la D90 du CTV-HR sur le contrôle local pour des étalements de 7 et 8 semaines. Au-delà de 8 semaines, le modèle probit, indique qu'une augmentation conséquente de la D90 du CTV-HR est nécessaire pour surmonter l'effet néfaste de l'étalement. Compte tenu du seuil théorique à atteindre, ceci n'est toutefois pas réalisable dans toutes les situations.

Auteur	Année	# pts	Seuil	Impact sur le contrôle local
Lanciano et al [157]	1993	837	55 jours	⇓ 0.85 % / jour
Petereit et al [150]	1995	202	55 jours	⇓ 0.7 % / jour
Perez et al [158]	1995	1224	49 jours	⇓ 0.85 % / jour
Girinsky et al [149]	1993	386	52 jours	⇓ 1.1 % / jour
Song et al. [155]	2013	113	56 jours	Non rapporté
Mazeron et al. [156]	2015	225	56 jours	⇓ 0.6 % / jour

Tableau 9 : Etudes rapportant l'effet délétère de l'étalement.

V.2.2 Dose et contrôle local

La dose a toujours été un élément prédominant du pronostic local dans les cancers du col utérin, justifiant l'utilisation de l'optimisation pour atteindre des seuils de dose élevés tout en préservant les organes à risque. Notre série confirme la relation dose-effet, à la fois pour le CTV- RI et le CTV-HR. Elle offrait une large gamme de doses délivrées au CTV-HR, car couvrait la période d'apprentissage de la technique dans notre département. Dans une publication précédente, nous avions rapporté une D90 moyenne au CTV-HR de 75 Gy parmi les 45 premières patientes traitées alors que les 40 dernières rapportées dans l'actualisation de la série du département ont reçu 81 Gy en moyenne, tout en maintenant, voire diminuant légèrement, les doses délivrées aux OAR [104, 159].

Les données classiques de curiethérapie 2D démontraient que des doses élevées au point A étaient nécessaires pour obtenir le contrôle local [85]. En l'absence de données basées sur la curiethérapie 3D et les volumes définis par le GEC-ESTRO en 2005, des seuils de dose similaires à ceux généralement acceptés en curiethérapie 2D ont été proposés : 85 Gy à la D90 du CTV-HR par analogie aux prestations au point A et 60 Gy à la D90 du CTV-RI par analogie aux prescriptions sur isodose d'enveloppe. Des études monocentriques récentes ont confirmé la nécessité d'atteindre des niveaux de D90 élevés des RH-CTV et taux de contrôle local optimaux [89, 90, 93].

La première étude rapportant une corrélation entre les paramètres de dose modernes dosimétriques 3D a été publiée par Dimopoulos et al [160]. Dans une cohorte de 141 patientes traitées par curiethérapie à haut débit de dose, 8 patientes ont eu une rechute locale. Les auteurs ont montré

une relation significative entre la D90 du CTV-HR et la probabilité d'obtention du contrôle local. Une dose de 86 Gy (EqD2) était ainsi associée à un taux de contrôle local de 90%. Les auteurs ont également observé une tendance en faveur d'une relation entre la D90 du CTV-RI et le contrôle local, n'atteignant cependant pas le seuil de significativité. Ils ont proposé des analyses de sous-groupes en fonction de la largeur tumorale initiale et de la réponse tumorale à la radiothérapie externe. La corrélation dose-effet a pu être reproduite dans le sous-groupe de patientes atteintes de tumeur volumineuse (largeur > 5 cm) avec une mauvaise réponse à la première partie du traitement (maladie résiduelle > 5 cm dans la largeur). Selon ces résultats, les seuils à atteindre pour obtenir 90% de taux de contrôle local était de 92 Gy (82-131) à la D90 du CTV-HR pour les lésions ≥ 5 cm au diagnostic et 91 Gy (80-228) en cas de lésion en mauvaise réponse à la radiothérapie externe.

Notre étude reproduit ces résultats pour la curiethérapie à débit de dose pulsé. Des corrélations dose-effet statistiquement significatives ont pu être établies pour les CTV-HR et RI. Ces deux paramètres sont apparus comme des facteurs pronostiques du taux de contrôle local, sans toutefois être indépendants. Dans toute la série, ainsi que dans le sous-groupe de patients atteints de tumeur largeur ≥ 5 cm, nous rapportons des résultats similaires: 91% de contrôle local garanti par une D90 CTV-HR de 85 Gy à la D90 CTV-HR (contre 90% et 86 Gy en fonction des sous-groupes proposés par Dimopoulos et al.) et 93 Gy associés à un taux de 90% du contrôle local chez les patientes atteintes de tumeur de largeur ≥ 5 cm (contre 91-92 Gy). Pour garantir une efficacité égale, nous avons également conclu qu'une augmentation des doses planifiées était nécessaire pour les lésions de stade III et IV, alors qu'une diminution de stade I et II permettrait d'obtenir, en principe, des résultats équivalents. Sur la même base, la prescription peut être adaptée au volume CTV-HR, qui est au moins partiellement un reflet de la réponse tumorale à la radiothérapie externe.

Des cohortes plus importantes, comme celles des études EMBRACE et rétro-EMBRACE, sont cependant nécessaires pour affiner ces modèles. *In fine*, elles devraient conduire à des recommandations d'objectifs de planification adaptés à différents critères cliniques, et donc à une personnalisation des objectifs de planification.

V.3 Incertitudes dosimétriques liées aux mouvements des organes sains

V.3.1 Expériences rapportées dans la littérature

Nos résultats montrent que les variations systématiques des doses délivrées à la vessie et au côlon sigmoïde, par rapport aux doses prescrites sont limitées, hormis pour le rectum [147]. Ce constat est intuitivement compatible avec le protocole de préparation des patientes. Celles-ci sont traitées vessie vide, avec une vacuité assurée par la pose d'une sonde urinaire lors de l'implantation dont le cathéter est laissé ouvert pendant l'acquisition des images et le traitement. Le côlon sigmoïde est quant à lui un organe mobile, dont les mouvements ne sont pas prévisibles. Les doses délivrées sont strictement en ligne avec les doses planifiées suggérant que l'impact de ses mouvements s'annule. Des variations aléatoires ont cependant été observées, mais à un degré similaire que pour les deux autres organes. Les mouvements du rectum sont plus importants. Il se remplit progressivement au cours du traitement, ce qui augmente la dose délivrée par rapport à celle prescrite chez presque toutes les patientes. Celles-ci ont effectué deux lavements, l'un le jour précédent, l'autre quelques heures avant l'insertion. L'objectif était de vider le rectum, ce qui a conduit à un remplissage du rectum au jour 2, faussant ainsi la distribution de dose planifiée.

Morgia et al. ont rapporté des changements similaires dans une série de 43 patientes traitées par curiethérapie à débit de dose pulsé [146]. L'IRM pelvienne applicateur en place était répétée les jours 2 et 3. Ils ont rapporté une $D2cm^3$ vésicale stable pendant le traitement: 79 Gy, 78,9 Gy et 78,9 Gy à J 1-2- 3 respectivement. Concernant le rectum, Ils ont observé une augmentation $D2cm^3$ aux jours 2 et 3 par rapport au jour 1: 72,9 Gy et 73,0 Gy respectivement Gy par rapport à 70,4 Gy à J1. Cette différence était statistiquement différente (dose délivrée : 72 Gy par rapport aux 70,4 Gy planifiés à J1, $p = 0,04$). Enfin, 14 patientes (32,6%), avait une dose rectale délivrée évaluée à plus de 75 Gy, contrainte de dose généralement admise.

Récemment, Nesvacil et al. ont publié une analyse groupée des résultats rapportés par 6 institutions [161-166]. Ces études ont porté essentiellement sur les mouvements observés entre l'acquisition des images et l'administration du traitement : soit entre l'application et la fraction (mouvements intra-fractionnels), soit entre les images acquises au décours d'une première implantation et une nouvelle application (inter-application). Avec une large gamme de temps entre les différentes acquisitions d'images, ils ont conclu que les variations systématiques des $D2cm^3$ étaient mineures ≤ 5% (moyenne des variations observées), mais avec une grande hétérogénéité individuelle (déviation standard des variations observées, ≥ 20%) [167].

Parmi les études incluses dans cette dernière publication, les données par Lang et al. représentaient l'effet des mouvements se produisant sur un intervalle de temps de 16 à 20 h [165]. Bien que les auteurs aient réalisé des traitements à haut débit de dose, l'applicateur est resté en place entre les deux acquisitions d'images soit un intervalle comparable à notre durée d'observation. Ils ont conclu au peu d'impact du mouvement des organes au cours de cet intervalle avec des augmentations de 0,7, 1,1 et 0,8 Gy (en EqD2, objectif de prescription de 4 fois 7 Gy à la D90% du CT-HR) pour la vessie, le rectum et le sigmoïde respectivement. Cependant, ils ont rapporté des variations aléatoires (déviation standard) de 6%, 4% et 5% respectivement. En doses physiques, ces variations aléatoires sont apparues supérieures à 20% pour les 3 organes, similaires à celui rapporté dans notre expérience de curiethérapie à débit de dose pulsé.

Simha et al. ont récemment rapporté leur expérience de l'évaluation de mouvement entre l'acquisition des images de planification et la délivrance du traitement (haut débit de dose, 4 x 7 Gy à la D90 du CTV-HR). Ils ont acquis une IRM à des fins de planification puis 2 heures plus tard un scanner quelques minutes avant la réalisation du traitement [168]. Ils ont conclu à une variation significative de la D2cm^3 du sigmoïde mais pas pour la vessie ou le rectum: 0,61 Gy par fraction +/- 0,6 (dose physique).

L'expérience de l'équipe de l'Université d'Utrecht est particulièrement intéressante puisque l'équipe a réalisé des traitements à débit de dose pulsé et à haut débit de dose [169]. Dans ce rapport, 30 patientes ont été traitées par curiethérapie à haut débit de dose et 10 par curiethérapie à débit pulsé. Alors qu'aucune différence conséquente entre doses délivrées et doses planifiées n'a été observée pour les organes à risques après curiethérapie délivrée à haut débit de dose, une augmentation de 2,1+/-4,0 Gy a été rapportée pour la D2cm^3 du rectum en débit de dose pulsé, avec des extrêmes de -6,3 et +10,2 Gy.

V.3.2 Gestion de la conséquence des incertitudes liées aux mouvements

L'accès à l'imagerie 3D pour la planification mais aussi à des fins d'assurance qualité permet de mieux cerner les incertitudes liées aux mouvements. Si les variations systématiques semblent négligeables en curiethérapie à haut débit de dose, et en débit de dose pulsé, à l'exception du rectum, les variations aléatoires (individuelles) sont plus problématiques. Ces incertitudes pourraient avoir des conséquences cliniques potentiellement inattendues. Des efforts pour lutter contre ce phénomène sont nécessaires. Cependant, à la vue de l'hétérogénéité observée parmi les patientes, il est difficile de simplement accentuer les contraintes de dose sans pénaliser certaines patientes.

A l'instar de ce qui est proposé en radiothérapie externe, plusieurs axes peuvent être explorés. Tout d'abord, les protocoles cliniques pourraient être orientés vers la diminution de l'amplitude des mouvements.

Dans ce domaine, certaines équipes utilisent un tube de drainage rectal pour réaliser une dosimétrie *in vivo*, ce qui peut également permettre l'évacuation des flatulences pendant la délivrance du traitement, et de lutter contre le remplissage rectal pendant le traitement [87, 170].

A Lille, la chirurgie laparoscopique para aortique de stadification fait partie du bilan d'extension initial pour établir la nécessité d'étendre les champs de radiothérapie aux aires lombo-aortiques. Durant la procédure, le chirurgien interpose une partie du tablier épiploïque entre l'utérus et le rectosigmoïde [171]. Ce volet est fixé en 3 points: sac de Douglas, péritoine, et trompes de Fallope. Ce geste a pour but de diminuer la dose délivrée au côlon sigmoïde et au rectum en les éloignant des sources radioactives par l'interposition de l'épiploon, et réduit probablement la mobilité des organes dans le pelvis.

Un autre domaine est la réévaluation de la distribution de dose, en temps réel, pendant la délivrance du traitement. Le suivi IRM en direct de la position de la source est prometteur, en particulier pour le traitement à haut débit de dose qui ne durent que quelques minutes [172]. Le monitorage de la position des organes voire l'évaluation précise de la dosimétrie lors du traitement pourrait permettre soit l'interruption du traitement en cas de mouvement important d'un des organes, soit la reconstitution de la dose réellement délivrée pendant la fraction avec adaptation du plan lors des fractions suivantes [173].

