



Curiethérapie gynécologique: Diminuer la toxicité digestive

Sophie RENARD

Webinar Curiethérapie gynécologique janvier 2021



www.icl-lorraine.fr



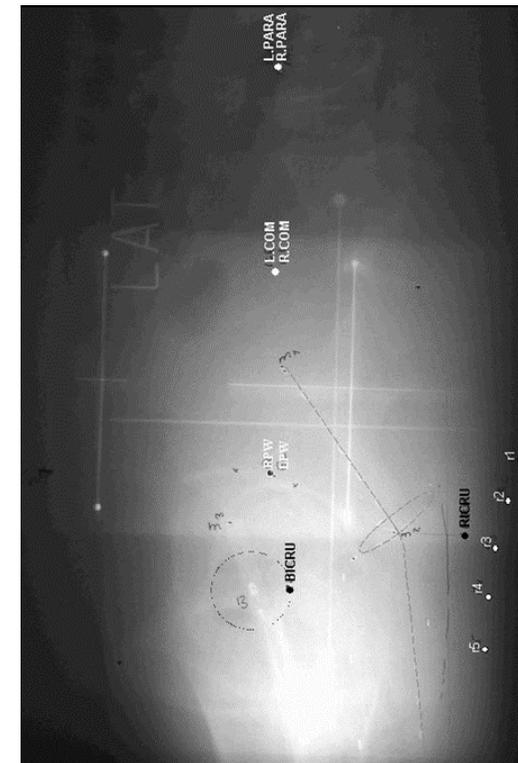
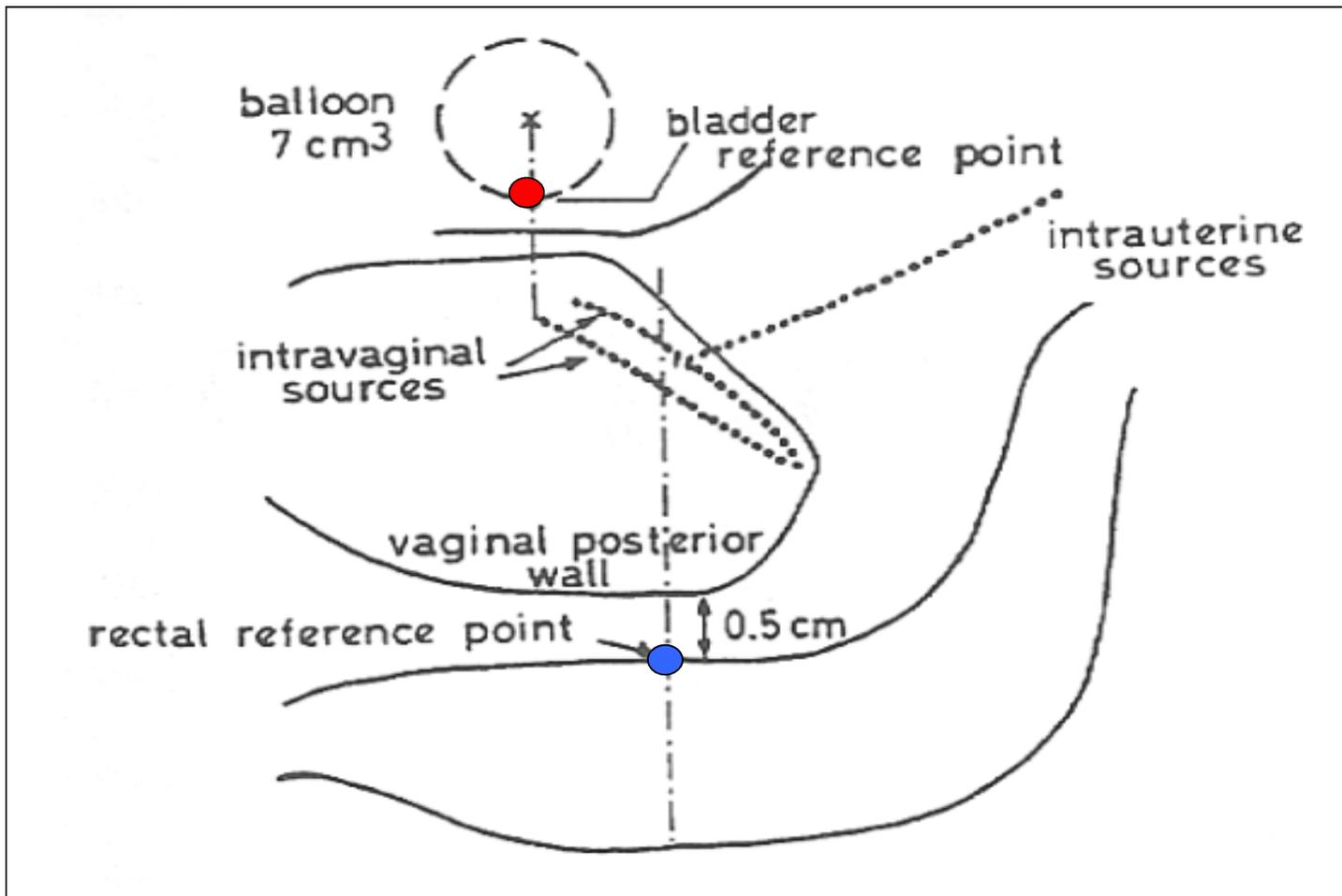
Les objectifs



