

Optimisation de la distribution de
dose en 3D de la curiethérapie
utérovaginale à débit pulsé des
cancers du col localement avancés

STIC 2004 et PHRC 2009 TRIDICOL

Pr Didier Peiffert
Centre Alexis Vautrin
54500 Vandoeuvre les Nancy

Recherche Translationnelle



5^{ème} FORUM
à Strasbourg le 2-3 novembre 2011

La Curiethérapie



- **1898** : Découverte du radium²²⁶
- **1903** : Prix Nobel de physique avec Henri Becquerel (radioactivité naturelle)
- **1911** : 2^e Prix Nobel
- **1909** Création de l'institut du Radium

- **Curiethérapie** : technique de radiothérapie où les sources radioactives sont placées à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter

Département de Radiothérapie

Accélérateurs 3D + IMRT



Cyberknife



Dosimétrie



Curiethérapie



1 HDR

3 PDR



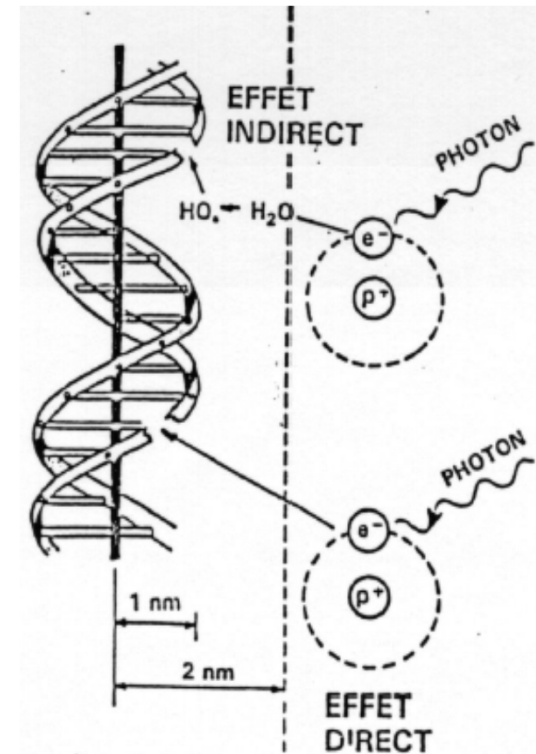
SIMUL /Scanner



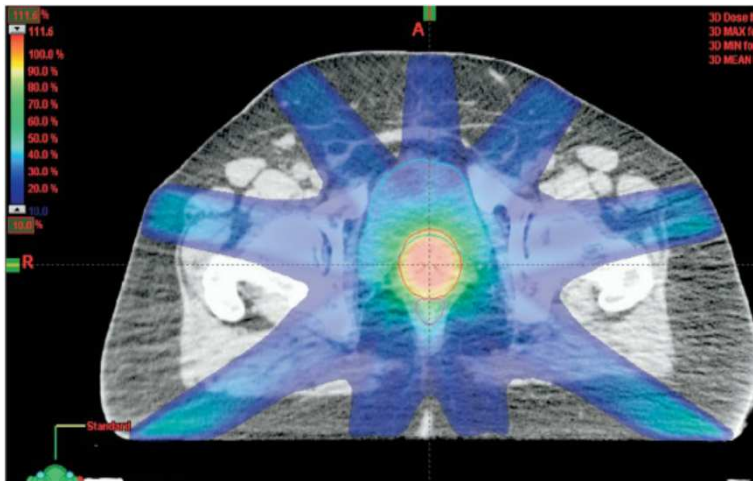
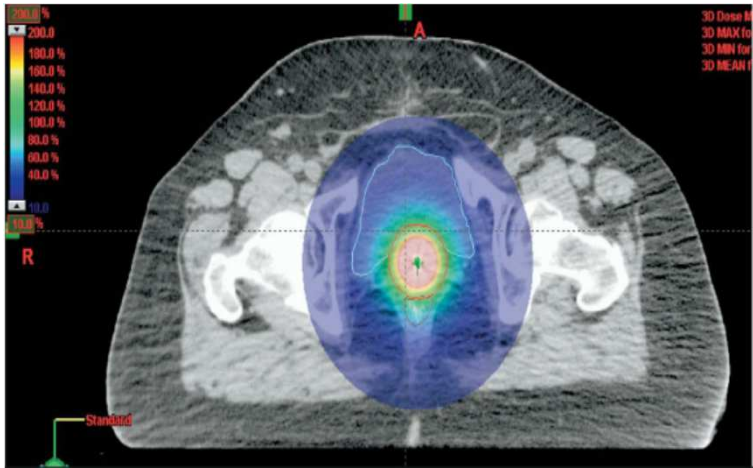
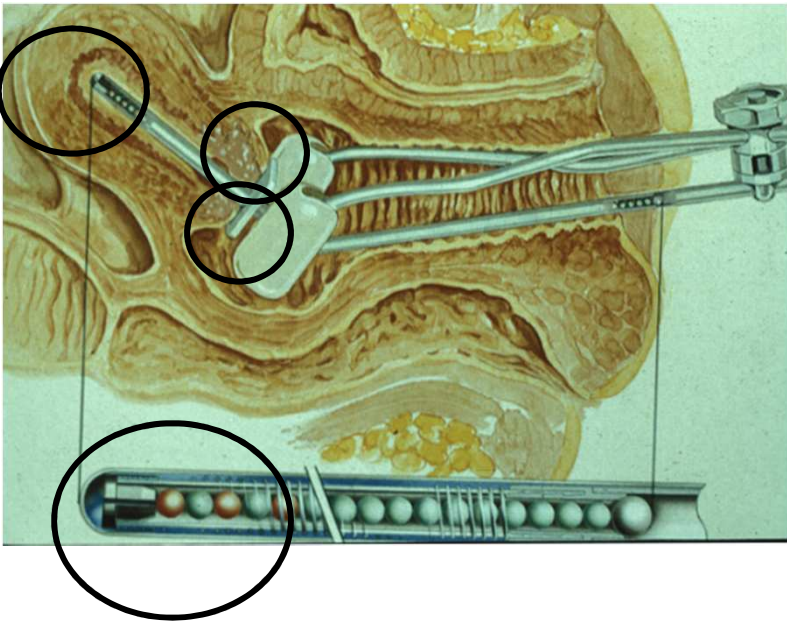
RapidArc