Enfin, le dernier axe pourrait être d'identifier les patientes qui ont un mouvement significatif, comme évalué en radiothérapie externe, afin d'appliquer et d'adapter les marges autour des volumes d'intérêt. Cette dernière stratégie, au-delà de sa faisabilité technique, exigerait une évaluation précise car elle pourrait conduire à une diminution des D90 des CTV-HR et -RI, et potentiellement à une diminution des chances d'obtenir le contrôle local.

V.3.3 Impact pour l'évaluation des corrélations dose-volume effets

Dans notre expérience, seules les variations entre doses rectales planifiées et doses délivrées semblent systématiques. Cependant des variations individuelles, parfois importantes, ont également été observées. En compilant les différences rapportées pour les trois organes à l'échelle individuelle,

seules 2 patientes / 19 avaient des D2cm^3 pour les 3 organes maintenues dans une fourchette de 5% des doses prescrites, 6 / 19 si l'on exclut le rectum et ses variations systématiques.

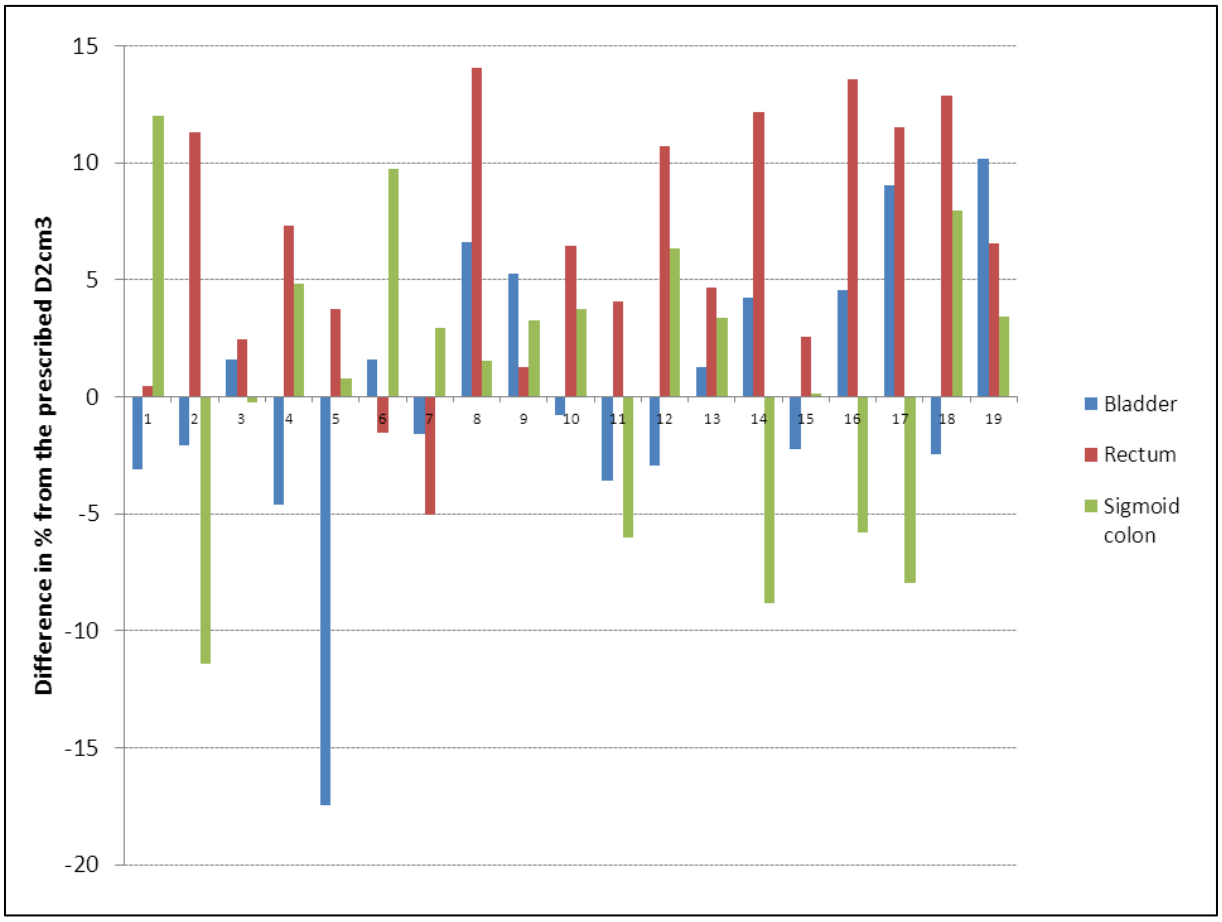


Figure 44 : Variations entre doses délivrées et doses planifiées, organe par organe, dans la série de Gustave Roussy (Th4)

L'impact clinique de ces variations est difficile à apprécier mais 3 D2cm^3 délivrées dépassaient les contraintes de dose fixées lors de la planification.

Les mouvements des organes à risque autour de l'implant sont donc sources d'incertitudes, comme la précision de la reconstruction de l'applicateur, les erreurs d'étalonnage de la source radioactive, les variations inter-intra individuelles dans la délinéation, les approximations de la dosimétrie, ou encore les limites physiques des projecteurs. Le groupe de travail du GEC-ESTRO, BRAPHYQS, a récemment publié une revue exhaustive de l'ensemble des incertitudes en curiethérapie guidée par l'image, tentant d'évaluer l'impact de chacune de ses composantes [174].

V.4 Quel intérêt pour les points à l'ère des histogrammes dose-volume ?

V.4.1 Localisation de la position de la D2cm^3 de la vessie et possible intérêt pour l'établissement de relations dose-volume effets

V.4.1.1 Ratio D2cm^3/DICU et distribution de la dose dans la vessie

Comme démontré dans le chapitre II, le ratio D2cm^3/DICRU permet d'évaluer rapidement et avec précision la localisation des zones les plus exposées de la vessie. Une valeur basse est en faveur d'une D2cm^3 localisée à hauteur du trigone. A l'inverse, une valeur élevée est en faveur d'une localisation dans le dôme vésical. Les valeurs élevées de sensibilité / spécificité montrent que ce facteur est fiable [175].

V.4.1.2 Validation du concept

Le ratio DICRU de la vessie / D2cm^3 de la vessie offre la possibilité d'évaluer la localisation des zones les plus exposées de la vessie. Cette évaluation ne nécessite pas de données supplémentaires aux paramètres habituellement rapportés en curiethérapie guidée par l'image. Cette information pourrait être utilisée pour corréler des événements cliniques dont la topographie anatomique tels que l'incontinence, une sténose urétrale, une fistule peut être confrontée à celle de la D2cm^3. Sur la base de ces deux paramètres dosimétriques, il est donc possible de prédire la position du D2cm^3 d'un individu avec précision. Le ratio pourrait s'avérer très utile à l'évaluation détaillée de la morbidité urinaire dans de larges séries. Les plans de traitement ne sont généralement pas disponibles, et le processus de localisation des points chauds, détaillé dans le chapitre II, est laborieux.

Nous avons souhaité valider ce concept dans la série de Gustave Roussy. Deux cent vingt-cinq patientes traitées par radiochimiothérapie et curiethérapie guidée par l'image ont été sélectionnées. Parmi elles, 6 patientes traitées pour une lésion envahissant la partie postérieure de la vessie (stade FIGO IVA) ont été exclues, ainsi que deux patientes dont la DICRU n'a pas été relevée pour cause de mauvais positionnement du ballonnet de la sonde vésicale au moment de l'acquisition des images. Après le traitement, les patientes étaient suivies tous les 3-4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans et par la suite annuellement. Leur morbidité urinaire tardive a été rétrospectivement revue. Pour les besoins de l'étude, l'incontinence urinaire, définie selon la CTC-AE 3.0 a été analysée. En raison de l'aspect rétrospectif de l'étude, seuls les événements les plus significatifs ont été considérés (grade ≥2).

Dix-huit événements ont été rapportés : 17 de grade 2 et un de grade 3. Les patientes ont été réparties en deux groupes en fonction du D2cm^3 / DICRU, en utilisant le seuil de 1,1. Dans le sous-groupe de patients avec un ratio> 1,1, aucune relation dose-effet entre la D2cm^3 et l'apparition d'une incontinence n'a pu être établie (p = 0,193). Dans le groupe des patientes pour lesquelles la D2cm^3 a été jugée à proximité du col vésical, une corrélation significative entre la D2cm^3 et la survenue d'une incontinence a été observée (Figure 4, p = 0,017). Selon ce modèle une dose de 75 Gy correspond à une probabilité de 10,5% d'engendrer une incontinence urinaire. Le seuil actuel de 85-90 Gy expose à un risque de 31,5 à 43,5% d'incontinence lorsque la D2cm^3 est située à proximité du col de la vessie.

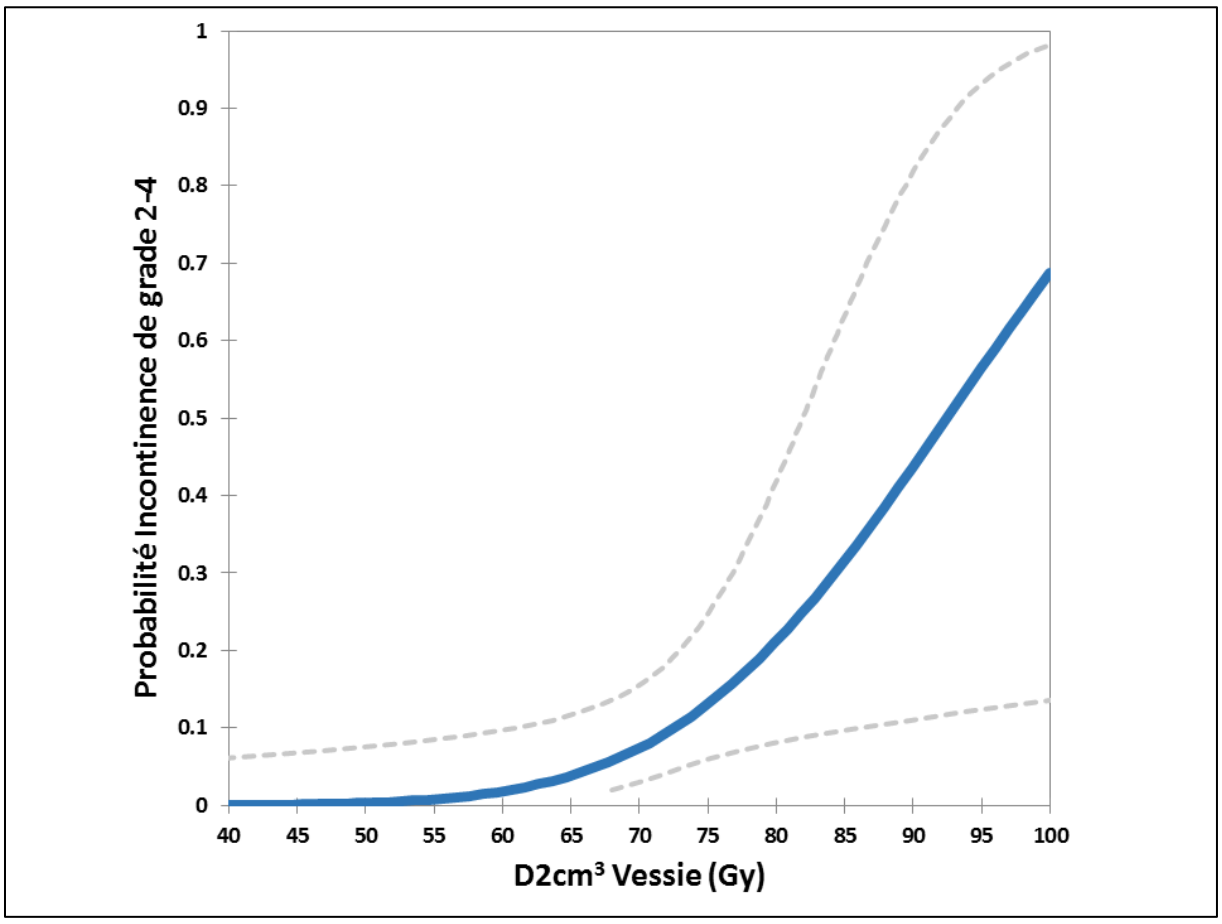


Figure 45 : Relation entre D2cm3 et incontinence urinaire dans un groupe de patientes sélectionnées sur la base d'un ratio D2cm^3 / DICRU faible.

V.4.2 Morbidité vaginale et échec des D0.1 cm^3 et D2cm^3

La radiothérapie est responsable d'une morbidité sexuelle tardive, problème majeur dans de nombreux cas. Cependant, rapporter la dose délivrée au vagin reste un challenge.

