

Comment diminuer la toxicité des irradiations pelviennes ?



C. Hennequin,
Hôpital Saint-Louis, Paris

Toxicité de la RT pelvienne

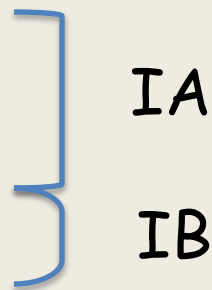
- Cancer de l'endomètre
- Cancer du col utérin

Toxicité tardive	Observation	Radiothérapie externe adjuvante
Toxicité tardive tous grades	45%	61%
Mineure	24%	30%
Modérée	16%	22%
Sévère	3%	8%

Cancer de l'endomètre



Cancers de l'endomètre: Facteurs pronostiques

- Stade: FIGO 2009
 - IA: Endomètre
 - IB: < 50% myomètre
 - IC: > 50% myomètre

The diagram shows a blue bracket on the right side of the list, grouping the IA and IB items. To the right of the bracket, the text 'IA' is aligned with the top of the bracket and 'IB' is aligned with the bottom of the bracket.
- Histologie:
 - Endométrioïde vs
 - Cellules claires / papillaires séreux
- Grade histologique
- Age
- Emboles vasculaires

Classification pronostique ESMO

- **Risque faible:**
 - Adénocarcinome endométrioïde
 - De stade IA (intra-muqueux) ou IB (< 50% muscle)
 - Grade 1 ou 2
- **Risque intermédiaire**
 - Adénocarcinome endométrioïde IC G1-G2
 - Ou IA / IB G3
- **Risque élevé**
 - Endométrioïde IC, G3
 - A cellules claires, papillaire séreux ou indifférencié

Radiothérapie externe vs surveillance

	PORTEC1	GOG 99	MRC
Nbre pts	715	392	905
Stade	IA grade 3	-	IA grade 3
	IB grade 2&3	IB tout grade	IB grade 3
	IC tout grade	IC tout grade	IC tout grade
	-	II (occult: 9.5%)	IIA
Grade III	10%	17%	24%
Cell. Claires/ Papillaires séreux	5%	NON	6%
Présence d'embols	6%	23%	25%
Curage ganglionnaire	NON	OUI	35%

PORTEC, Creutzberg, JCO, 2004, 22:1234-41

GOG, Keys, Gynecol Oncol, 2004, 92: 744-751

ASTEC/EN.5, Lancet, 10 Janv 2009, 373: 137-46

Radiothérapie externe vs surveillance

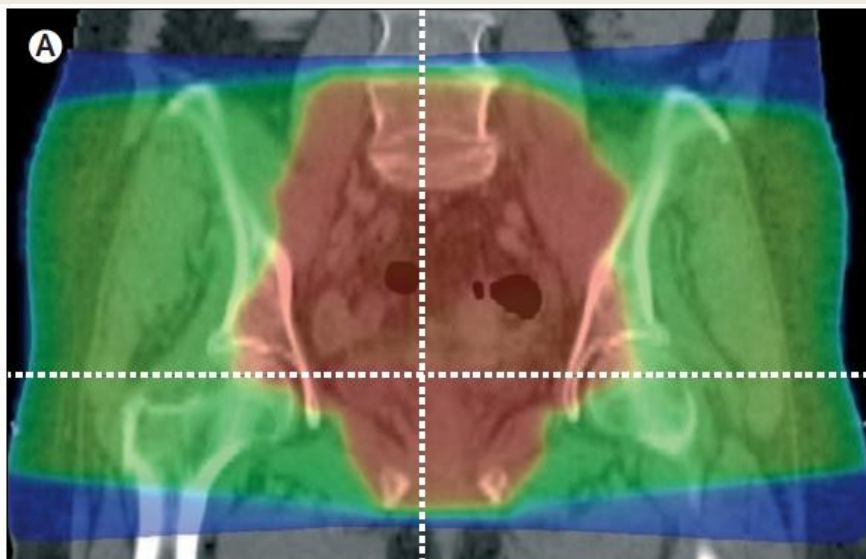
	PORTEC1		GOG 99		MRC	
Nbre pts	715		392		905	
	Chir	Chir + RTE	Chir	Chir + RTE	Chir*	Chir + RTE*
Récidive loco-régionale (%)	13.7	4.2	8.9	1.6	6.1	3.2
Dont pelvienne (%)	3.4	2	2.5	0.5	2.5	1.5
Survie à 5 ans (%)	85	81	86	92	85	85
Complications tardives (%)	4	26	5.9	27	19	30