Evolution des points d'intérêts digestifs



Historique en 2D: ICRU points

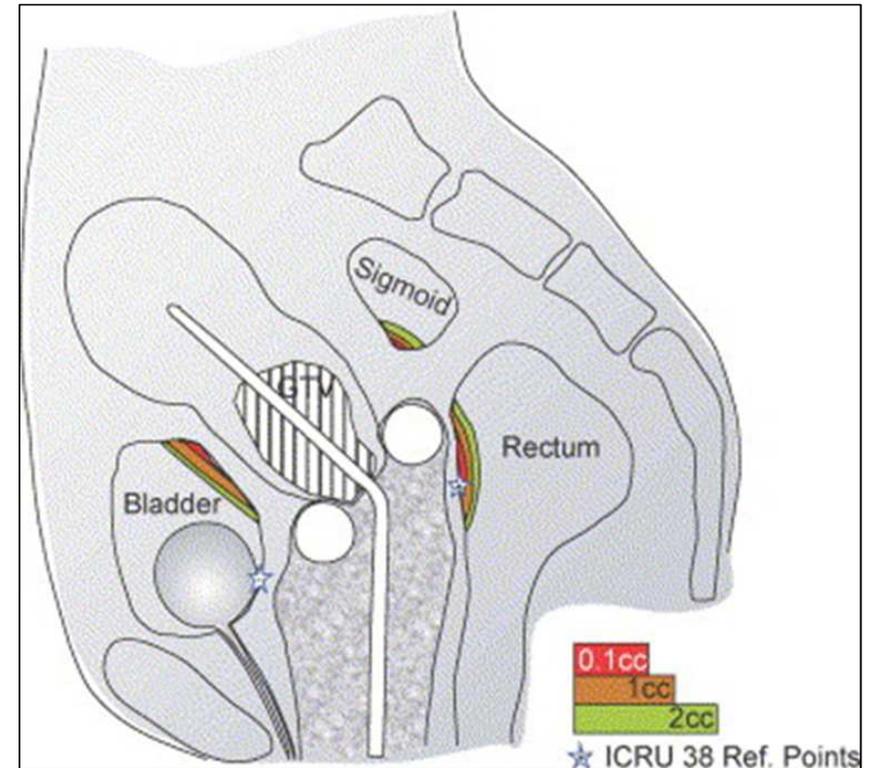


GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy



Passage au 3D: D2cc

- Corrélation entre D2cc rectum et effets secondaires
- Remplace les points V et DMR
 - Mais intérêt du DMR pour estimation toxicité vaginale



Pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: Dose–volume effect relationships for the rectum and bladder, R. Mazon, Radiotherapy and Oncology 116 (2015) 226–232

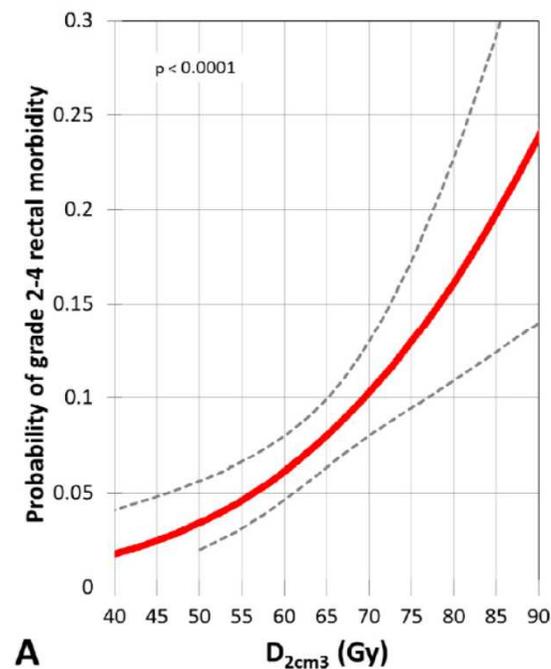


Les doses

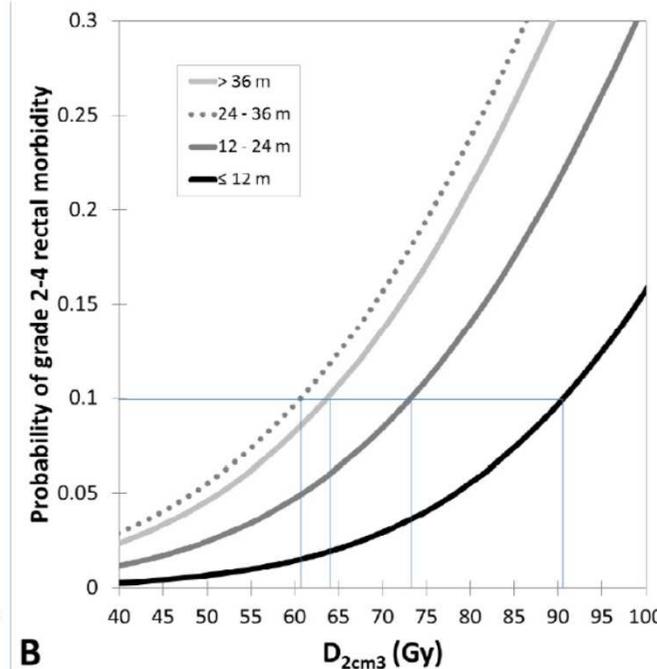
Données de l'étude EMBRACE pour le rectum

- 960 patientes, suivi médian 25,4 mois
- Augmentation de dose D0,1cc, D2cc et D ICRU associée à augmentation des toxicités (hors sténose)
- **D2cc<65Gy**: effets secondaires mineurs et moins fréquents <10%
- **D2cc>75Gy**: effets secondaires majeurs et plus fréquents >30%, 12.5% fistule
- **D2cc>70Gy**, diarrhées grade ≥ 2 14,1%, vs 6,1% <55Gy

Dose–volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study, Mazon, RO 2016



A



B

Depiction of rectal morbidity.