Radiobiologie (1)

- Rayonnement γ émis par une source radioactive
- Interaction photon-matière au sein des tissus
- Lésions sur l'ADN entraînant la mort cellulaire :
 - Létales : taux de survie cellulaire $S = e^{-(\alpha D)}$
 - Sub-létales : $S = e^{-(\beta D^2)}$
 - Association des 2 effets : modèle linéaire quadratique
 $\rightarrow S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$



Curiethérapie: sources, applicateurs, projecteurs



Reduce the exposure as much as possible

Curiethérapie à débit pulsé (PDR:Pulsed Dose Rate)

— LDR



— Pulsed dose Rate PDR

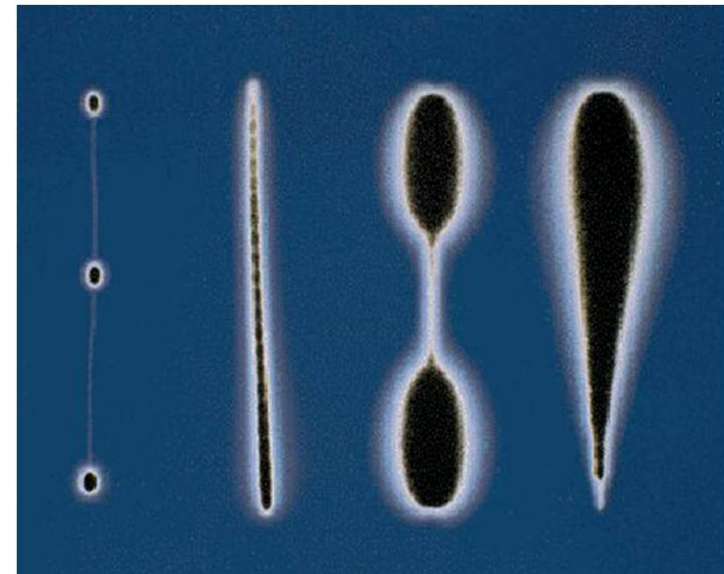


— HDR



Curiothérapie à débit pulsé (PDR:Pulsed Dose Rate)

- **Optimisation dosimétrique**
- **Modification débit de dose**



Cancer du col utérin et curiethérapie

- **Incidence** : 3000 / an en France **Mortalité** : 1000 décès / an
 - **Présentation clinique** : modification liée au dépistage (et dans l'avenir à la vaccination HPV)
 - **Surveillance gynécologique** : seulement 60% des femmes bénéficient régulièrement d'un frottis cervico-vaginal