*respectivement, 51 et 52% des patients ont eu une curiethérapie vaginale

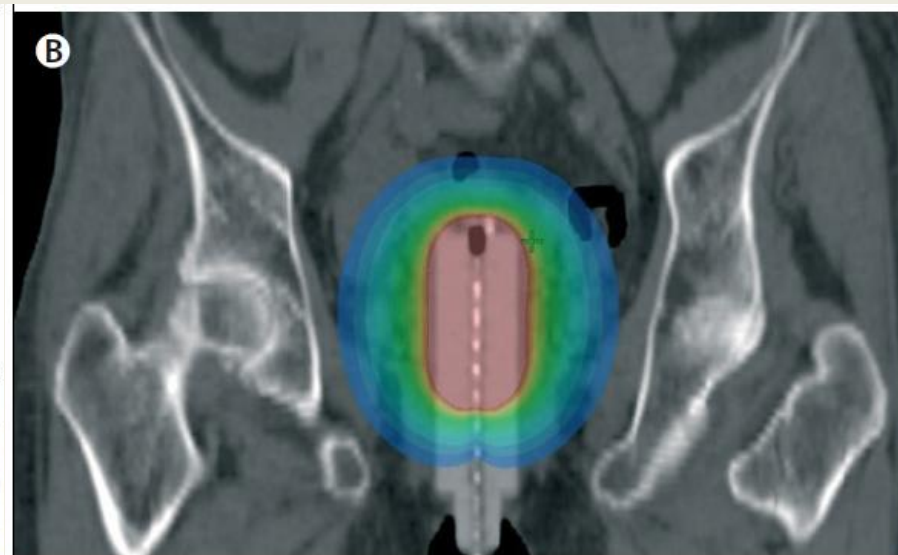
PORTEC, Creutzberg, JCO, 2004, 22:1234-41
GOG, Keys, Gynecol Oncol, 2004, 92: 744-751
ASTEC/EN.5, Lancet, 10 Janv 2009, 373: 137-46

Radiothérapie externe ou curiethérapie vaginale ?

Radiothérapie
externe



Curie-thérapie
vaginale



RTE vs Curiethérapie: PORTEC 2

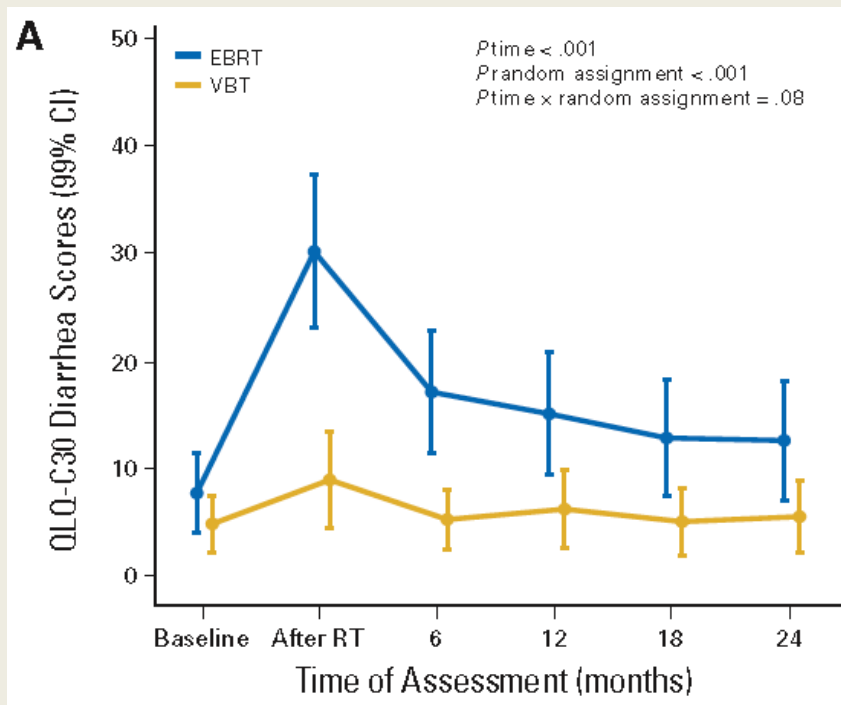
- Patientes IB G3, IC G1-2, IIA G1-2
- RTE: 46 Gy sans curiethérapie vaginale
- Curieth. 3 x 7 Gy ou LDR: 30 Gy