Tout d'abord, le vagin est à la fois un volume cible et un organe à risque. Il est au moins en partie inclus dans le CTV-RI, et donc soumis à un objectif de la planification d'au moins 60 Gy. En cas de maladie résiduelle vaginale, une partie est alors incluse dans le CTV-HR, et donc traitée avec un objectif de 85-90 Gy [80]. En dehors de ces deux volumes, le reste de la muqueuse vaginale doit être considérée comme un organe sain.

Un second obstacle à une évaluation précise de la dose délivrée à la muqueuse vaginale est sa proximité des sources radioactives conduisant à la délivrance de doses très élevées, alors que la partie distale de l'organe est soumis à de faibles doses.

Troisièmement, les doses maximales délivrées dans le vagin sont difficiles à évaluer du fait que la muqueuse vaginale se situe dans une zone de gradient élevé de dose. Par conséquent, les incertitudes de délinéation de la paroi vaginale ou de reconstruction des cathéters conduisent à des marges d'erreur significatives lors du calcul de la distribution de dose. Par exemple, Berger et al. ont conclu que des modifications géométriques de l'ordre du mm conduisent à des variations de la dose calculée d'environ 25% dans le vagin [176].

Par ailleurs, les toxicités vaginales sont mal rapportées et très probablement sous-estimées dans la littérature, rendant l'établissement de relations dose-effet fiables impossible. Il n'y a donc à ce jour aucune contrainte de dose établie pour le vagin, ni même de paramètre dosimétrique clairement identifié pour rapporter la dose délivrée.

Dans ce domaine, la D2cm^3 s'est révélée décevante. Fidarova et al ont étudié un échantillon de 34 patientes traitées par curiethérapie guidée par IRM. Télangiectasies et raccourcissements vaginaux étaient les toxicités les plus courantes [177]. Cinquante pour cent des patientes ont rapporté des événements de grade 1 évalués en utilisant l'échelle SOMA-LENT. Le même taux d'événements de garde 2 a été observé. Une D2cm^3 moyenne de 95,2 Gy a été rapportée, 141 Gy en cumulant les contributions de la curiethérapie et de la radiothérapie externe. Les auteurs ont conclu à l'absence de toute corrélation entre la D2cm^3 et la probabilité de survenue ou la sévérité de la morbidité vaginale. Ces résultats ont été confirmés par une récente publication par Rai et al, qui n'ont observé aucune différence de doses rapportées (D0.1cm^3, D2cm^3, D5cm^3, D10cm^3) entre les patients exprimant une morbidité vaginale à 1 an (télangiectasies, raccourcissement, ou dyspareunie) et le

reste de la cohorte [178]. Ils n'ont pas non plus observé de rapports entre doses et gravité des événements. Une explication possible de ces échecs, au-delà des incertitudes concernant la délinéation du vagin et de la précision des calculs de distribution de dose, est que le D2cm^3 explore la zone la plus exposée du vagin, tandis que d'autres paramètres sont probablement cruciaux: volume irradié, longueur et circonférence traitée , doses intermédiaires, infiltration vaginale initiale, âge, statut ménopausique au moment du traitement, instauration d'un traitement hormonal substitutif, utilisation de dilatateurs ou reprise de l'activité sexuelle ...

Pour tenter de surmonter ces limites, des approches ambitieuses ont été proposées. Berger et al. ont proposé une cartographie vaginale, divisant le vagin en 3 parties verticalement (zones recevant des hautes doses, des doses moyennes et des faibles doses), puis chacune d'entre elles en 8 secteurs (2 ventraux, 2 dorsaux, 2 latéraux à gauche et 2 à droite), aboutissant au final à 24 sous-régions [179]. Ce concept est actuellement testé dans une étude ancillaire d'EMBRACE qui vise à confronter les paramètres dosimétriques issus de ces régions à la morbidité sexuelle et aux modifications de la muqueuse vaginale constatées lors du suivi et localisées dans le vagin avec précision.

De manière surprenante, il a été suggéré que la dose évaluée au point ICRU du rectum utilisée pendant des décennies pour rapporter la dose délivrée au rectum pourrait être un facteur prédictif de morbidité vaginale. Ce point est défini à 5 mm en arrière de l'interface entre la muqueuse vaginale et l'applicateur, au niveau de l'intersection entre le plan contenant les sources vaginales et le vecteur utérin. Il est donc situé dans la partie supérieure du vagin, dans une région recevant des doses importantes. Bien que le point ICRU ne fournisse qu'une évaluation discrète de la dose délivrée à l'organe, il a été suggéré une corrélation avec la morbidité vaginale. En 2013, Kircheiner et al. ont présenté une analyse intermédiaire de la morbidité vaginale des patientes incluses dans l'étude EMBRACE, basée sur les données de 468 patientes avec un suivi de 14 mois. Une corrélation significative a été observée entre la DICRU rectale et la probabilité d'occurrence d'événements vaginaux de grade ≥ 2 selon la classification CTC-AE 3.0 [180]. Un changement de dénomination du point ICRU du rectum en "point recto-vaginal" a été proposé.

Récemment, Westerveld et al. ont proposé une stratégie novatrice pour rapporter la dose vaginale, définissant des points dont la construction est basée sur des repères osseux [181]. Ils ont ainsi défini 3 points à partir du bord postérieur inférieur de la symphyse pubienne (PIBS). Le premier point appelé PIBS, se situe au niveau du bord inférieur de la symphyse, à l'aplomb du vecteur utérin. Les deux autres, PIBS + 2 et PIBS -2, sont situés 2 cm au-dessus et en dessous, respectivement, par rapport au point PIBS. Le point PIBS représente la zone de transition entre le tiers moyen et le tiers inférieur du vagin. PIBS + 2 se situe à la jonction des deux tiers supérieurs du vagin et PIBS-2

représente l'introïtus. Le système peut être utilisé à la fois en 2D et 3D, les points étant définissables sur radiographies, tomodensitométrie, et imagerie par résonance magnétique. Les points peuvent être utilisés dans la planification de la radiothérapie externe comme pour celle de la curiethérapie, et les deux contributions peuvent être additionnées, à l'instar des $D0.1cm^3$ et $D2cm^3$. Dans leur publication princeps, Westerveld et al. ont conclu que les points PIBS offraient la possibilité de distinguer la distribution de la dose des 3 parties du vagin. Pour l'heure, aucune corrélation entre les doses calculées en ces points et la morbidité vaginale n'a cependant été établie.

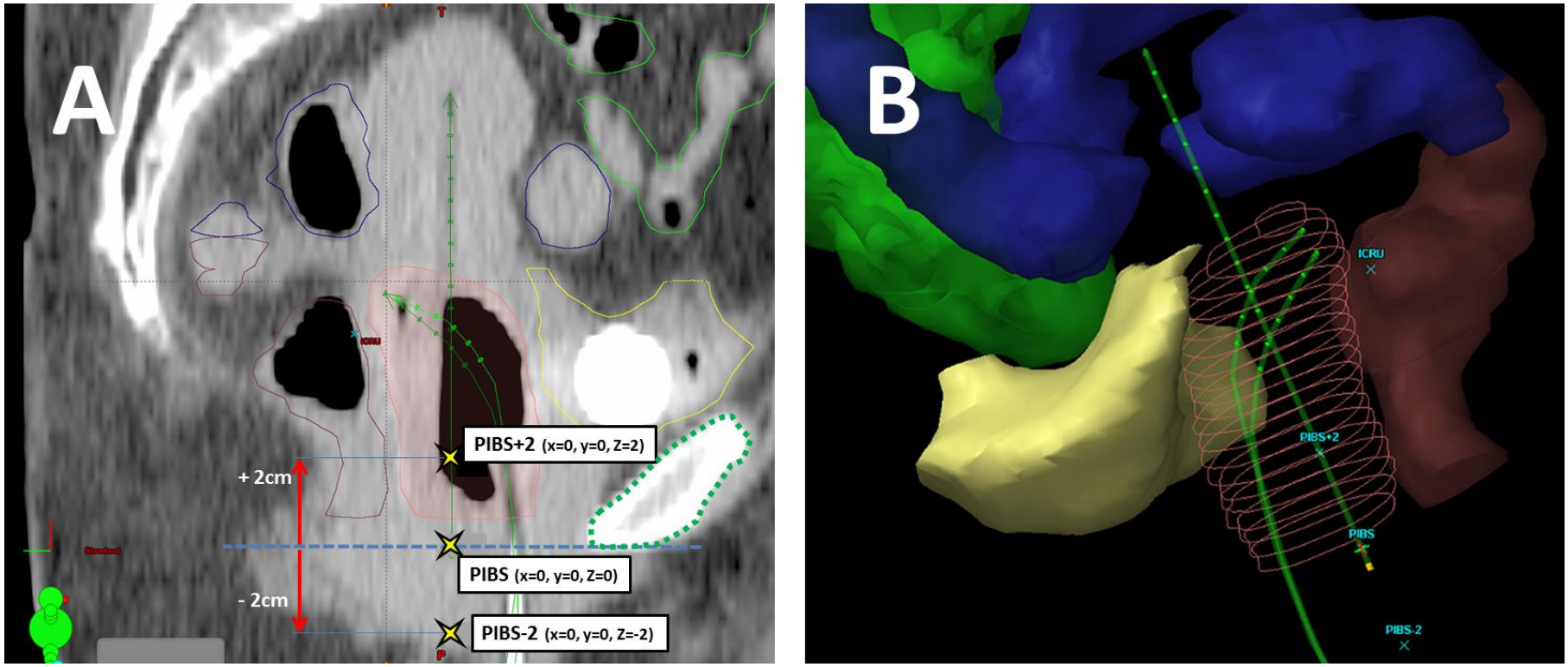


Figure 46 : Représentation graphique des points vaginaux proposés par Westerveld et al. A : reconstruction sagittale d'une TDM de planification. B : représentation en 3 dimensions [181].

Nous avons évalué la pertinence de ces points dans une série de 19 patientes et fait deux constats (données non publiées). D'une part les doses évaluées aux 3 points ne sont pas impactées par les mouvements de l'applicateur par rapport aux points qui restent fixes tout au long du traitement. D'autre part, les doses calculées aux points PIBS et PIBS+2 sont statistiquement différentes en fonction de la présence d'une extension vaginale tumorale, ce qui signifie que ces deux points permettent de discriminer les patientes pour lesquelles la partie supérieure du vagin est une cible de celles pour lesquelles seule la partie la plus proximale du vagin est incluse dans le CTV-IR.

V.5 Perspectives

V.5.1 La curiethérapie guidée par l'IRM, standard des années à venir

A la vue des résultats des études monocentriques évaluant la curiethérapie guidée par l'image et en les confrontant aux données classiques, il semble peu probable qu'une étude randomisée soit lancée pour la comparer à la curiethérapie 2D. Quatre études de cohortes, dans la limite de leur biais méthodologiques, ont conclu à la supériorité de la curiethérapie 3D. Les deux études multicentriques menées par le GEC-ESTRO devraient assoir la curiethérapie guidée par l'image comme un standard, avec l'IRM comme modalité d'imagerie de référence.

Les données de Retro-EMBRACE ont été présentées en congrès et confirment les résultats des études monocentriques avec un taux de contrôle local de 91% à 3 ans (Tableau 10) [106].

Stade FIGO	Nbre	D90 CTV-HR (Gy)	Taux de Contrôle local	Taux de Contrôle régional	Taux de Survie Globale
IB	123	92,2 +/-16.7	98	95	88
IIA	42	88.3 +/- 15.4	97	95	83
IIB	368	87.5 +/- 14	93	92	78
IIIA	23	83.4 +/- 11.8	71	79	54
IIIB	145	83.4 +/- 13	79	85	58
IVA	23	77.9 +/- 23	76	88	43
Total	731	87.6 +/- 14.6	91	91	75

Tableau 10 : Résultats préliminaires de l'étude retro-EMBRACE à 3 ans présentés lors de la réunion 2014 de l'ASTRO, San-Francisco, Etats-Unis d'Amérique.

La fin des inclusions d'EMBRACE est prévue pour l'automne 2015. Le GEC-ESTRO prévoit de lancer EMBRACE II, étude interventionnelle se basant sur les techniques modernes de radiothérapie externe (RCMI, *boost* concomitant, radiothérapie adaptative) et de curiethérapie adaptative guidée par IRM. A la différence d'EMBRACE, des objectifs de planification stricts et ambitieux devront être respectés. Ils nécessiteront la mise en œuvre fréquente de curiethérapie interstitielle couplée à la composante intracavitaire afin d'une part d'atteindre les objectifs de dose au CTV-HR (D90 comprise entre 85 et 90 Gy) et d'optimiser la conformité de la distribution de dose avec des contraintes de dose plus sévères aux organes à risque.