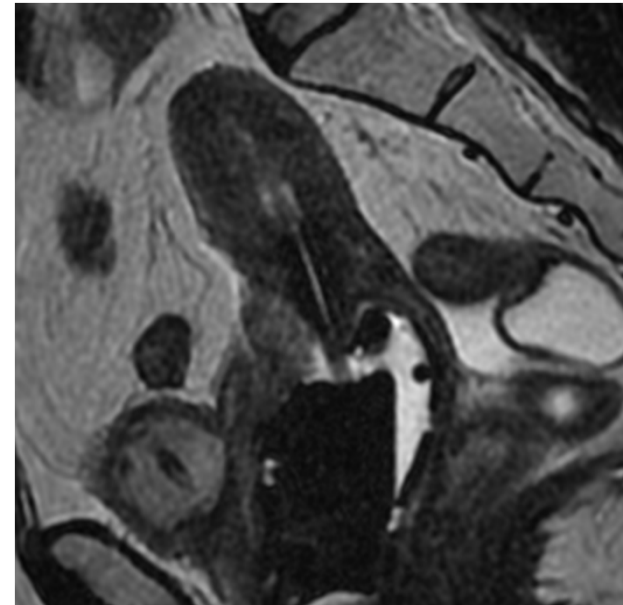
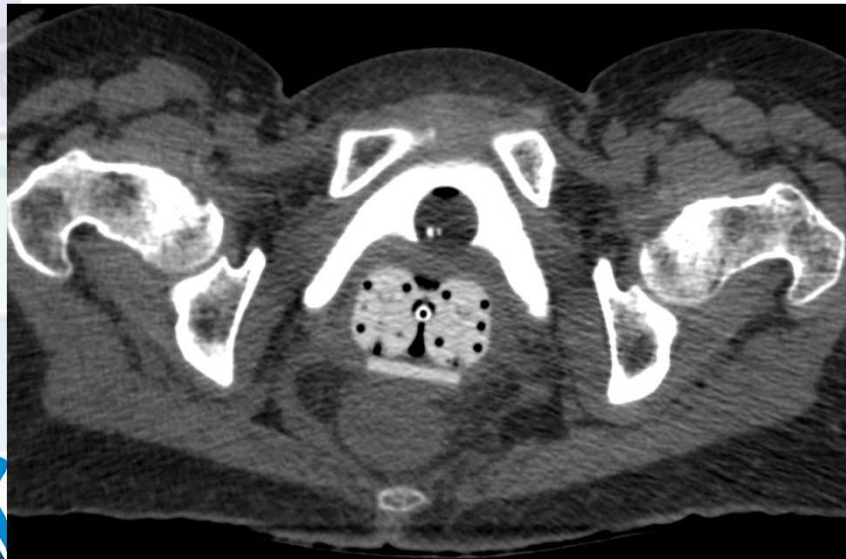
 - **Tumeur radiosensible**
 - **Situation anatomique** :
 - Cavité permettant la mise en place de sources radioactives
 - Situé entre des organes à risque radiorésistants : vessie, rectum
- *Cancer du col utérin : modèle d'indication de la curiethérapie endocavitaire*