	Proctitis		Bleeding		Stenosis		Fistula		All	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Grade 0	782	81.5	805	83.8	949	98.9	951	99.1	694	72.3
Grade 1	135	14.1	114	12.0	5	0.5	0	0	193	20.1
Grade 2	39	4.1	31	3.2	6	0.6	5	0.5	58	6.0
Grade 3	4	0.4	10	1.0	0	0	3	0.3	14	1.6
Grade 4	0	0	0	0	0	0	1	0.1	1	0.1

N: number, %: percentage of the series.



Autres cohortes

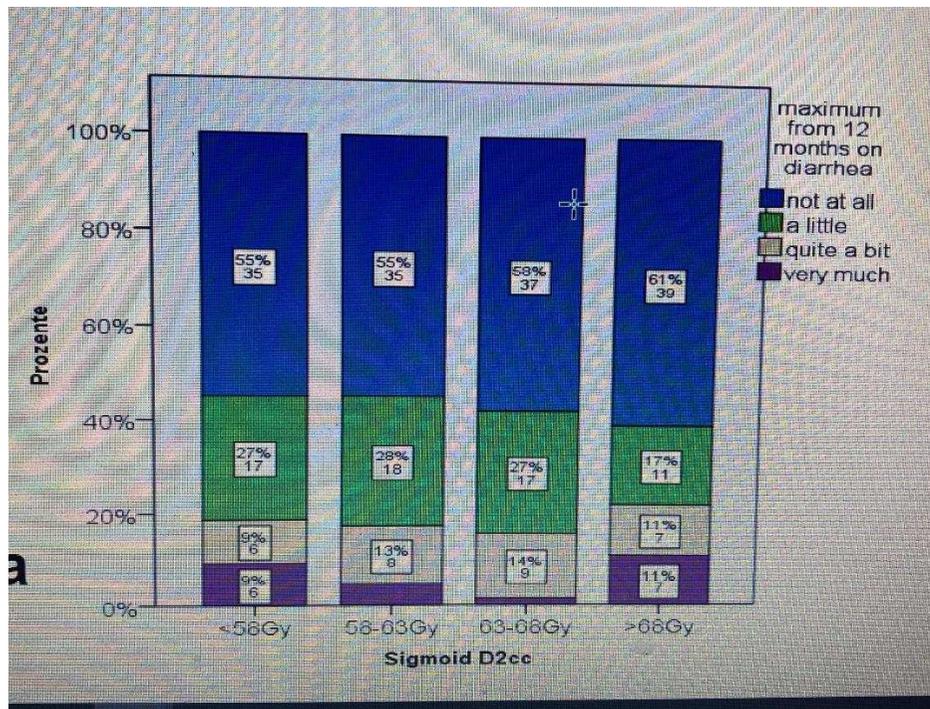
Table 2
Effective D_{2cm^3} for a 10% probability (ED10) in literature.

Author	Center	N	FU (months)	Dose-rate	Interstitial	Tumors	Situation	Scale	ED10 (Gy)
Georg et al. [18]	University of Vienna	141	51	HDR	20.6%	Cervix excl	Definitive	LENT-SOMA	78 (66–110)
Lee et al. [28]	BWH	51	22	HDR	100%	Various gynecological tumors	First line/recurrence	CTC-AE 4.0	61.8 (51.5–72.2)
Mazeron et al. [19]	IGR	225	35	PDR	2.3%	Cervix excl	Definitive	CTC-AE 3.0	68.3 (62.9–110.9)
Chopra et al. [27]	Tata Mumbai	50	34	HDR	100%	Cervix excl	Post-op/recurrence	CTC-AE 3.0	55
EMBRACE Collaborative Group	Multicenter	960	25	Mixed	34.4%	Cervix excl	Definitive	CTC-AE 3.0	69.5 (65.2–76.9)

N: number of patients, FU: follow-up, excl: exclusively; LENT-SOMA: late effects normal tissue – subjective objective management analytic, CTC-AE: common toxicity criteria for adverse event, ED10: D_{2cm^3} corresponding to a 10% probability of rectal morbidity. BWH: Bragham Whomen’s hospital, IGR: Gustave-Roussy.

Sigmoide

- Pas de dose/effet établie en curie
- Contrainte de dose par extension avec le rectum et l'intestin