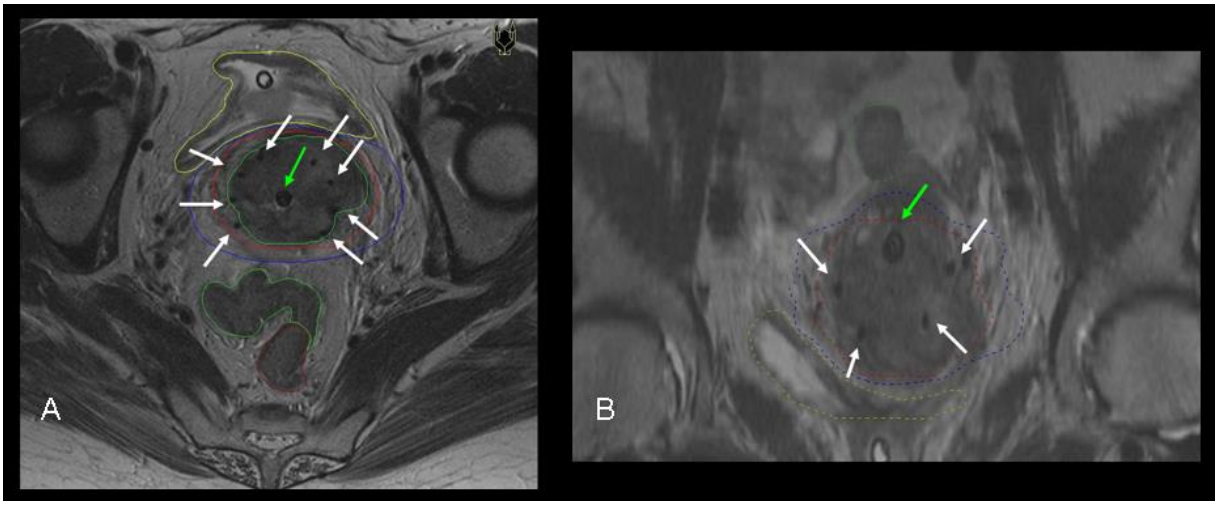


Figure 47 : Curiethérapie interstitielle guidée par l'image. A coupe axiale. B : plan frontal oblique. Flèches blanches : aiguilles interstielles. Flèche verte : vecteur utérin. En jaune : vessie, marron : rectum, vert : sigmoïde et CTV-HR.

V.5.2 Développement d'autres sources d'imagerie

Si l'IRM est incontestablement la modalité d'imagerie de choix pour la délinéation des CTV en curiethérapie des cancers du col, son accès reste limité, en particulier dans les pays en voie de développement où l'incidence des cancers du col est la plus élevée. D'autres modalités d'imagerie sont disponibles ou en cours de développement.

V.5.2.1 La tomodensitométrie

La tomodensitométrie est la source d'imagerie la plus utilisée en radiothérapie et la plupart des services de radiothérapie sont équipés d'une machine dédiée à leur activité. Elle permet la délinéation mais surtout le calcul des distributions de dose en se basant sur les densités. Elle constitue en curiethérapie une alternative en cas d'IRM indisponible ou contre-indiquée.

Des études de délinéation ont montrée qu'elle était équivalente à l'IRM pour la délinéation des organes à risque, mais inférieure pour celle des CTV, avec une tendance à surestimer les volumes. Viswanathan et al. ont ainsi comparé les examens réalisés applicateurs en place de 10 patientes [182]. Ils ont montré que les variations de délinéations entre les deux modalités d'imagerie engendraient des conséquences dosimétriques avec une moins bonne couverture des CTV-HR et RI (D90 CTV-HR = 8,7 Gy vs 6,7, pour l'IRM et la TDM respectivement, $p < 0.01$), avec des $D0.1cm^3$, $D1cm^3$, et $D2cm^3$, pour les organes à risque similaires. Au-delà de cette limite, elle ne permet pas non plus l'évaluation de l'infiltration tumorale vers le corps de l'utérus ou la visualisation des zones grises à inclure dans le CTV-HR. Elle n'en reste pas moins une modalité d'imagerie prisée par sa facilité d'accès et les résultats des séries monocentriques semblent équivalents.

Le recours à la curiethérapie à haut débit de dose nécessite une imagerie de contrôle à chaque fraction afin de contrôler la position des organes à risque au moment de la fraction, et d'adapter les contours à leur topographie exacte. Certaines équipes utilisent la TDM dans cette indication afin de limiter le recours systématique à l'IRM. Nesvacil et al. ont ainsi rapporté une expérience basée sur 20 traitements. Deux applications étaient réalisées avec 2 fractions délivrées par application [183]. Ils ont comparé les données dosimétriques des plans de traitement basés sur la réalisation de deux dosimétries basées sur des IRM réalisées au décours de chaque application, aux plans de traitement basés sur la délinéation des CTV réalisée sur une IRM réalisée lors de la première application et dont les contours ont ensuite été transférés sur une TDM réalisée au décours de la deuxième application. Le transfert était réalisé par fusion IRM/TDM, basée sur l'applicateur. Les auteurs ont conclu que la réalisation d'une seule IRM puis d'une TDM pour la deuxième application était acceptable pour les tumeurs de petite taille. Ils recommandaient en revanche la réalisation d'une IRM par application pour les cas plus complexes (tumeur large ou topographie des OAR non favorable).

V.5.2.2 L'échographie

Cette méthode est développée principalement en Asie et en Australie et utilisée principalement en alternative à l'IRM, plus onéreuse et moins accessible.

Deux stratégies sont en cours de développement : transabdominale ou transerectale

V.2.2.1 Echographie transabdominale

Jusqu'à présent, l'échographie transabdominale était utilisée pour guider l'implantation et éviter les perforations utérines et faux trajets lors de la mise en place du vecteur utérin. Une étude récente a rapporté 8,5% de perforations en l'absence d'imagerie, avec pour facteurs de risque l'âge élevé de la patiente, la rétroversion utérine, la taille de la tumeur, et le caractère « sténosé » de l'orifice cervical [184]. Elle a également été utilisée afin d'évaluer la distance entre l'applicateur et la muqueuse vésicale afin d'obtenir une meilleure appréciation de la dose délivrée à la vessie. Barillot et al. ont montré une bonne corrélation entre la mesure de la dose au point ICRU de la vessie construit sur clichés orthogonaux et ce même point repéré par échographie puis transféré sur les clichés. En reportant divers points de la surface vésicale repérés par rapport à l'applicateur lors de l'échographie, les auteurs avaient montré que la DICRU sous-estimait la dose maximale délivrée à la vessie dans plus de 75% des cas [107]. La construction de points multiples à partir des données échographiques offrait donc une meilleure évaluation de la dose délivrée à la vessie.

En 2008, Van Dyk et Bernshaw ont proposé une méthode pour affiner la dosimétrie en curiethérapie 2D en se basant sur des informations obtenues par échographie transabdominale [185]. Plusieurs études ont démontré la capacité de l'échographie à analyser avec précision la face antérieure du col et du corps de l'utérus. En revanche les mesures réalisées à la face postérieure du col de l'utérus, en regard du rectum, sont plus problématiques pour certains auteurs avec des corrélations plus faibles [186, 187].

Depuis, plusieurs séries monocentriques d'utilisation de l'échographie transabdominale ont été rapportées dans la littérature. Tharavichiktul et al. ont décrit leur technique (Figure 48) [188]. Une fois l'implantation réalisée, plusieurs mesures sont réalisées à l'aide de l'échographe à différents étages, en se référant à l'applicateur. Après réalisation de clichés orthogonaux, les points définis lors de l'échographie sont reportés sur les clichés et servent à guider une optimisation basée sur clichés radiologiques. Ils représentent les limites du CTV, généralement les contours de l'utérus. Lors de la dosimétrie, les doses calculées en ces points permettent de contrôler la bonne couverture du CTV.

Cette méthode, moins sophistiquée que la curiethérapie adaptative guidée par l'image, est plus accessible dans les centres aux ressources limitées.

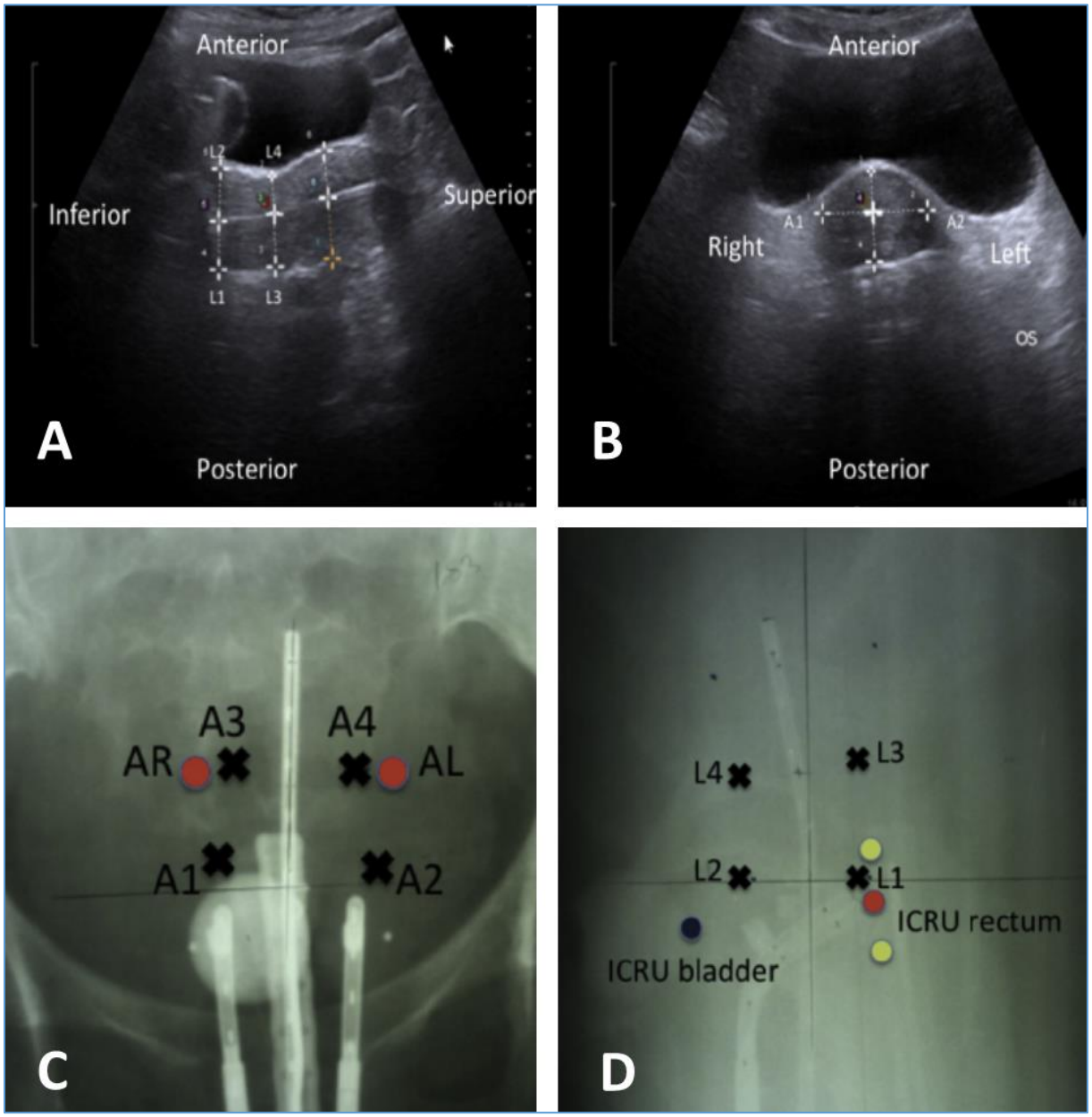


Figure 48 : Curiethérapie guidée par échographie transabdominale. Mesure par échographie des distances entre applicateur et limites anatomiques de l'utérus (A : plan sagittal, B : plan axial), puis report sur clichés orthogonaux de l'implant (C : vue frontale, B : vue sagittale). [188]

La série la plus importante est cependant Australienne, publiée par Narayan et al., avec 292 patientes traitées par curiethérapie guidée par échographie [102]. Là encore, l'échographie servait à mesurer les distances entre l'applicateur et les limites anatomiques de l'utérus et du col utérin définissant le CTV. Les résultats rapportés à 5 ans sont comparables à ceux des séries de curiethérapie guidée par IRM ou TDM.

V.2.2.2 Echographie transrectale

Imagerie de référence pour la curiethérapie des cancers de prostate, l'échographie transrectale a tout d'abord été évaluée dans le but de guider le placement d'aiguilles interstitielles [189, 190]. Plus récemment, Schmid et al ont comparé des mesures réalisées par échographie transrectale avec celles d'IRM réalisée avant curiethérapie ou applicateurs en place. Ils ont rapporté les résultats de 17 patientes, dont 3 n'ont pu être explorées de manière satisfaisante [191]. Une bonne corrélation entre mesures réalisées à l'aide des deux modalités d'imagerie a été rapportée hormis pour l'épaisseur du col, sous-évaluée par échographie, probablement en raison de la déformation du col liée à la mise en place de la sonde d'échographie.