Indications*

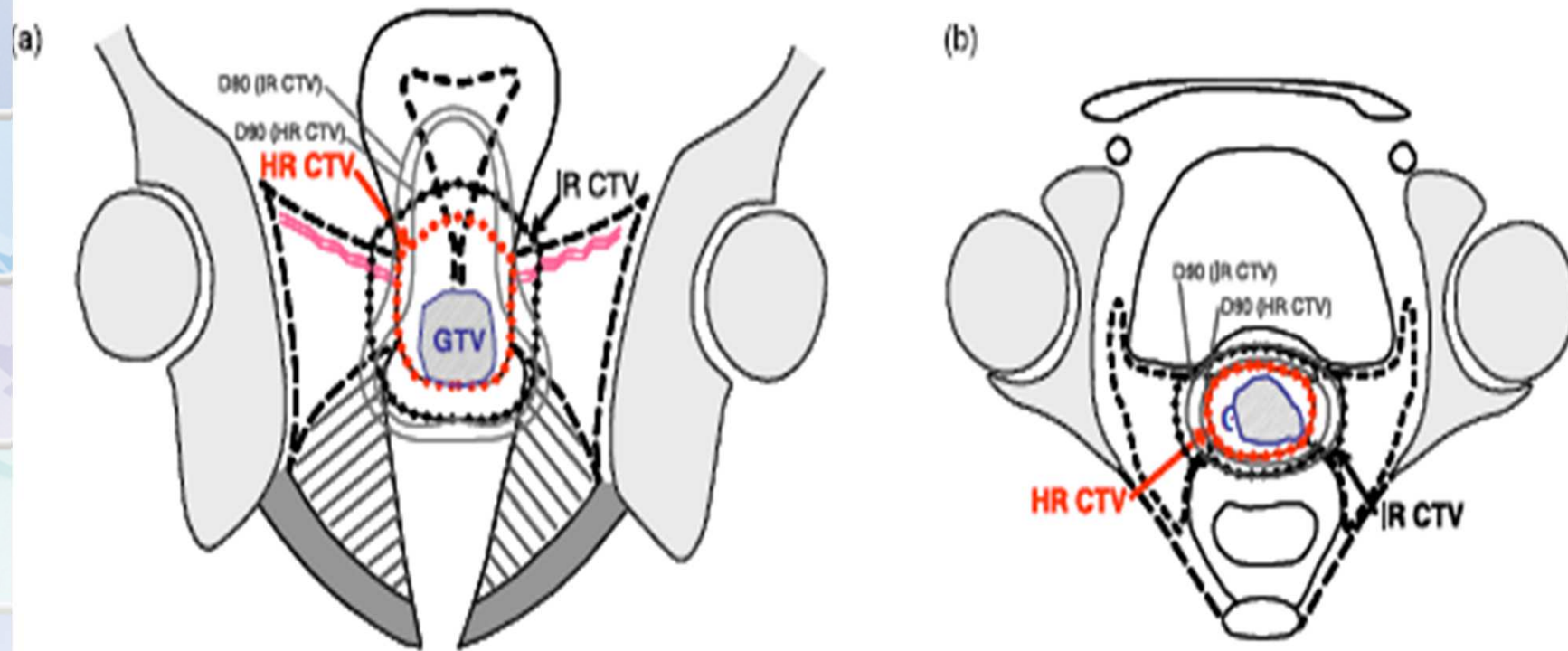
- **Stade I B1 :**
Curiethérapie seule pré-opératoire en option
- **Stades I B2 à IV A :**
Complément de curiethérapie après radio-chimiothérapie pelvienne +/-
lombo-aortique (45Gy /25fr sur le pelvis)

Dosimétrie tridimensionnelle

- **Scanner :**
 - Injection IV et intra-vésicale
 - Surestimation des volumes cibles
- **IRM :**
 - Pondération T2
 - Meilleure visualisation et précision des volumes cibles



Définition des volumes cibles (2)