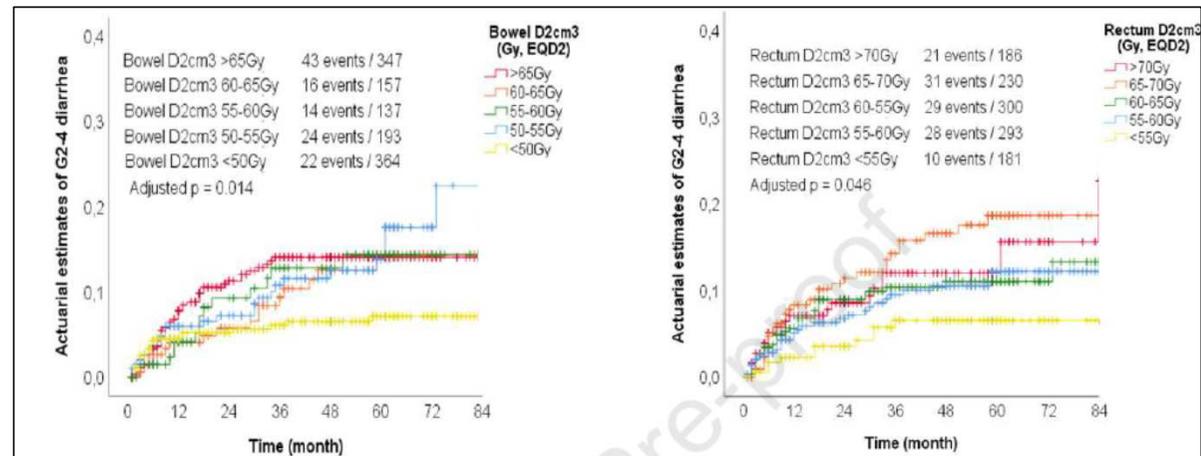


Résultats préliminaires EMBRACE, 2015

Intestin

- Diarrhée principalement liée à la dose délivrée en radiothérapie externe
- Mais
 - 900 patientes analysées
 - Suivi médian 48 mois
 - Intestin: $D_{2cm3} > 65Gy$ associée à risque de diarrhées ≥ 2 de 14.1% comparé à 6,4% si $< 50Gy$
- Toutefois pour les auteurs, la dose à l'intestin ne doit pas être la priorité, plutôt indicatif

Risk factors for the incidence and persistence of diarrhea	CTCAE			EORTC	
	Incidence of G \geq 3 (n=18)	Incidence of G \geq 2 (n=119)	LAPERS G \geq 1 (n=199)	Incidence of "very much" diarrhea (n=79)	\geq "quite a bit" LAPERS diarrhea (n=60)
Bowel D _{2cm³} , EQD2 ₃ (continuous,Gy)	ns in UVA	1.022 (1.004;1.040) <i>0.014</i>	1.021 (1.005;1.037) <i>0.001</i>	ns in UVA	ns in UVA
Sigmoid D _{2cm³} , EQD2 ₃ (continuous,Gy)	ns in UVA	ns in UVA	ns in UVA	ns in UVA	ns in UVA
Rectum D _{2cm³} , EQD2 ₃ (continuous,Gy)	1.080 (1.012;1.152) <i>0.021</i>	1.031 (1.006;1.057) <i>0.046</i>	ns in UVA	1.041 (1.006;1.077) <i>0.020</i>	ns in UVA
ICRU recto-vaginal point, EQD2 ₃ (continuous,Gy)	1.044 (1.000;1.089) <i>0.052</i>	ns in UVA	1.02 (1.001;1.039) <i>0.039</i>	1.025 (1.000;1.052) <i>0.060</i>	ns in UVA





Résumé: Objectifs de dose

	Rectum D2cc	Sigmoïde D2cc	Intestin D2cc
Objectif	<65Gy	<70Gy	<70Gy
Limite	<75Gy	<75Gy	<75Gy

En EQD2
Objectif d'EMBRACE II
Niveau de preuve élevé pour le rectum



Les moyens



PDR/ HDR



PDR vs HDR?

- Série IGR en PDR sur 19 patientes
- Délinéation OAR à J 1,2, 3 et dosimétrie
 - Peu d'impact sur sigmoïde et vessie
 - Rectum se rapproche de l'applicateur: + 3,7Gy EQD2
 - Donc attention si dose proche du seuil
- HDR: dépend du délai entre application et séance, fréquence des séances et nombre de contrôle
 - Pour modifier la dosimétrie en conséquence