Pour l'heure, aucune étude n'a pu montrer la possibilité de réaliser une dosimétrie sur images échographiques. A l'instar de la curiethérapie de prostate, l'échographie transrectale permettrait de guider la mise en place de l'applicateur et le positionnement d'aiguilles interstitielles, réaliser la délinéation puis la planification et enfin de réaliser la fraction dans le même temps opératoire.

CHAPITRE VI -CONCLUSIONS

La curiethérapie guidée par l'image s'impose comme standard dans la prise en charge des cancers du col utérin. Les études cliniques principalement monocentriques rapportent des résultats supérieurs à ceux de la curiethérapie 2D, et il semble peu probable qu'une étude randomisée puisse être menée. Les deux études menées par le GEC-ESTRO devraient définitivement assoir la curiethérapie guidée par IRM comme technique de référence.

Les recommandations du GEC-ESTRO publiées il y a 10 ans se sont rapidement imposées dans le monde entier. Elles visaient en premier lieu à harmoniser les pratiques, et en particulier les méthodes de report de la dose tant aux tissus cibles qu'aux organes sains. Pendant des décennies, la comparaison des résultats rapportés se heurtaient à l'absence de paramètres dosimétriques consensuels, et à la multiplicité de systèmes de prescription.

Les études réalisées dans le cadre de cette thèse, ainsi que d'autres publiées récemment montrent des corrélations fortes entre les paramètres dosimétriques décrits par le GEC-ESTRO et la probabilité d'obtenir le contrôle local de la maladie ou la survenue d'un effet secondaire. Les CTV à haut risque et à risque intermédiaire peuvent donc être considérés comme des volumes de prescription. De la même manière les D0.1cm^3 et D2cm^3 peuvent être utilisées pour prédire le risque de survenue d'une morbidité à long terme. En se référant aux travaux du chapitre IV, il semble raisonnable de proposer une D90 du CTV-HR cible de 85 à 90 Gy. Pour le rectum, la contrainte de dose de 75 Gy généralement reconnue correspond environ à un risque d'événement de grade 2-4 de 10%. Ces événements sont significatifs et il paraît souhaitable de rester en deçà de ce seuil. Pour la vessie, réputée moins sensible que le rectum, la contrainte de dose de 85-90 Gy adoptée sur la base des études réalisées en curiethérapie 2D ne semble pas assez restrictive et un objectif de 75-80 Gy préférable.

Les corrélations observées entre la D90 du CTV-HR et la probabilité d'obtention du contrôle local montrent qu'il est possible de moduler l'objectif de prescription en fonction de caractéristiques tumorales telles que la taille tumorale au diagnostic, le stade FIGO de la lésion, ou le volume du CTV-HR lui-même fonction du volume tumoral initial et reflet de la sensibilité de la tumeur à la radiothérapie. Il pourrait alors être possible d'adapter la D90 planifiée en fonction de critères pronostiques péjoratifs ou à l'inverse mélioratifs. Les tumeurs de stade III et IVA, de taille initiale > 5 cm, ou dont le CTV-HR > 30 cm^3, requièrent une dose supérieure pour un résultat identique. En croisant ces données avec celles obtenues des relations dose-volume effet des organes à risque, il devient alors possible d'évaluer avec précision la balance-bénéfice risque de chaque plan de traitement.

Les relations dose-volume effet des organes à risque doivent cependant être affinées, puisque seule la dose a été prise en compte dans les études réalisées. D'autres cofacteurs doivent également être évalués, comme les comorbidités, antécédents, intoxication tabagique… L'objectif final serait idéalement de développer des nomogrammes permettant de combiner les impacts de ces cofacteurs avec la dose planifiée. L'étude EMBRACE, prospective et s'appuyant sur les données de 1 500 patientes, pourrait permettre d'atteindre cet objectif.

Si l'efficacité des paramètres dose-volume est désormais démontrée, les points gardent cependant encore un intérêt et devraient être conservés dans le rapport ICRU à venir. La corrélation de la DICRU du rectum avec la probabilité de développement d'une morbidité rectale tardive est confirmée. Ce même paramètre pourrait être utile à la prédiction de la morbidité vaginale. Le point ICRU de la vessie est utile à l'étude de la distribution de dose au sein de la vessie et à l'étude d'événements spécifiques tels que l'incontinence urinaire. De nouveaux points, vaginaux, sont prometteurs, et justifient de mener des études de corrélation avec la morbidité sexuelle.

Enfin, le recours à l'imagerie 3D permet l'étude des incertitudes en curiethérapie. Les études du mouvement des organes à risque permettent de mieux aborder certaines de ces incertitudes, avec des conséquences différentes en fonction du débit de dose adopté. Là encore une réflexion est à mener pour développer une gestion de ces mouvements.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur féminin 3

Figure 2 : Appareil génital féminin, coupe sagittale. 4

Figure 3 : Structures anatomiques situées dans les paramètres, latéralement au col utérin. 5

Figure 4 : Schéma descriptif de la lésion cervicale à l'examen clinique développé pour l'étude EMBRACE. 5

Figure 5 : IRM pelvienne d'une tumeur infiltrant les paramètres. A : sagittal. Flèche : tumeur. B : axiale. Flèche : persistance su stroma cervicale en avant. Effraction du stroma à droite comme à gauche. 7

Figure 6 : Limites d'acquisition en vue d'une irriation pelvienne (repères 1 à 2) ou pelvienne et lombo-aortique (repères 1 et 3). A : Vue de face, B : Vue de profil. « scout view » de tomodentométrie de centrage. 11

Figure 7 : Génération d'un PTV (B) par application de marges autour du CTV (A). 14

Figure 8 : Délinéation des volumes d'intérêt pour la radiothérapie externe d'une lésion de stade IIB. 15

Figure 9 : Premier rapport d'une application intracavitaire de radium dans la prise en charge d'un cancer du col de l'utérus en 1905. 23

Figure 10 : Applicateur de Martinez, appelé MUPIT (Martinez Universal Perineal Interstitial Template) 27

Figure 11 : Applicateurs de Vienne (A) et d'Utrecht (B). Nucletron ® (An Eleckta Company, Stockholm, Suède) 27

Figure 12 : Empreinte vaginale, de face. 28

Figure 13 : Exemples d'applicateurs moulés personnalisés vaginaux. 28

Figure 14 : Réalisation de clichés orthogonaux 29

Figure 15 : Clichés orthogonaux d'un implant avec sources fictives dans les vecteurs de l'applicateur. A : de face, B : de profil. 29

Figure 16 : Construction des points Vessie et Rectum tels que définis par l'ICRU.. 30

Figure 17 : Définition des points A utilisés pour la prescription, d'après le GEC-ESTRO Handbook. (Gerbaulet et al. ed., Brussels, 2002) 31

Figure 18 : Choix d'une isodose d'enveloppe pour la prescription, en fonction de ses dimensions. ... 32

Figure 19 : Projecteurs de source. A : Pupitre de commande d'un curietron (Cesium137). B : Projecteur de source de type PDR (Iridium 192) 33

Figure 20 : Dimensions d'une source d'Iridium miniaturisée (source : Agence internationale de l'énergie atomique 33

Figure 21: Débits de dose en curiethérapie 34

Figure 22 : IRM pelvienne réalisée applicateur en place. Vues frontale (A), axiale (B) et sagittale (C) 34

Figure 23 : Délinéation des volumes d'intérêt, basée sur IRM pelvienne, séquences T2.) 35

Figure 24 : Positions potentielles de la source radioactive.. 36

Figure 25 : CTV définis par le GEC-ESTRO. Exemple d'une tumeur de stade IIB 37

Figure 26 : Définitions des volumes cibles selon le GEC-ESTRO 38

Figure 27 : Délinéation des volumes en prévision d'une curiethérapie uétro-vaginale et interstitielle 39

Figure 28 : Histogrammes dose-volume de la vessie et du rectum 39

Figure 29 : Fenêtre de contrôle des positions et temps d'arrêt de la source. 40

Figure 30 : Représentation en 3 dimensions de la zone la plus exposée du rectum ($2cm^3$) en rose.... 40

Figure 31 : Arbre décisionnel de Gustave Roussy pour les tumeurs localement avancées 44

Figure 32 : Incidence cumulée des rectorragies, en fonction du grade des événements..... 155

Figure 33 : Prévalences des rectorragies en fonction du suivi. 155

Figure 34: Courbes de Kaplan-Meier pour les rectorragies de grade 2-4, en fonction des différents niveaux de $D2cm^3$ (p=0,014) 158

Figure 35 : courbes de Kaplan-Meier pour les rectorragies de grade 1-4 (A, p<0,0001) et 3-4 (B, p=0,023), en fonction des différents niveaux de $D2cm^3$ 159

Figure 36: Relation dose-volume effet entre $D2cm^3$ et probabilité d'obtenir le contrôle local, pour les rectorragies de grade 2-4. 161

Figure 37 : Relation dose-volume effet entre $D2cm^3$ et probabilité d'obtenir le contrôle local, pour les rectorragies de grade 3-4. 162

Figure 38 : Représentation graphique de la localisation des points ICRU et des zones les plus exposées de la vessie, du rectum et du sigmoïde. 166

Figure 39 : Relations dose-volume effet entre $D2cm^3$ et probabilité de survenue d'une morbidité de grade 2-4. 170

Figure 40 : Deux cm^3 les plus exposés de la vessie. 173

Figure 41 : Localisation du barycentre de la zone la plus exposée de la vessie 174

Figure 42 : Relation entre D0.1cm^3 et D2cm^3 du rectum à partir des données de l'étude EMBRACE. 178

Figure 43 : Relation entre D0.1cm^3 et D2cm^3 de la vessie à partir des données des patientes de Gustave Roussy.. 179

Figure 44 : Variations entre doses délivrées et doses planifiées, organe par organe, dans la série de Gustave Roussy (Th4) 187

Figure 45 : Relation entre D2cm3 et incontinence urinaire dans un groupe de patientes sélectionnées sur la base d'un ratio D2cm^3 / DICRU faible. 189

Figure 46 : Représentation graphique des points vaginaux proposés par Westerveld et al.. 193

Figure 47 : Curiethérapie interstitielle guidée par l'image. 195

Figure 48 : Curiethérapie guidée par échographie transabdominale. Mesure par échographie des distances entre applicateur et limites anatomiques de l'utérus..... 198

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des cancers du col utérin, définie par la FIGO en 2009 9

Tableau 2 : Gains attendu de l'adjonction d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, d'après la méta-analyse 20

Tableau 3 : Curiethérapie guidée par l'imagerie 3D dans la littérature. 50

Tableau 4 : Echelle d'évaluation de la sévérité des rectorragies selon la CTC-AE version 3.0 152

Tableau 5 : Caractéristiques des patientes incluses 154

Tableau 6 : Doses moyennes des 3 paramètres dosimétriques rapportés. 157

Tableau 7 : Résultats des analyses probit, en fonction de la sévérité des événements. 160

Tableau 8: Comparaison de la dose totale évaluée au point ICRU et dans les $2cm^3$ les plus exposés ($D2cm^3$) du rectum et de la vessie 167

Tableau 9 : Etudes rapportant l'effet délétère de l'étalement. 182

Tableau 10 : Résultats préliminaires de l'étude retro-EMBRACE à 3 ans 194

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=902#BOTH.

2. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79: 328-337.

3. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, Kitchener H, Castellsague X, Teixeira JC, Skinner SR, Hedrick J, Jaisamrarn U, Limson G, Garland S, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, Bosch FX, Jenkins D, Hardt K, Zahaf T, Descamps D, Struyf F, Lehtinen M, Dubin G. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009; 374: 301-314.

4. Haie-Meder C, Mazeron R, Magne N. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in cervix and endometrial cancers. Radiother Oncol 2010; 96: 351-355.

5. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, Querleu D, Haie-Meder C, Leblanc E. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. Lancet Oncol 2012; 13: e212-220.

6. Cao KI, Mazeron R, Barillot I. [Follow-up after radiation therapy for cervical cancer]. Cancer Radiother 2015.

7. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105: 107-108.

8. Morice P, Castaigne D. Advances in the surgical management of invasive cervical cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 5-12.

9. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolakis A, Denschlag D, Kesic V. Clinical Recommendation Radical Trachelectomy for Fertility Preservation in Patients With Early-Stage Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 2009.

10. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 1638-1641.

11. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, Heinz JF, Brune D, Fenton J, Pizzi G, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiother Oncol 1988; 11: 101-112.

12. Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW, Cooper J, John M. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. JAMA 1995; 274: 387-393.

13. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 2008; 112: 1954-1963.

14. Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, Haie-Meder C, Morice P. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. Oncologist 2011; 16: 1021-1027.

15. Société Française de Radiothérapie Oncologique. Guide de procédure externe de radiothérapie externe In http://www.sfro.org/francais/Guide%20RT%202007.pdf. 2007; 259-269.

16. Gnep K, Mazeron R. [Radiotherapy for cervix carcinomas: clinical target volume delineation]. Cancer Radiother 2013; 17: 486-492.

17. Lim K, Small W, Jr., Portelance L, Creutzberg C, Jurgenliemk-Schulz IM, Mundt A, Mell LK, Mayr N, Viswanathan A, Jhingran A, Erickson B, De los Santos J, Gaffney D, Yashar C, Beriwal S, Wolfson A, Taylor A, Bosch W, El Naqa I, Fyles A, Gyn IC. Consensus guidelines for delineation of

clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79: 348-355.

18. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, Jhingran A, Portelance L, Schefter T, Iyer R, Varia M, Winter K, Mundt AJ. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71: 428-434.

19. Taylor A, Rockall AG, Reznek RH, Powell ME. Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1604-1612.

20. Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C, Siddiqui M, Sinacore J, Potkul R, Roeske J. Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79: 1043-1047.

21. Forrest J, Presutti J, Davidson M, Hamilton P, Kiss A, Thomas G. A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012; 24: e63-70.

22. Randall ME, Ibbott GS. Intensity-modulated radiation therapy for gynecologic cancers: pitfalls, hazards, and cautions to be considered. Semin Radiat Oncol 2006; 16: 138-143.

23. Renard-Oldrini S, Brunaud C, Huger S, Marchesi V, Tournier-Rangeard L, Bouzid D, Harter V, Peiffert D. [Dosimetric comparison between the intensity modulated radiotherapy with fixed field and Rapid Arc of cervix cancer]. Cancer Radiother 2012; 16: 209-214.

24. Yang B, Zhu L, Cheng H, Li Q, Zhang Y, Zhao Y. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. Radiat Oncol 2012; 7: 197.

25. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 1438-1444.

26. Du XL, Tao J, Sheng XG, Lu CH, Yu H, Wang C, Song QQ, Li QS, Pan CX. Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: a comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy. Gynecol Oncol 2012; 125: 151-157.

27. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, Powell MA, Grigsby PW. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 77: 1085-1091.

28. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52: 1330-1337.

29. Panici PB, Greggi S, Scambia G, Ragusa G, Baiocchi G, Battaglia F, Coronetta F, Mancuso S. High-dose cisplatin and bleomycin neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical carcinoma: a preliminary report. Gynecol Oncol 1991; 41: 212-216.

30. Cai HB, Chen HZ, Yin HH. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res 2006; 32: 315-323.

31. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, O'Connor D. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol 2007; 106: 362-369.

32. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Mizunoe T, M. Hiura, Kasamatsu T, Shibata T, Kamura T. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer: Update of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Protocol 0102. Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24: [abstract 5013].

33. Napolitano U, Imperato F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24: 51-59.

34. Sardi JE. Phase II trial with neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 1996; 62: 321-322.

35. Yin M, Zhao F, Lou G, Zhang H, Sun M, Li C, Hou Y, Li X, Meng F, Chen X. The long-term efficacy of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy compared with radical surgery alone or concurrent chemoradiotherapy on locally advanced-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 92-99.

36. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD007406.

37. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003; 39: 2470-2486.

38. Glynne-Jones R, Hoskin P. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before chemoradiation: a flawed paradigm? J Clin Oncol 2007; 25: 5281-5286.

39. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D, Amunni G, Raspagliesi F, Zola P, Mangioni C, Landoni F. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol 2002; 20: 179-188.

40. Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 1740-1747.

41. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Itamochi H, Kanamori Y, Terakawa N. The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer. Am J Clin Oncol 1996; 19: 255-259.

42. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Rueda N, Vighi S, Ferreira M, Bastardas M, Paniceres G, Di Paola G. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management. Int J Gynaecol Cancer 1996; 6: 55-83.

43. Sardi JE, Sananes C, Giaroli A, Bermúdez A, Ferreira M, Soderini A, Snaidas L, Guardado N, Anchezar P, Ortiz C, Di Paola G. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized controlled trial. Int J Gynaecol Cancer 1998; 8: 441-450.

44. Collen C, Engels B, Duchateau M, Tournel K, De Ridder M, Bral S, Verellen D, Storme G. Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion during radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77: 1590-1595.

45. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, Walker JL, Gersell D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999; 340: 1154-1161.

46. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1137-1143.

47. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18: 1606-1613.

48. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999; 340: 1144-1153.

49. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., Clarke-Pearson DL, Liao SY. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999; 17: 1339-1348.

50. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 5802-5812.

51. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2014; 32: 542-547.

52. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001; 358: 781-786.

53. Scholl SM, Kenter G, Kurzeder C, Beuzeboc P. Pathway profiling and rational trial design for studies in advanced stage cervical carcinoma: a review and a perspective. ISRN Oncol 2011; 2011: 403098.

54. Abdulkarim B, Sabri S, Deutsch E, Chagraoui H, Maggiorella L, Thierry J, Eschwege F, Vainchenker W, Chouaib S, Bourhis J. Antiviral agent Cidofovir restores p53 function and enhances the radiosensitivity in HPV-associated cancers. Oncogene 2002; 21: 2334-2346.

55. Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Mohar A, Rivera L, Mota A, Guadarrama R, Chanona G, De La Garza J. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies. Ann Oncol 2002; 13: 1212-1219.

56. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2011; 29: 1678-1685.

57. Craighead PS, Pearcey R, Stuart G. A phase I/II evaluation of tirapazamine administered intravenously concurrent with cisplatin and radiotherapy in women with locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 791-795.

58. Dobrowsky W, Huigol NG, Jayatilake RS, Kizilbash NI, Okkan S, Kagiya TV, Tatsuzaki H. AK-2123 (Sanazol) as a radiation sensitizer in the treatment of stage III cancer cervix: initial results of an IAEA multicentre randomized trial. J Cancer Res Ther 2005; 1: 75-78.

59. Kim YB, Cho JH, Keum KC, Lee CG, Seong J, Suh CO, Kim GE. Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in uterine cervical cancer patients with high-risk factors. Gynecol Oncol 2007; 104: 58-63.

60. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 2055-2060.

61. Cisplatin and Radiation Therapy With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01414608.

62. The OUTBACK trial. http://www.anzgog.org.au/trialdetails.aspx?trialno=15.

63. Tanderup K, Potter R, Lindegaard JC, Berger D, Wambersie A, Kirisits C. PTV margins should not be used to compensate for uncertainties in 3D image guided intracavitary brachytherapy. Radiother Oncol 2011; 97: 495-500.

64. Mazeron R, Fumagalli I. [Stereotactic radiotherapy for pelvic tumors]. Cancer Radiother 2014; 18: 325-331.

65. Mazeron R, Gilmore J, Khodari W, Dumas I, Haie-Meder C. [Locally advanced cervical cancer: Should intensity-modulated radiotherapy replace brachytherapy?]. Cancer Radiother 2011; 15: 477-483.

66. Coia L, Won M, Lanciano R, Marcial VA, Martz K, Hanks G. The Patterns of Care Outcome Study for cancer of the uterine cervix. Results of the Second National Practice Survey. Cancer 1990; 66: 2451-2456.

67. Komaki R, Brickner TJ, Hanlon AL, Owen JB, Hanks GE. Long-term results of treatment of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 973-982.

68. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo IIIB squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 763-775.

69. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87: 111-119.

70. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, Lesnock JL, Beriwal S. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90: 1083-1090.

71. Albano M, Dumas I, Haie-Meder C. [Brachytherapy at the Institut Gustave-Roussy: personalized vaginal mould applicator: technical modification and improvement]. Cancer Radiother 2008; 12: 822-826.

72. Magne N, Chargari C, SanFilippo N, Messai T, Gerbaulet A, Haie-Meder C. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. Brachytherapy 2009; 9: 274-277.

73. ICRU report 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynaecology. International Comission on Radiation Units and Measurements 1985.

74. Gerbaulet A, Pötter R, Haie-Mader C. Cervix Cancer. In Gerbaulet A, Pötter R, Mazeron J et al. (eds): The GEC ESTRO handbook of brachtherapy. Leuven: ESTRO 2002; 301-365.

75. Guedea F. Perspectives of brachytherapy: patterns of care, new technologies, and "new biology". Cancer Radiother 2014; 18: 434-436.

76. Potter R, Kirisits C, Fidarova EF, Dimopoulos JC, Berger D, Tanderup K, Lindegaard JC. Present status and future of high-precision image guided adaptive brachytherapy for cervix carcinoma. Acta Oncol 2008; 47: 1325-1336.

77. Mazeron R, Dumas I, Martin V, Martinetti F, Benhabib-Boukhelif W, Gensse MC, Chargari C, Guemnie-Tafo A, Haie-Meder C. [Pulsed-dose rate brachytherapy in cervical cancers: why, how?]. Cancer Radiother 2014; 18: 447-451.

78. Dimopoulos JC, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, Pedersen EM, van Limbergen E, Haie-Meder C, Potter R. 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. Radiother Oncol 2012; 103: 113-122.

79. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Perez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, Dumas I, Hudej R, Lowe G, Wills R, Tanderup K. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO

Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol 2010; 96: 153-160.

80. Haie-Meder C. 3D image based concepts in brachytherapy for cervical cancer. Gynecol Oncol 2005; 99: S176.

81. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, Potter R. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer rachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. Radiother Oncol 2003; 68: 269-276.

82. Uzan C, Vincens E, Mazeron R, Balleyguier C, Haie-Mader C, Morice P. Traitement des cancers du col de stade précoce. EMC Gynécologie 2010.

83. Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M, Group EGW. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v37-40.

84. Mazeron R, Uzan C, Morice P, Balleyguier C, Lhomme C, Haie-Meder C. Prise en charge des cancers du col de l'utérus de stades III et IV. EMC Gynécologie 2012.

85. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 20: 95-100.

86. De Brabandere M, Mousa AG, Nulens A, Swinnen A, Van Limbergen E. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. Radiother Oncol 2008; 88: 217-226.

87. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71: 756-764.

88. Tanderup K, Nielsen SK, Nyvang GB, Pedersen EM, Rohl L, Aagaard T, Fokdal L, Lindegaard JC. From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer. Radiother Oncol 2010; 94: 173-180.

89. Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, Georg D, Schmid MP, Reinthaller A, Sturdza A, Kirisits C. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2011; 100: 116-123.

90. Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Moerland MA, Witteveen PO, Schreuder HW, van Dorst EB, Jurgenliemk-Schulz IM. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients: a single institution experience. Radiother Oncol 2013; 107: 69-74.

91. Mahantshetty U, Swamidas J, Khanna N, Engineer R, Merchant NH, Deshpande DD, Shrivastava S. Reporting and validation of gynaecological Groupe Euopeen de Curietherapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) brachytherapy recommendations for MR image-based dose volume parameters and clinical outcome with high dose-rate brachytherapy in cervical cancers: a single-institution initial experience. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1110-1116.

92. Potter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhausl C, Wachter-Gerstner N, Weitmann H, Reinthaller A, Knocke TH, Wachter S, Kirisits C. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. Radiother Oncol 2007; 83: 148-155.

93. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. Acta Oncol 2013; 52: 1510-1519.

94. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, Castelain B, Thomas L, Peiffert D. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. Radiother Oncol 2012; 103: 305-313.

95. Charra-Brunaud C, Peiffert D. [Preliminary results of a French prospective-multicentric study of 3D pulsed dose-rate brachytherapy for cervix carcinoma]. Cancer Radiother 2008; 12: 527-531.

96. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, Coen VL, Gaarenstroom KN, Kroep JR, Creutzberg CL. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-

guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. Gynecol Oncol 2014; 135: 231-238.

97. Tan LT, Coles CE, Hart C, Tait E. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator - the Addenbrooke's experience. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2009; 21: 175-182.

98. Kang HC, Shin KH, Park SY, Kim JY. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. Radiother Oncol 2010; 97: 507-513.

99. Tharavichitkul E, Wanwilairat S, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, Tippanya D, Nopnop W, Galalae R, Chitapanarux I. Image-guided brachytherapy (IGBT) combined with whole pelvic intensity-modulated radiotherapy (WP-IMRT) for locally advanced cervical cancer: a prospective study from Chiang Mai University Hospital, Thailand. J Contemp Brachytherapy 2013; 5: 10-16.

100. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, Comerci JT, Olawaiye AB, Huang M, Courtney-Brooks M, Beriwal S. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: the University of Pittsburgh experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 91: 540-547.

101. Kharofa J, Morrow N, Kelly T, Rownd J, Paulson E, Rader J, Uyar D, Bradley W, Erickson B. 3-T MRI-based adaptive brachytherapy for cervix cancer: treatment technique and initial clinical outcomes. Brachytherapy 2014; 13: 319-325.

102. Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, Khaw P, Mileshkin L, Kondalsamy-Chennakesavan S. Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications. J Gynecol Oncol 2014; 25: 206-213.

103. Simpson DR, Scanderbeg DJ, Carmona R, McMurtrie RM, Einck J, Mell LK, McHale MT, Saenz CC, Plaxe SC, Harrison T, Mundt AJ, Yashar CM. Clinical Outcomes of Computed Tomography-Based Volumetric Brachytherapy Planning for Cervical Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 93: 150-157.

104. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, Del Campo ER, Cao K, Petit C, Martinetti F, Tafo-Guemnie A, Lefkopoulos D, Morice P, Haie-Meder C, Mazeron R. Clinical outcomes

of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2015.

105. EMBRACE, an intErnational study on Mri-guided BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer. https://www.embracestudy.dk/About.aspx. In. https://www.embracestudy.dk/About.aspx.

106. Sturdza A, Lindegaard JC, Fokdal LU, Nkiwane KS, Chitapanarux I, de Leeuw A, Gillham C, Haie-Meder C. Retro-Embrace: preliminary results of image guided BT for cervical cancer in the last years of the 20st century Radiat Oncol 2011; 99: S22.

107. Barillot I, Horiot JC, Maingon P, Bone-Lepinoy MC, Vaillant D, Feutray S. Maximum and mean bladder dose defined from ultrasonography. Comparison with the ICRU reference in gynaecological brachytherapy. Radiother Oncol 1994; 30: 231-238.

108. Hunter R, Davidson S. Low-dose-rate afterloading for treating cervical cancer: changing dose rate. In Joslin CA, Flynn A, Hall E (eds): Principles and practice of brachytherapy using afterloading systems. London: Arnold 1997; 343-353.

109. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Hackl AG. Dosimetry of intracavitary placements for uterine and cervical carcinoma: results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques. Radiother Oncol 1992; 24: 137-146.

110. Kuipers T, Visser AG. Technical aspects of bladder dosimetry in intracavitary irradiation of cervix carcinoma. Radiother Oncol 1986; 7: 7-12.

111. Tan LT, Warren J, Freestone G, Jones B. Bladder dose estimation during intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix using a single line source system. Br J Radiol 1996; 69: 953-962.

112. Cunningham DE, Stryker JA, Velkley DE, Chung CK. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal, and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 653-660.

113. Pourquier H, Delard R, Achille E, Daly NJ, Horiot JC, Keiling R, Pigneux J, Rozan R, Schraub S, Vrousos C. A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic treatment of cancer of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1025-1033.

114. Sinistrero G, Sismondi P, Rumore A, Zola P. Analysis of complications of cervix carcinoma treated by radiotherapy using the Franco-Italian glossary. Radiother Oncol 1993; 26: 203-211.

115. Stryker JA, Bartholomew M, Velkley DE, Cunningham DE, Mortel R, Craycraft G, Shafer J. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. Gynecol Oncol 1988; 29: 1-11.

116. Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 95-100.

117. Orton CG, Wolf-Rosenblum S. Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 37-44.

118. Briot A, de Crevoisier R, Petrow P, Delapierre M, Albano M, Petit C, Kafrouni H, Haie-Meder C. Dose-volume histogram analysis for tumor and critical organs in intracavitary brachytherapy of cervical cancer with the use of MRI. Radiother Oncol 2001; 60: pS3.

119. Chan P, Dinniwell R, Haider MA, Cho YB, Jaffray D, Lockwood G, Levin W, Manchul L, Fyles A, Milosevic M. Inter- and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point-of-interest study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 1507-1515.

120. Haripotepornkul NH, Nath SK, Scanderbeg D, Saenz C, Yashar CM. Evaluation of intra- and inter-fraction movement of the cervix during intensity modulated radiation therapy. Radiother Oncol 2011; 98: 347-351.

121. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, Staffurth J. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2014; 26: 185-196.

122. Kaatee RS, Olofsen MJ, Verstraate MB, Quint S, Heijmen BJ. Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radiopaque markers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 576-583.

123. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Wachter-Gerstner N.

Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol 2005; 74: 235-245.

124. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Erickson B, Lang S, Nulens A, Petrow P, Rownd J, Kirisits C. 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. Radiother Oncol 2006; 78: 67-77.

125. Pelloski CE, Palmer M, Chronowski GM, Jhingran A, Horton J, Eifel PJ. Comparison between CT-based volumetric calculations and ICRU reference-point estimates of radiation doses delivered to bladder and rectum during intracavitary radiotherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 131-137.

126. Inn Tan Y, Ai Choo B, Mun Laa K. 2D to 3D evaluation of organs at risk doses in intracavitary brachtherapy for cervical cancer. J Contemp Brachyther 2010; 2: 37-43.

127. Kirisits C, Lang S, Dimopoulos J, Berger D, Georg D, Potter R. The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: design, application, treatment planning, and dosimetric results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 624-630.

128. Kirisits C, Potter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 901-911.

129. Mazeron R, Gilmore J, Champoudry J, Dumas I, Helou J, Maroun P, Martinetti F, Gerbaulet A, Haie-Meder C. Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Strahlenther Onkol 2014; 190: 41-47.

130. Mazeron R, Kamsu Kom L, Rivin del Campo E, Dumas I, Farha G, Champoudry J, Chargari C, Martinetti F, Lefkopoulos D, Haie-Meder C. Comparison between the ICRU rectal point and modern volumetric parameters in brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Cancer Radiother 2014; 18: 177-182.

131. Vinod SK, Caldwell K, Lau A, Fowler AR. A comparison of ICRU point doses and volumetric doses of organs at risk (OARs) in brachytherapy for cervical cancer. J Med Imaging Radiat Oncol 2011; 55: 304-310.

132. Yaparpalvi R, Mutyala S, Gorla GR, Butler J, Mah D, Garg MK, Kalnicki S. Point vs. volumetric bladder and rectal doses in combined intracavitary-interstitial high-dose-rate brachytherapy: correlation and comparison with published Vienna applicator data. Brachytherapy 2008; 7: 336-342.

133. Hunter RD, Wong F, Moore C, Notley HM, Wilkinson J. Bladder base dosage in patients undergoing intracavitary therapy. Radiother Oncol 1986; 7: 189-197.

134. Levitchi M, Charra-Brunaud C, Quetin P, Haie-Meder C, Kerr C, Castelain B, Delannes M, Thomas L, Desandes E, Peiffert D. Impact of dosimetric and clinical parameters on clinical side effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate intracavitary brachytherapy. Radiother Oncol 2012; 103: 314-321.

135. Georg P, Boni A, Ghabuous A, Goldner G, Schmid MP, Georg D, Potter R, Dorr W. Time course of late rectal- and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. Strahlenther Onkol 2013; 189: 535-540.

136. Georg P, Potter R, Georg D, Lang S, Dimopoulos JC, Sturdza AE, Berger D, Kirisits C, Dorr W. Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82: 653-657.

137. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Calais G. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 93-98.

138. Ju SG, Huh SJ, Shin JS, Park W, Nam H, Bae S, Oh D, Hong CS, Kim JS, Han Y, Choi DH. Different effects of bladder distention on point A-based and 3D-conformal intracavitary brachytherapy planning for cervical cancer. J Radiat Res 2013; 54: 349-356.

139. Lee LJ, Viswanathan AN. Predictors of toxicity after image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for gynecologic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: 1192-1197.

140. Liu YJ, Zhu GP, Guan XY. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol 2012; 48: 554-559.

141. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. Brachytherapy 2007; 6: 187-194.

142. Koom WS, Sohn DK, Kim JY, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, Kim DY, Yoon M, Shin D, Park SY, Cho KH. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 1446-1454.

143. Kim TH, Kim JY, Sohn DK, Kim YJ, Lee YS, Moon SH, Kim SS, Kim DY. A prospective observational study with dose volume parameters predicting rectosigmoidoscopic findings and late rectosigmoid bleeding in patients with uterine cervical cancer treated by definitive radiotherapy. Radiat Oncol 2013; 8: 28.

144. Georg P, Kirisits C, Goldner G, Dorr W, Hammer J, Potzi R, Berger D, Dimopoulos J, Georg D, Potter R. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. Radiother Oncol 2009; 91: 173-180.

145. Tharavichtikul E, Meungwong P, Chitapanarux T, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, Wanwilairat S, Traisathit P, Galalae R, Chitapanarux I. The association of rectal equivalent dose in 2 Gy fractions (EQD2) to late rectal toxicity in locally advanced cervical cancer patients who were evaluated by rectosigmoidoscopy in Faculty of Medicine, Chiang Mai University. Radiat Oncol J 2014; 32: 57-62.

146. Morgia M, Cuartero J, Walsh L, Jezioranski J, Keeler K, Xie J, Massey C, Williamson D, Cho YB, Oh S, Fyles A, Milosevic M. Tumor and normal tissue dosimetry changes during MR-guided pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy for cervical cancer. Radiother Oncol 2013; 107: 46-51.

147. Mazeron R, Champoudry J, Gilmore J, Dumas I, Goulart J, Oberlander AS, Rivin Del Campo E, Diallo I, Lefkopoulos D, Haie-Meder C. Intrafractional organs movement in three-dimensional image-

guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: Assessment and dosimetric impact. Brachytherapy 2015; 14: 260-266.

148. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. Radiother Oncol 1992; 25: 273-279.

149. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, Chassagne D. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 1051-1056.

150. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, Stitt JA, Thomadsen BR, Buchler DA. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1301-1307.

151. Eifel PJ, Thames HD. Has the influence of treatment duration on local control of carcinoma of the cervix been defined? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1527-1529.

152. Mell LK, Schomas DA, Salama JK, Devisetty K, Aydogan B, Miller RC, Jani AB, Kindler HL, Mundt AJ, Roeske JC, Chmura SJ. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 1431-1437.

153. Mell LK, Tiryaki H, Ahn KH, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71: 1504-1510.

154. Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL, Dunn EF, Petereit DG, Straub MR, Bradley KA. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86: 562-568.

155. Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, Yamada SD, Lee NK, Hasan Y. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. Cancer 2013; 119: 325-331.

156. Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, Del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, Farha G, Tailleur A, Morice P, Chargari C, Lefkopoulos D, Haie-Meder C. 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. Radiother Oncol 2015; 114: 257-263.

157. Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, Hanks GE. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 391-397.

158. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1275-1288.

159. Chargari C, Magne N, Dumas I, Messai T, Vicenzi L, Gillion N, Morice P, Haie-Meder C. Physics contributions and clinical outcome with 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 133-139.

160. Dimopoulos JC, Potter R, Lang S, Fidarova E, Georg P, Dorr W, Kirisits C. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. Radiother Oncol 2009; 93: 311-315.

161. Anderson C, Lowe G, Wills R, Inchley D, Beenstock V, Bryant L, Chapman C, Hoskin PJ. Critical structure movement in cervix brachytherapy. Radiother Oncol 2013; 107: 39-45.

162. De Leeuw AA, Moerland MA, Nomden C, Tersteeg RH, Roesink JM, Jurgenliemk-Schulz IM. Applicator reconstruction and applicator shifts in 3D MR-based PDR brachytherapy of cervical cancer. Radiother Oncol 2009; 93: 341-346.

163. Hellebust TP, Dale E, Skjonsberg A, Olsen DR. Inter fraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations. Radiother Oncol 2001; 60: 273-280.

164. Jamema SV, Mahantshetty U, Tanderup K, Malvankar D, Sharma S, Engineer R, Chopra S, Shrivastava SK, Deshpande DD. Inter-application variation of dose and spatial location of D(2cm(3)) volumes of OARs during MR image based cervix brachytherapy. Radiother Oncol 2013; 107: 58-62.

165. Lang S, Nesvacil N, Kirisits C, Georg P, Dimopoulos JC, Federico M, Potter R. Uncertainty analysis for 3D image-based cervix cancer brachytherapy by repetitive MR imaging: assessment of

DVH-variations between two HDR fractions within one applicator insertion and their clinical relevance. Radiother Oncol 2013; 107: 26-31.

166. Mohamed S, Nielsen SK, Fokdal LU, Pedersen EM, Lindegaard JC, Tanderup K. Feasibility of applying a single treatment plan for both fractions in PDR image guided brachytherapy in cervix cancer. Radiother Oncol 2013; 107: 32-38.