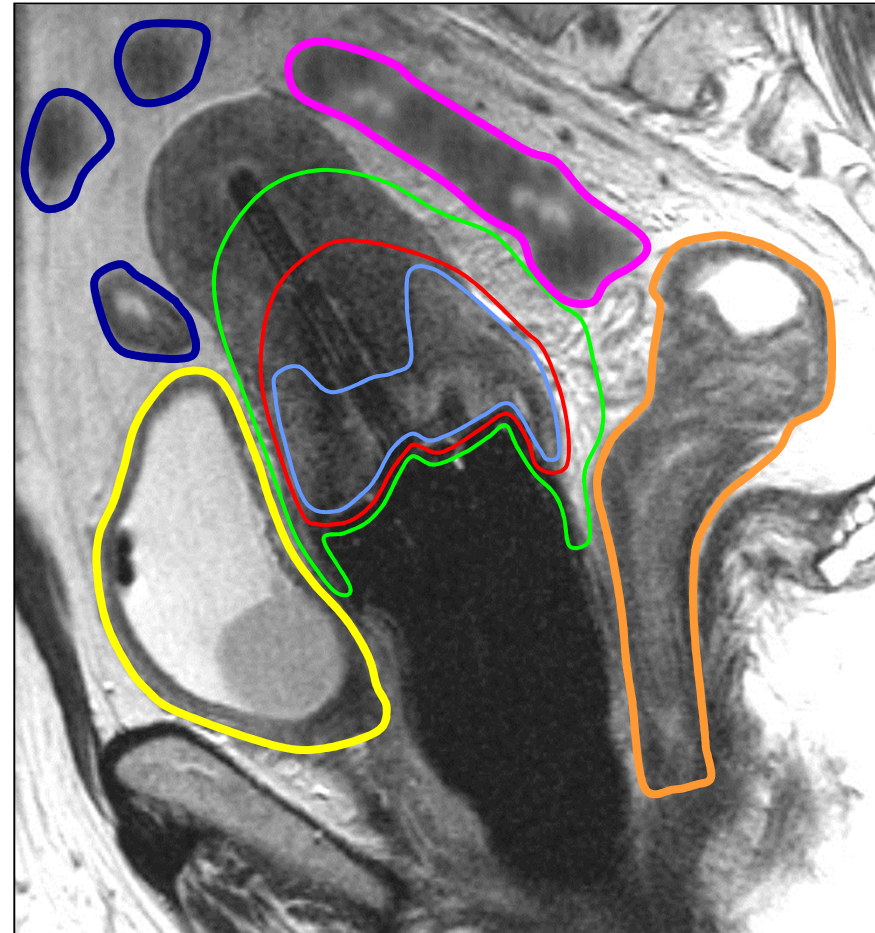


Délinéation des Organes A Risque

Tolérance des structures
pelviennes normales à
l'irradiation

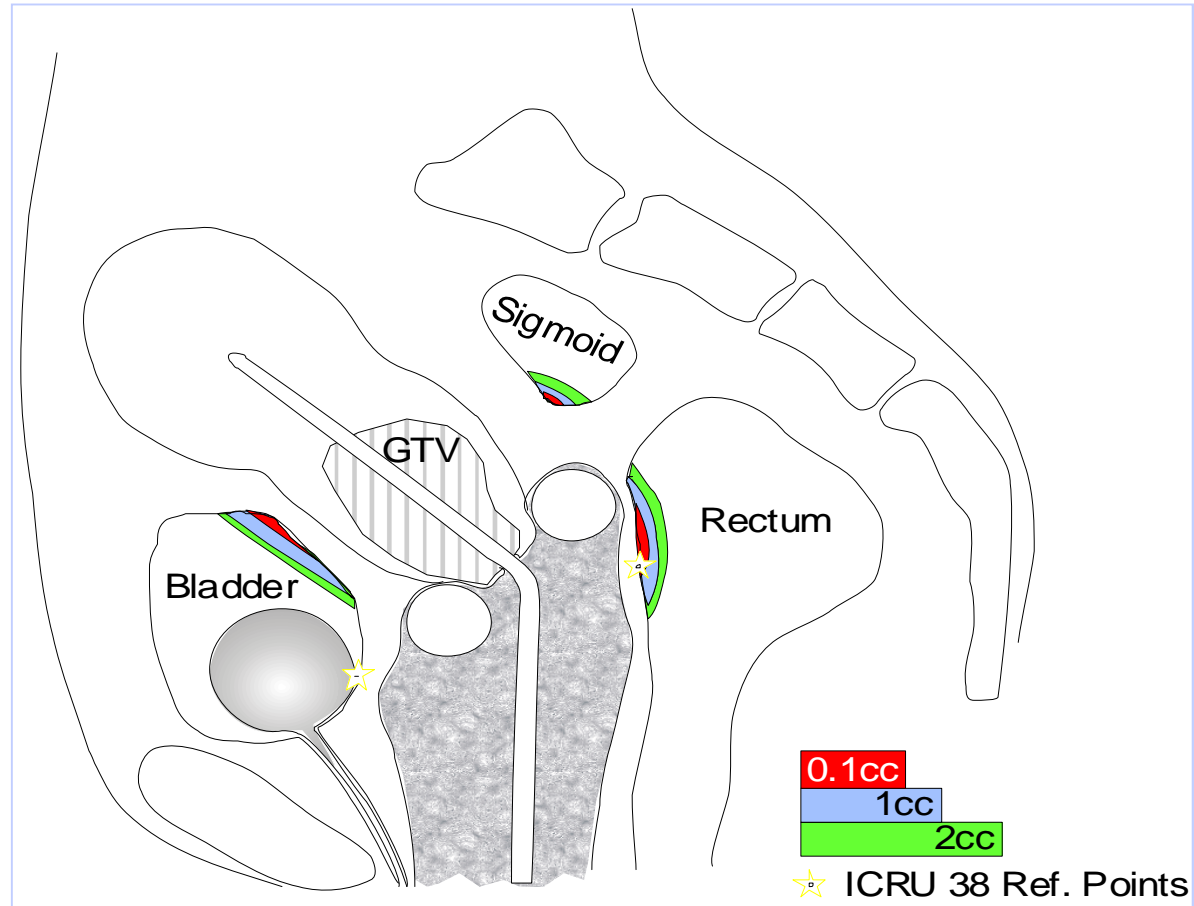
Facteur
limitant

Escalade de la dose
dans les CTVs



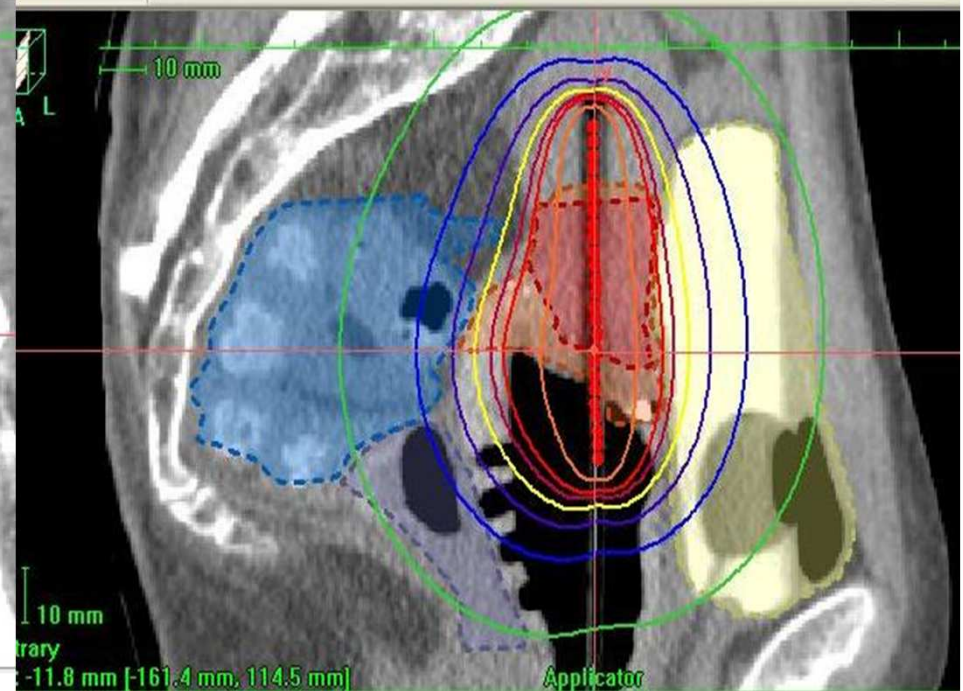
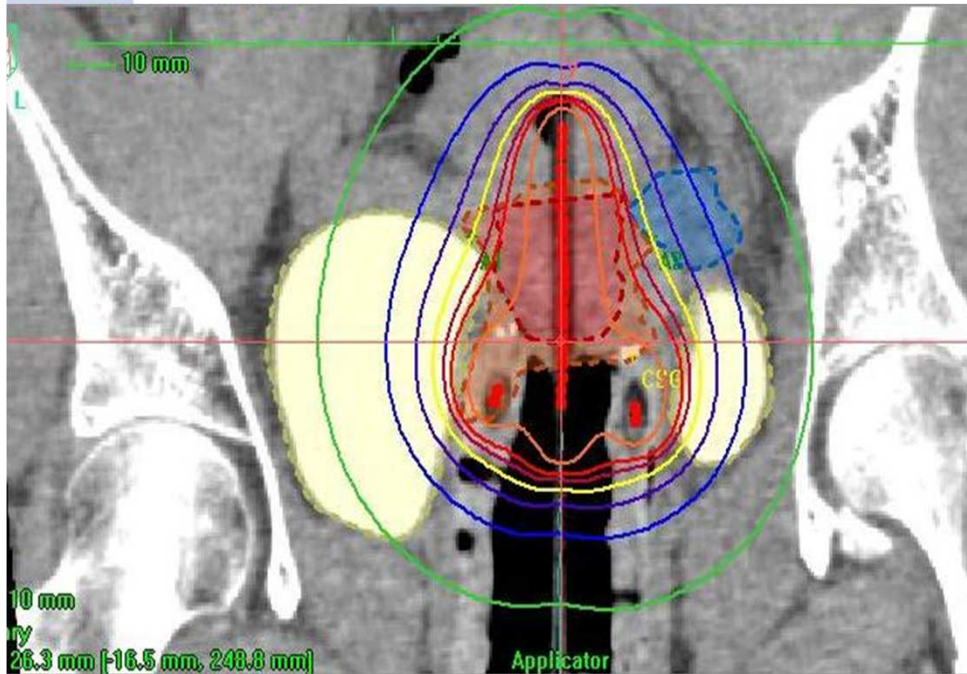
Définition des organes à risques

(2)



Dosimétrie avant optimisation

- Prescription d'un débit de dose : 50cGy/h



Programme de soutien aux techniques innovantes et couteuses STIC

STIC PDR 2004

- Cancer du col utérin
- traité par curiethérapie utéro-vaginale
(en association à chirurgie et/ou radiochimiothérapie)
- Comparer 2 groupes:
 - Traitement «classique»:
BDD et dosimétrie 2D (sur films)
 - Traitement innovant:
PDR et dosimétrie 3D (scanner ou IRM)