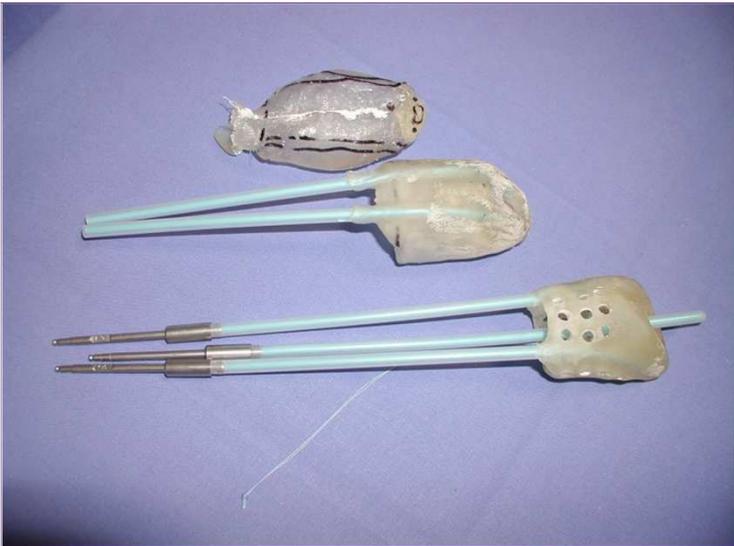


Ecarter le rectum et le sigmoïde

Packing vaginal

Technique historique

Non nécessaire si moule vaginal ou coques

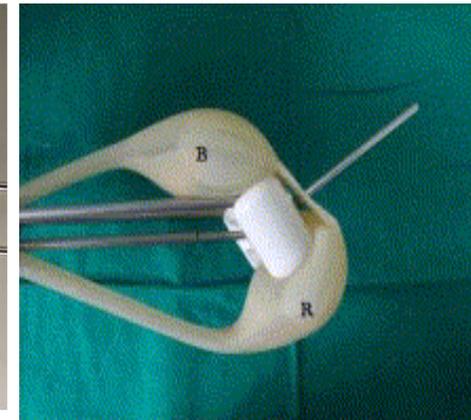
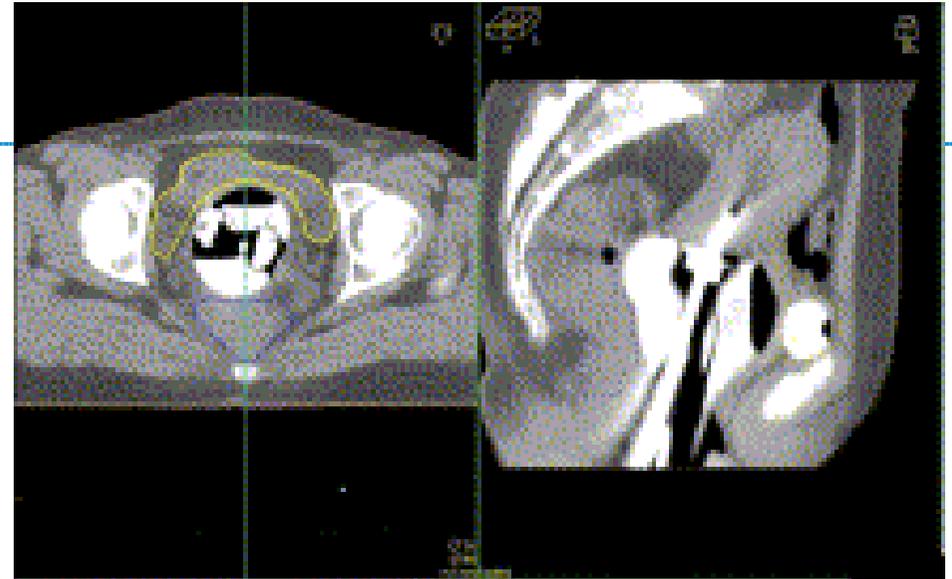




Ballon espaceur

- Rai: Étude randomisée sur 40 patientes
 - Packing vs ballon
 - Diminution significative de la dose au rectum, mais pas pour la vessie
- Eng: 38 patientes, packing+ ballon
 - Dosi ballon gonflé ou dégonflé
 - Diminution de 9.3% sur rectum (D0,1cc) en moyenne (max 43%).

OAR	Average (%)			Maximum (%)		
	$D_{0.1} \text{ cm}^3$	$D_1 \text{ cm}^3$	$D_2 \text{ cm}^3$	$D_{0.1} \text{ cm}^3$	$D_1 \text{ cm}^3$	$D_2 \text{ cm}^3$
Bladder	7.23	7.32	7.35	40.83	37.05	34.54
Rectum	9.34	8.82	8.78	43.18	34.93	31.11
<i>p</i> -value	<0.01	<0.01	<0.01			