	Chir + Curieth	Chir + RTE
Nbre pts		
Récidives vaginales (%)	1.8	1.6
Récidives pelviennes (%)	3.8	0.5*
Métastases (%)	8.3	5.7
DFS (5 ans) (%)	82.7	78.1
Survie globale (%)	84.8	79.6

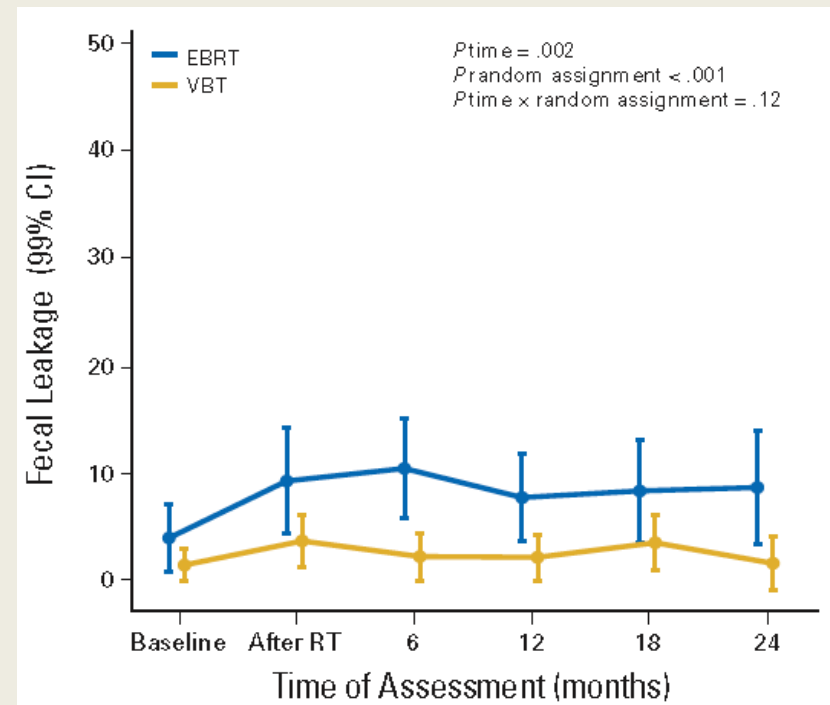
* p=0.02