Critères de jugement

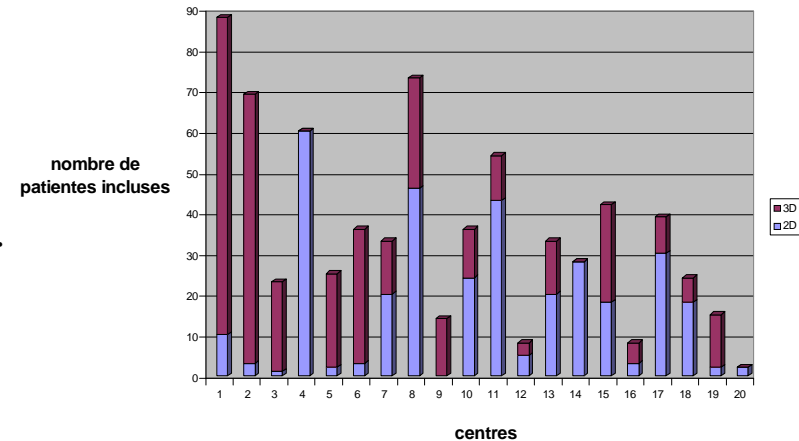
- Objectif principal:
 - Complications
- Objectif secondaire :
 - Contrôle Local
- Objectif médico-économique:

But de l'étude

Objectifs:

- Harmoniser les pratiques
 - utilisation de l'imagerie
 - détermination des volumes d'intérêt
 - optimisation de la distribution de dose.
- Améliorer l'index thérapeutique
- Base de données cliniques

20 services



Montant du financement pour 2 ans :

- **Coût total = 2 000 000 €** répartis selon ci-après
 - Coordination clinique : 165 000 €
- Coordination médico-économique : 135 000 €

Patients and Methods



- STIC PDR:
 - French prospective cohort, non randomized
 - 2005-2007
 - 688 patients with complete data
 - 2D group: 336 patients
 - 3D group: 352 patients
- 3D arm: better local control and less toxicity than 2D arm
- Objectives of the study:
 - Description of clinical and dosimetric data for 3D group.



- Three sub groups of patients have been defined according to the treatment realized:
 - group 1, brachytherapy followed by surgery (24%)
 - group 2, EBRT followed by BT then by surgery (44%)
 - group 3, EBRT followed by BT (32%)
- EBRT
 - median dose was 45 Gy/25 fractions,
 - associated with chemotherapy in more than 80% of the cases (mostly weekly cisplatin).
- Side effects were prospectively assessed using the CTCAEv3.0

Dosimetric results



- The DVH parameters for CTVs and organs at risk (OARs) were computed as recommended by GYN GEC ESTRO

	Group 1 Pre operative BT	Group 2 EBRT + BT + surgery	Group 3 EBRT + BT
D90 HR CTV	81.2 Gy	63.2 Gy	73.1 Gy
D90 IR CTV	58.5 Gy	57.3 Gy	61.7 Gy
Bladder D2cc	70.1 Gy	60.5 Gy	69.5 Gy
Rectum D2cc	33 Gy	54.5 Gy	61 Gy
Sigmoid D2cc	44.5 Gy	53.3 Gy	58.1 Gy

Clinical results



■ median follow-up: 23.4 months.

	Group 1 Pre operative BT	Group 2 EBRT + BT + surgery	Group 3 EBRT + BT
24-month survivals			
Local control	100%	93%	78.5%
Loco regional control	96.1%	88.6%	69.6%
DFS	89.7%	77.1%	60.3%
24-month grade 3-4 toxicities			
Gynaecologic	7.5%	2.8%	1.4%
Urinary	1.3%	5.5%	1.2%
Digestive	1.2%	4.8%	0%
Global	8.9%	8.8%	2.6%

Multicenter studies with IGABT in cervix

STIC



- Prospective
- 2D vs. 3D
 - Non rand.
 - Availability
- Completed
- 2005-2008
- 20 centers
- 705 pts
- Preop BT
- Preop. EBRT+BT
- Def. EBRT+BT

Embrace



- Prospective
- Phase IV
- Accruing
- 2008-2012
- 20 centers
- 415/600 pts
- Def. EBRT+BT

Retro Embrace

- Retrospective
- Collecting
- 2011-2012
- 9 centers
- 183/600 pts
- Def. EBRT+BT

Study	HR CTV D90 (Gy)	Bladder D2cc (Gy)	Rectum D2cc (Gy)	Sigmoid D2cc (Gy)	2y Local Control	2y G3-G4 BL+GI
STIC 2 EBRT+BT	63	61	55	53	55% (pCR)	9% (surgery)
STIC 3 EBRT+BT	73	70	61	58	79%	1%
EMBRACE	89	76	64	62	(>90%)	?
RETRO EMBRACE	89	79	65	65	(>90%)	?