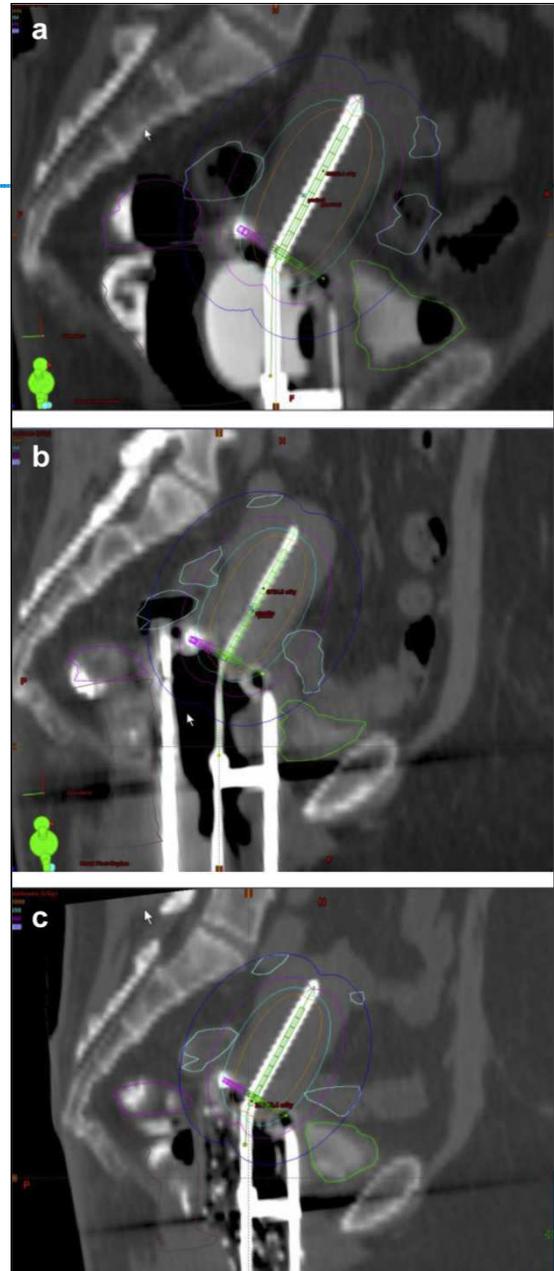
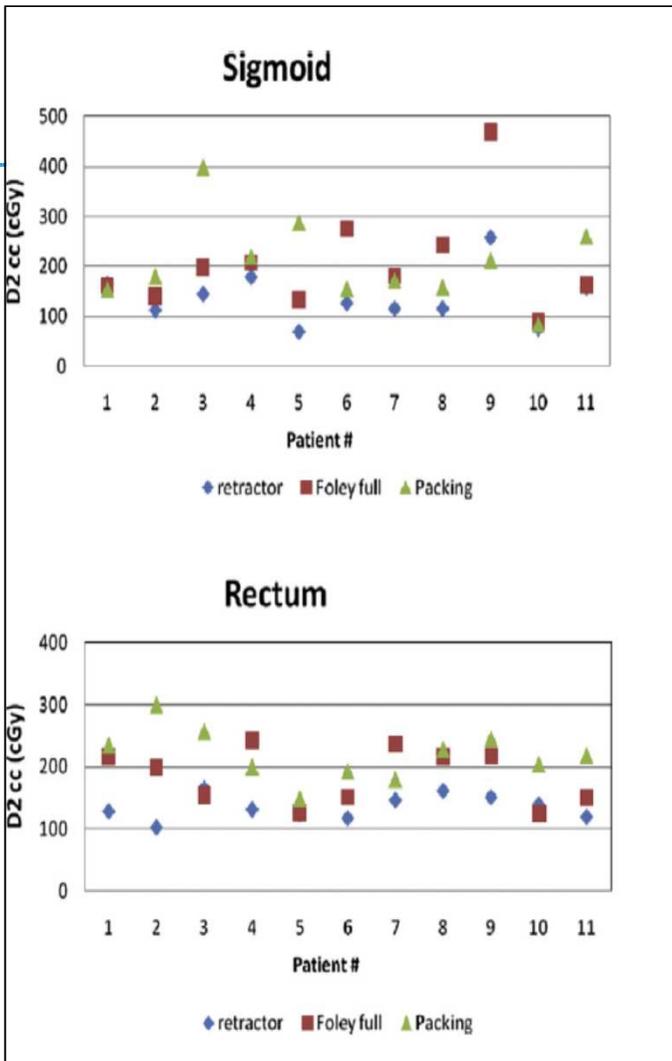
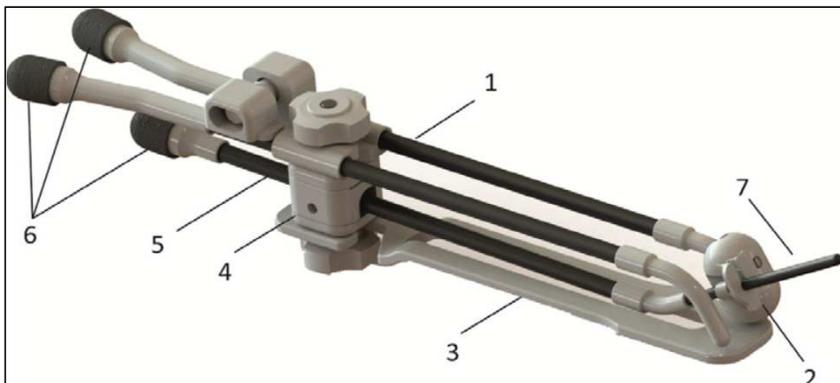
Bladder–Rectum Spacer Balloon in High-Dose-Rate Brachytherapy in Cervix Carcinoma, [Bhavana Rai](#), IJPBRO, 2013

Rectal and bladder dose reduction with the addition of intravaginal balloons to vaginal packing in intracavitary brachytherapy for cervical cancer, [T Y Eng](#), Brachytherapy, 2016



Ecarteur rectal

- Intérêt de l'écarteur rectal dans la dose au rectum et au sigmoïde, comparativement à packing et ballon
- Ballon: -55 cGy; $p = 0.014$, packing: -76 cGy; $p = 0.004$

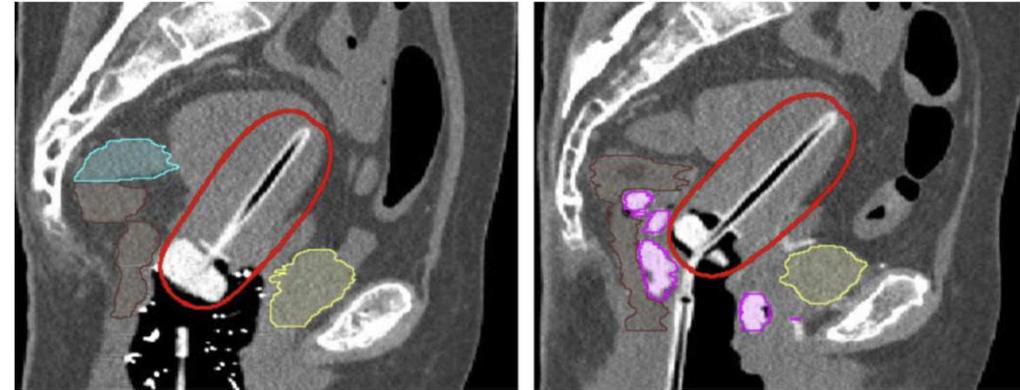


Prospective comparison of rectal dose reduction during intracavitary brachytherapy for cervical cancer using three rectal retraction techniques, [Iwa Kong](#), Brachytherapy, 2016