167. Nesvacil N, Tanderup K, Hellebust TP, De Leeuw A, Lang S, Mohamed S, Jamema SV, Anderson C, Potter R, Kirisits C. A multicentre comparison of the dosimetric impact of inter- and intra-fractional anatomical variations in fractionated cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol 2013; 107: 20-25.

168. Simha V, Patel FD, Sharma SC, Rai B, Oinam AS, Krishnatry R, Dhanireddy B. Evaluation of intrafraction motion of the organs at risk in image-based brachytherapy of cervical cancer. Brachytherapy 2014.

169. Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink JM, Tersteeg RJ, Westerveld H, Jurgenliemk-Schulz IM. Intra-fraction uncertainties of MRI guided brachytherapy in patients with cervical cancer. Radiother Oncol 2014; 112: 217-220.

170. Sabater S, Sevillano MM, Andres I, Berenguer R, Machin-Hamalainen S, Muller K, Arenas M. Reduction of rectal doses by removal of gas in the rectum during vaginal cuff brachytherapy. Strahlenther Onkol 2013; 189: 951-956.

171. Leblanc E, Bresson L, Narducci F, Nickers P. [How I protect both rectosigmoid and small bowel from radioinduced toxicities during chemoradiation therapy of locally advanced cervix carcinoma]. Gynecol Obstet Fertil 2013; 41: 738-739.

172. de Leeuw H, Moerland MA, van Vulpen M, Seevinck PR, Bakker CJ. A dual-plane co-RASOR technique for accurate and rapid tracking and position verification of an Ir-192 source for single fraction HDR brachytherapy. Phys Med Biol 2013; 58: 7829-7839.

173. Xia J, Waldron T, Kim Y. A real-time applicator position monitoring system for gynecologic intracavitary brachytherapy. Med Phys 2014; 41: 011703.

174. Kirisits C, Rivard MJ, Baltas D, Ballester F, De Brabandere M, van der Laarse R, Niatsetski Y, Papagiannis P, Hellebust TP, Perez-Calatayud J, Tanderup K, Venselaar JL, Siebert FA. Review of clinical brachytherapy uncertainties: Analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM. Radiother Oncol 2013.

175. Mazeron R, Dumas I, Rivin E, Martin V, Benhabib-Boukhelif W, Tailleur A, Guemnie-Tafo A, Martinetti F, Chargari C, Lefkopoulos D, Haie-Meder C. D2cm(3)/DICRU ratio as a surrogate of bladder hotspots localizations during image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: assessment and implications in late urinary morbidity analysis. Brachytherapy 2015; 14: 300-307.

176. Berger D, Dimopoulos J, Georg P, Georg D, Potter R, Kirisits C. Uncertainties in assessment of the vaginal dose for intracavitary brachytherapy of cervical cancer using a tandem-ring applicator. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 1451-1459.

177. Fidarova EF, Berger D, Schussler S, Dimopoulos J, Kirisits C, Georg P, Bachtiary B, Potter R. Dose volume parameter D2cc does not correlate with vaginal side effects in individual patients with cervical cancer treated within a defined treatment protocol with very high brachytherapy doses. Radiother Oncol 2010; 97: 76-79.

178. Rai B, Dhanireddy B, Patel FD, Kumari R, Oinam AS, Simha V, Sharma S. Vaginal dose, toxicity and sexual outcomes in patients of cervical cancer undergoing image based brachytherapy. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 3619-3623.

179. Berger D, Fidarova E, Dumas I, Paumier A, Dimopoulos J, Kirisits C, Haie-Meder C, Potter R. Concepts, feasability and results of vaginal dose mappinf for different brachytherapy techniques and dose rates for cervical cancer patients. Radiother Oncol 2009; S34-35.

180. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Sturdza A, Georg P, Kirisits C, Dorr W, Potter R, Haie-Meder C. Correlation of dose with vaginal morbidity after MRI-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol 2013; 106: S34.

181. Westerveld H, Potter R, Berger D, Dankulchai P, Dorr W, Sora MC, Potter-Lang S, Kirisits C. Vaginal dose point reporting in cervical cancer patients treated with combined 2D/3D external beam radiotherapy and 2D/3D brachytherapy. Radiother Oncol 2013; 107: 99-105.

182. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Potter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 491-498.

183. Nesvacil N, Potter R, Sturdza A, Hegazy N, Federico M, Kirisits C. Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI-/CT-planning technique with MRI only at first fraction. Radiother Oncol 2013; 107: 75-81.

184. Onal C, Guler OC, Dolek Y, Erbay G. Uterine perforation during 3-dimensional image-guided brachytherapy in patients with cervical cancer: Baskent University experience. Int J Gynecol Cancer 2014; 24: 346-351.

185. van Dyk S, Bernshaw D. Ultrasound-based conformal planning for gynaecological brachytherapy. J Med Imaging Radiat Oncol 2008; 52: 77-84.

186. Mahantshetty U, Khanna N, Swamidas J, Engineer R, Thakur MH, Merchant NH, Deshpande DD, Shrivastava S. Trans-abdominal ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI) correlation for conformal intracavitary brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. Radiother Oncol 2012; 102: 130-134.

187. van Dyk S, Kondalsamy-Chennakesavan S, Schneider M, Bernshaw D, Narayan K. Comparison of measurements of the uterus and cervix obtained by magnetic resonance and transabdominal ultrasound imaging to identify the brachytherapy target in patients with cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88: 860-865.

188. Tharavichitkul E, Tippanya D, Jayavasti R, Chakrabandhu S, Klunklin P, Onchan W, Wanwilairat S, Galalae RM, Chitapanarux I. Two-year results of transabdominal ultrasound-guided brachytherapy for cervical cancer. Brachytherapy 2015; 14: 238-244.

189. Sharma DN, Rath GK, Thulkar S, Kumar S, Subramani V, Julka PK. Use of transrectal ultrasound for high dose rate interstitial brachytherapy for patients of carcinoma of uterine cervix. J Gynecol Oncol 2010; 21: 12-17.

190. Stock RG, Chan K, Terk M, Dewyngaert JK, Stone NN, Dottino P. A new technique for performing Syed-Neblett template interstitial implants for gynecologic malignancies using transrectal-ultrasound guidance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 819-825.

191. Schmid MP, Potter R, Brader P, Kratochwil A, Goldner G, Kirchheiner K, Sturdza A, Kirisits C. Feasibility of transrectal ultrasonography for assessment of cervical cancer. Strahlenther Onkol 2013; 189: 123-128.

LISTE DES ARTICLES PUBLIES ISSUS DE LA THESE

Désignation	Titre	Auteurs	Référence	Page
Th1	Comparison between the ICRU rectal point and modern volumetric parameters in brachytherapy for locally advanced cervical cancer.	Mazeron R, Kamsu Kom L, Rivin del Campo E, et al.	Cancer Radiother. 2014 Jun;18(3):177-82.	62
Th2	Volumetric evaluation of an alternative bladder point in brachytherapy for locally advanced cervical cancer.	Mazeron R, Gilmore J, Champoudry J, et al.	Strahlenther Onkol. 2014 Jan;190(1):41-7.	72
Th3	D2cm³/DICRU ratio as a surrogate of bladder hotspots localizations during image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: assessment and implications in late urinary morbidity analysis.	Mazeron R, Dumas I, Rivin E, et al.	Brachytherapy. 2015 Mar-Apr;14(2):300-7.	86
Th4	Intrafractional organs movement in three-dimensional image-guided adaptive pulsed-dose-rate cervical cancer brachytherapy: assessment and dosimetric impact.	Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, et al.	Brachytherapy. 2015 Mar-Apr;14(2):260-6.	102
Th5	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.	Mazeron R, Dumas I, Rivin E, et al.	Radiother Oncol. 2015 Feb;114(2):257-63.	119
Th6	Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose-volume effect relationships for the rectum and bladder.	Mazeron R, Maroun P, Castelnau-Marchand P, et al.	Radiother Oncol. 2015 Aug;116(2):226-232.	143

Relations dose-volume effets dans les cancers du col utérin traités par curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie 3D

Mots clés : histogramme dose-volume, curiethérapie adaptative guidée par l'image, cancer du col utérin, morbidité, contrôle local, paramètre dosimétrique

Objectifs : Etablir des corrélations dose-volume effets entre les paramètres dosimétriques proposés par le GEC-ESTRO et la probabilité de survenue d'événements tels que le contrôle tumoral ou une toxicité radio-induite. *Matériel et méthodes* : Les données cliniques et dosimétriques de cohortes de patientes traitées à Gustave Roussy et dans différents centres ont été confrontées. Dans un premier temps les paramètres dosimétriques de la curiethérapie 3D ont été comparés à ceux de la curiethérapie classique. Dans un second temps, la topographie des zones les plus exposées des organes à risque, ainsi que l'impact des mouvements de la vessie, du rectum, et du colon sigmoïde sur l'évaluation de la dose délivrée, ont été étudiés. Enfin, des analyses dose-volume effets ont été réalisées. *Résultats* : Les valeurs des paramètres dosimétriques volumétriques ($D2cm^3$) de la vessie et du rectum se sont révélées faiblement corrélées et significativement supérieures aux doses évaluées aux points de l'ICRU ou à un point vésical alternatif. Les zones les plus exposées de la vessie et du rectum sont apparues situées au-dessus des points de l'ICRU. Les mouvements des organes autour de l'implant pendant la délivrance du traitement sont apparus marginaux pour la vessie et sigmoïde, en dehors de variations individuelles. En revanche, la dose délivrée au rectum étaient en moyenne plus élevée que le dose planifiée. Les analyses dose-volume effets ont montré des corrélations significatives entre $D0.1cm^3$ et $D2cm^3$ et la probabilité de survenue d'une morbidité tardive urinaire ou rectale. De la même manière, des corrélations significatives ont été établies entre la D90 des CTV à haut risque et à risque intermédiaire et la probabilité d'obtention du contrôle local. Divers caractéristiques tumorales (largeur au diagnostic, volume du CTV-HR, stade FIGO), impactent ces relations, de même que l'étalement total du traitement. *Conclusion* : Des corrélations dose-volume effets ont été établies entre les paramètres dosimétriques modernes et la probabilité d'obtenir le contrôle local ou d'entraîner une morbidité tardive. En ce qui concerne le contrôle tumoral, les objectifs de prescription doivent être personnalisés en fonction de critères carcinologiques. Pour les organes à risque, de contraintes de dose basées sur l'expérience de la curiethérapie 3D peuvent être établies, mais doivent être affinées dans de futures études en fonction de cofacteurs tels que les comorbidités. Les points gardent un intérêt en recherche clinique, pour l'étude de la morbidité vésicale ou vaginale.

Dose-volume effects relationships in cervix cancer patients treated with image-guided adaptive brachytherapy

Keywords **:** DVH, image-guided adaptive brachytherapy, Cervix cancer, morbidity, local control, dosimetric parameter

Objectives: To establish dose-volume effects correlations between the volumetric dosimetric parameters proposed by the GEC-ESTRO and the probability of occurrence of events such as tumor control or radiation-induced toxicities. *Methods*: Clinical and dosimetric data of patients treated at Gustave Roussy and in different centers have been reviewed. At first step, dosimetric parameters of image-guided brachytherapy were compared with those of conventional brachytherapy. Secondly, the topography of the most exposed areas of the organs at risk, and the impact of the movements of the bladder, rectum, and sigmoid colon on the assessment of the delivered dose, were studied. Finally, analyzes dose-volume effects were performed. *Results*: The values of volumetric dosimetric parameters ($D2cm^3$) of the bladder and rectum appeared weakly correlated and significantly higher than the doses evaluated at ICRU points of bladder and rectum , an even at an alternative bladder point. The most exposed areas of the bladder and rectum appeared located above the points of the ICRU. The movements of the organs around the implant during the delivery of the treatment appeared marginal for the bladder and sigmoid, apart from individual variations. However, the mean delivered dose to the rectum was higher than the planned dose. Dose-volume effects correlations showed significant correlations between $D0.1cm^3$ and $D2cm^3$ and the probability of occurrence of urinary or rectal late morbidity. Similarly, significant correlations have been established between the D90 of the high risk, intermediate risk-CTV and the probability of achieving local control. Various tumor characteristics (width, HR-CTV volume, FIGO stage) impact these relationships, as well as the treatment time. *Conclusion*: Dose-volume effects correlations have been established between modern dosimetric parameters and the probability of achieving local control or cause late morbidity. Regarding tumor control, prescription aims must be adapted according to oncologic criteria. For organs at risk, new dose constraints based on 3D brachytherapy experience can be established but should be refined in future studies based on cofactors such as comorbidities. Dosimetric points retain an interest in clinical research for the study of bladder or vaginal morbidity.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France