Conclusions



- 3D dosimetry is feasible for cervix brachytherapy and provides a high local control with an acceptable rate of severe toxicity in a multicentric setting
 - Patients treated with EBRT + BT +/- surgery (groups 2 and 3): cut off levels for toxicity lower than published data
 - Multicentric setting? Biological effect of PDR? Impact of CT scan based dosimetry?
 - Increase of the dose is possible in selected cases
 - Grade 3-4 rectal and urinary toxicities are low
 - maximal doses to OARS are not always met
- giving room for a further improvement of local control



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 527–531

CANCER
RADIOTHÉRAPIE

<http://france.elsevier.com/direct/CANRAD/>

Article original

Résultats préliminaires de l'étude STIC PDR intitulée « Utilisation de la curiethérapie pulsée gynécologique (PDR) avec optimisation de la répartition de la dose et dosimétrie tridimensionnelle » pour les cancers du col utérin^{☆,☆☆}

Preliminary results of a French prospective-multicentric study of 3D pulsed dose-rate brachytherapy for cervix carcinoma

C. Charra-Brunaud*, D. Peiffert

Service de radiothérapie, centre Alexis-Vautrin, route de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-les-Nancy, France

Reçu le 10 juillet 2008 ; accepté le 10 juillet 2008
Disponible sur Internet le 30 août 2008

PHRC 2009 TRIDICOL

- Indication : **Cancers du col utérin traités par curiethérapie utéro-vaginale associée à la radiothérapie externe**
- Méthodologie : **Étude prospective de phase II,**
- Nombre de centres impliqués: **9**
- Nombre de patientes prévues: **48**
- Financement : **160 000 €**

TRIDICOL : Objectifs de l'étude

■ Objectif principal

- augmenter la dose délivrée aux volumes cibles
- et augmenter le taux de contrôle local à deux ans de 71,0% à 86,7%

■ Objectifs secondaires

- maintenir le taux de complications de grade 3 et 4 en dessous de 6,5%
- étudier les relations entre les doses et le contrôle local d'une part, et taux de complications de grade 3 et 4 d'autre part.

TRIDICOL : Schéma simplifié de l'étude

- Signature du consentement éclairé
- Traitement:
 - radiothérapie externe + chimiothérapie
45 Gy pelvis / 25 fr
± complément ganglionnaire/paramétrial
 - curiethérapie PDR
- Durée de l'essai:
 - Période de l'inclusion : 2 ans
 - Période de traitement : 8 semaines (RTH ± chimio et curie)
 - Période de suivi : 5 ans
 - Durée globale de l'essai : 8 ans

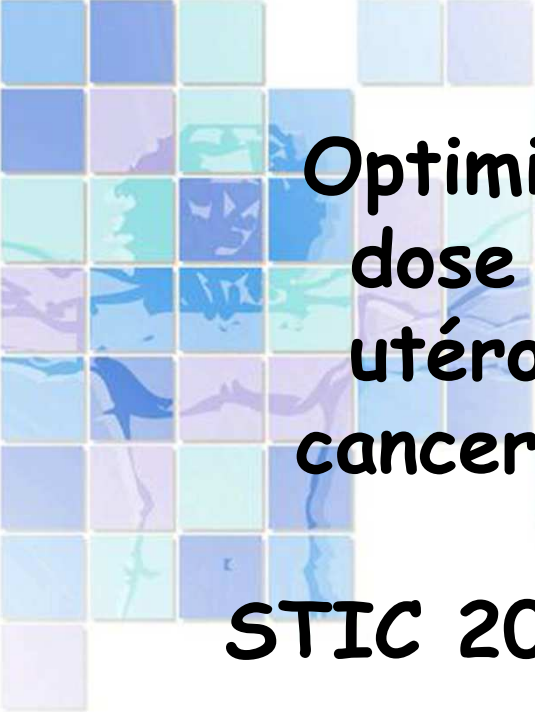
TRIDICOL : évaluation

- **Critère d'évaluation principal :**

taux de contrôle local 24 mois après la curiethérapie

- **Critères d'évaluation secondaires :**

temps médian sans progression
survie globale médiane
réponse tumorale
échec local ou régional



Optimisation de la distribution de
dose en 3D de la curiethérapie
utérovaginale à débit pulsé des
cancers du col localement avancés

STIC 2004 et PHRC 2009 TRIDICOL

Pr Didier Peiffert
Centre Alexis Vautrin
54500 Vandoeuvre les Nancy

Recherche Translationnelle



5^{ème} FORUM
à Strasbourg le 2-3 novembre 2011