Injection dans la paroi recto vaginale

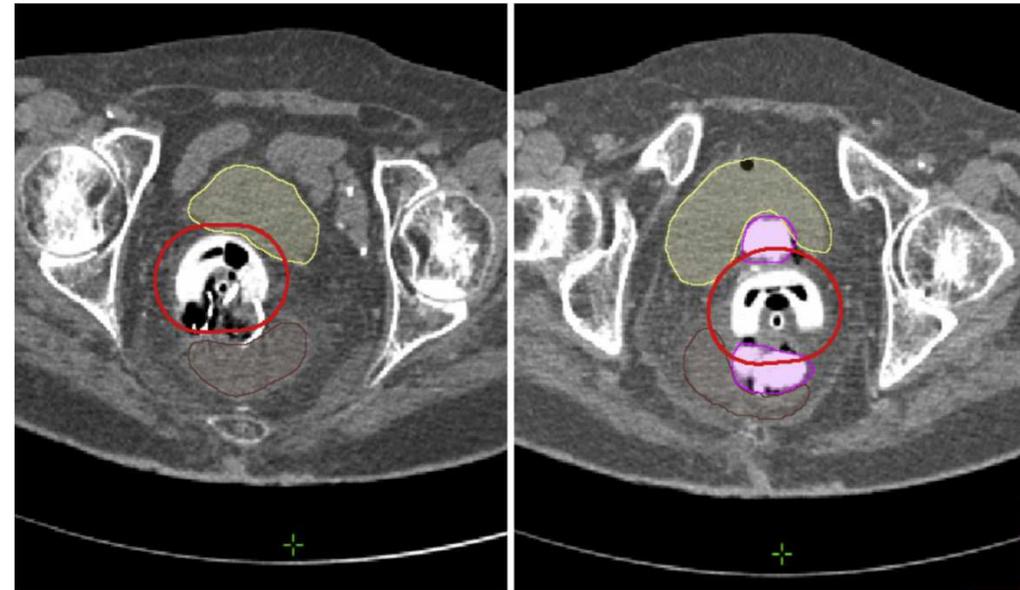
■ Étude sur cadavres

- Packing/ hydrogel/packing+ hydrogel
- 22% diminution de dose sur rectum D2cc avec packing+hydrogel



■ Etudes sur patientes

- Diminution du volume de gel au fur et à mesure des séances HDD



Rectum and bladder spacing in cervical cancer brachytherapy using a novel injectable hydrogel compound, Brachytherapy 16 (2017)

Rectal separation using hydroxypropyl methylcellulose in intracavitary brachytherapy of cervical cancer: an innovative approach, Basu, J Contemp Brachytherapy 2016



Diminuer le volume rectal

- Distension rectale corrélée à DVH
- Impact sur DVH du remplissage rectal avec contraste
- Lavement avant application dans la plupart des centres

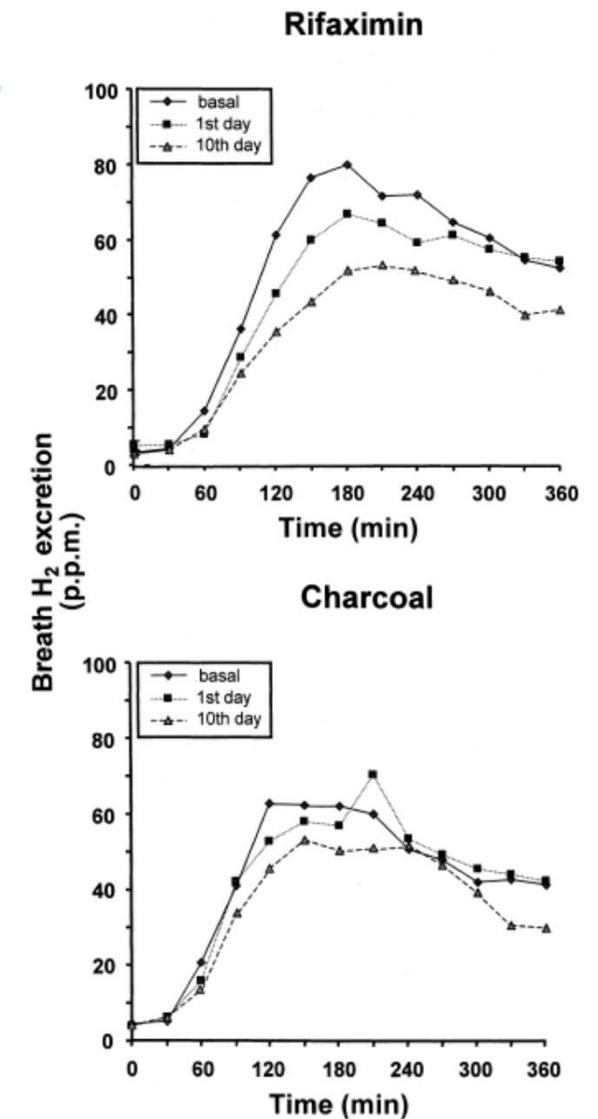
- Une étude de 22 patientes
 - +/- Lavement avant 2^e séance HDD
 - pas de différence significative du volume rectal
 - Parfois augmentation du volume après le lavement
 - Pas d'impact sur DVH



Réduction des gaz

- Charbon actif
 - Utilisés de longue date pendant le traitement
- Régime sans résidu
- Antibiotiques non absorbable type Rifaximin
 - Plus efficace que charbon actif?
 - Impact sur microbiote?

Non-absorbable antibiotics for managing intestinal gas production and gas-related symptoms M. DI STEFANO





Ecarter l'intestin

Intestin: Rôle du remplissage vésical

- Comparaison dosi vessie vide / vessie pleine
 - Remplissage vésicale réduit la dose recue par l'intestin grêle
 - D0.1cc 51.2 Gy vs. 63.4 Gy, ($p < 0.001$)
 - D2cc 48.5 Gy vs. 53.6 Gy, ($p < 0.001$)
 - Impact Clinique?

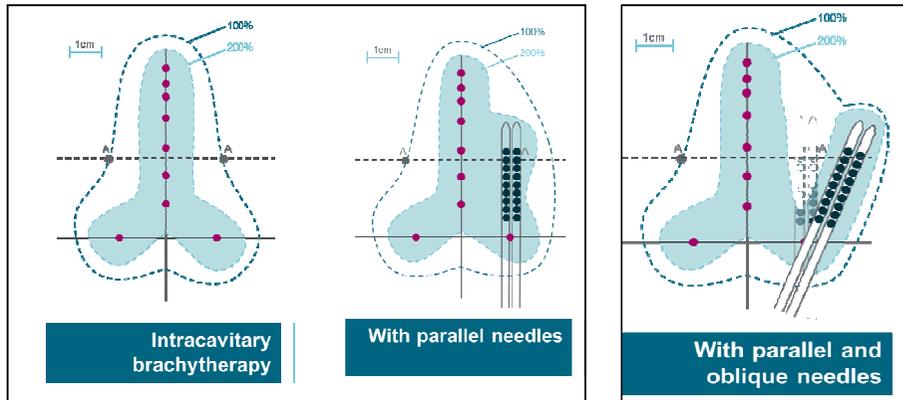
Doses	Full bladder	Empty bladder	<i>p</i>
Bladder			
D0.1cc	89.3 [85.4–93.2]	98.9 [88.8–109]	0.038
Rectum			
D0.1cc	68.9 [61.4–76.4]	69.7 [61.5–78.0]	0.577
D2cc	57.5 [54.6–60.4]	57.9 [54.6–61.2]	0.487
Sigmoid colon			
D0.1cc	68.2 [61.5–74.9]	66.8 [61.9–71.7]	0.789
D2cc	56.5 [53.4–59.6]	55.7 [53.5–57.9]	0.987
Small bowel			
D0.1cc	51.2 [49.0–53.4]	63.4 [56.8–69.9]	<0.001
D2cc	48.5 [47.2–49.8]	53.6 [51.0–56.2]	<0.001



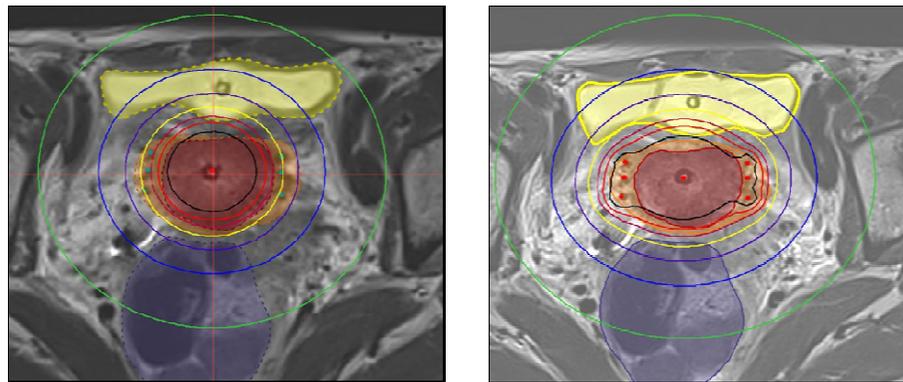
Optimiser la répartition de dose



Implantations paramétriales



Elekta



Transmuqueuse ou transpérinéale

- Pour les tumeurs résiduelles étendues
 - plus de vecteurs, plus de possibilité de modulation
 - pour augmenter la dose au CTV HR en limitant la dose au rectum
- EMBRACE I: diminution de dose avec curie IC/IS vs curie IC
 - D2cc rectum: 3,6Gy
 - D2cc sigmoïde: 2Gy

Ring Versus Ovoids and Intracavitary Versus Intracavitary-Interstitial Applicators in Cervical Cancer Brachytherapy: Results From the EMBRACE I Study, Serban, IJROBP, 2020



Autres tumeurs gynécologiques



Autres localisations

- Moins/ pas d'études ...
- Curie de fond vaginal
 - Peu de toxicité attendue au vu de la dose
- Curie endomètre en place
 - Idem col
- Vagin:
 - Risque de fistule recto vaginale pour les lésions postérieures vu la faible épaisseur et proximité rectum
 - Dose délivré sur CTV plus faible que pour les cols
- **Contraintes de dose par extension identiques au cancer du col**



Le contrôle de la dose délivrée

Le contrôle de la dose délivrée

Le contrôle de la dose délivrée



Dosimétrie in vivo en curie

- Souhaitable et souhaitée par les physiciens
- Mais pas encore de matériel homologué
- Etudes en cours
- A suivre....



Conclusion

- Objectifs de dose sur D2cc
 - Rectum <65Gy, sigmoïde et intestin <70Gy
- Optimiser le choix d'implantation (paramètres) pour optimiser la dosimétrie

- Écarter le rectum
 - Techniques différentes en fonction des applicateurs

- Réduire le volume du rectum
 - Lavement/ régime/ traitement avant et pendant application

- Dosi in vivo à développer



Merci de votre attention