RTE vs Curiethérapie: PORTEC 2

Diarrhée



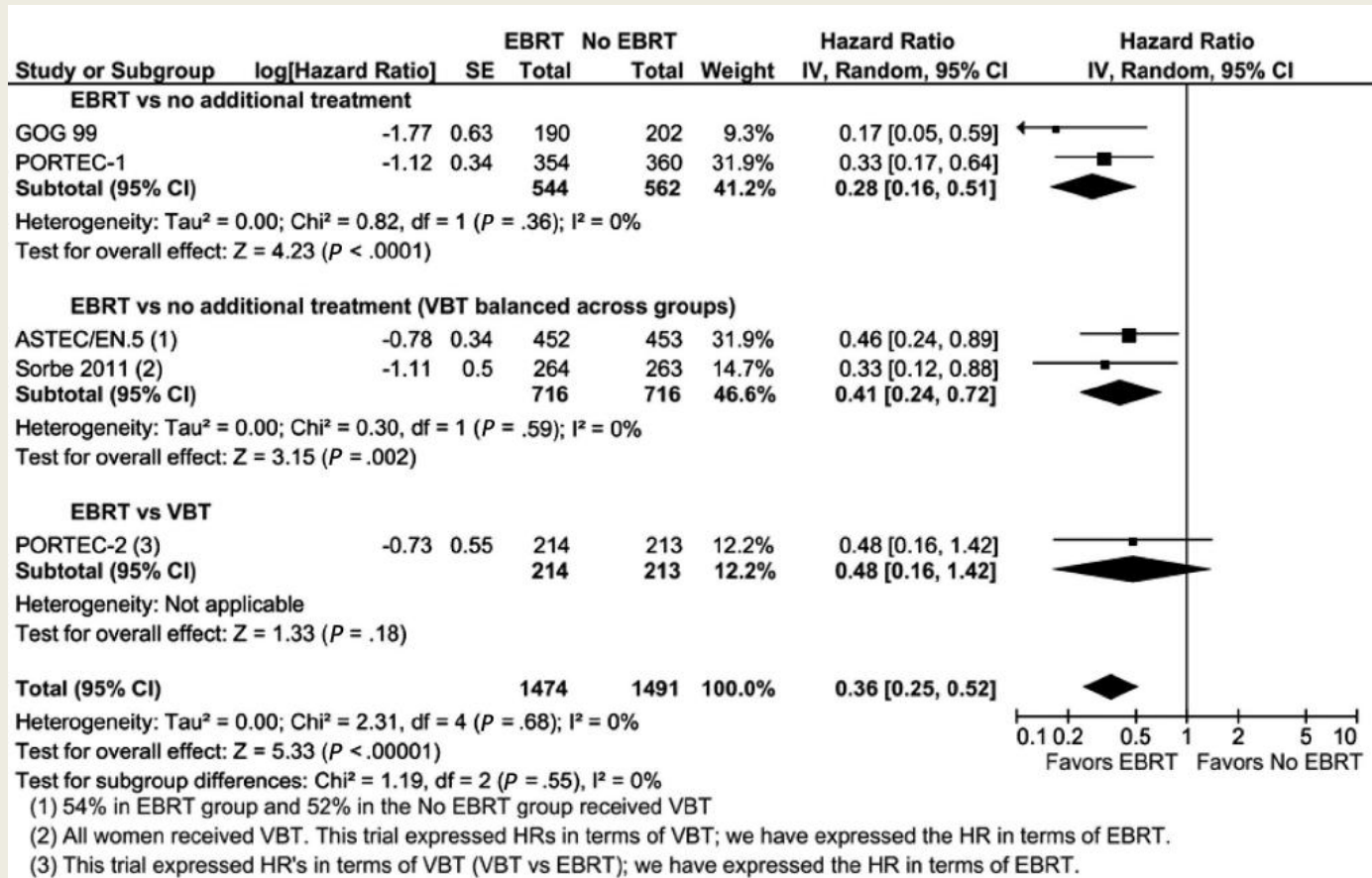
Incontinence anale



PORTEC 2/ Etude de la qualité de vie

Méta-analyse

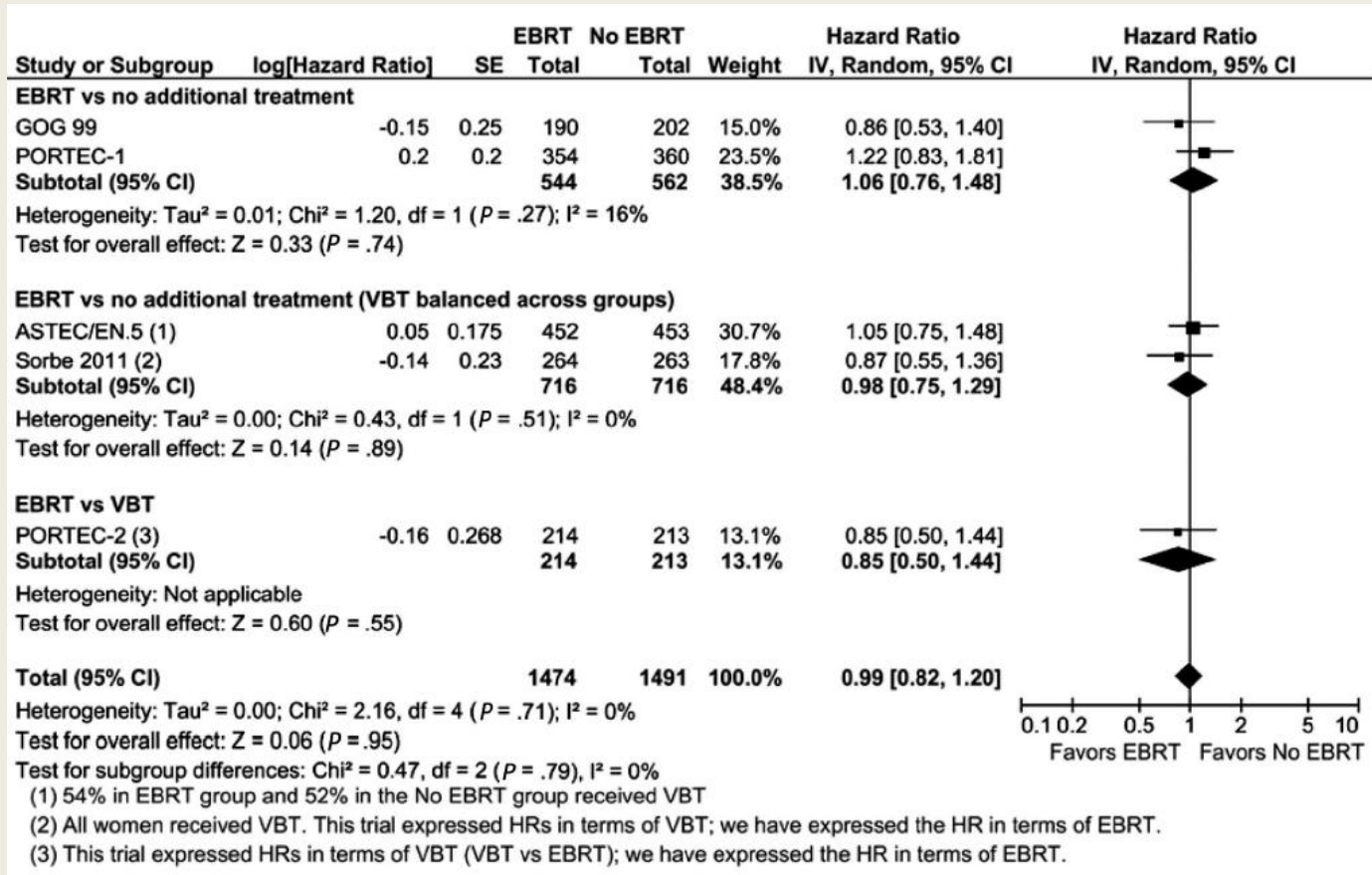
- Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis
- Anthony Kong, et al.: JNCI, in press



Récidives loco-régionales: Bénéfice de la Radiothérapie

Méta-analyse

- Adjuvant Radiotherapy for Stage I Endometrial Cancer: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis
- Anthony Kong, et al.: JNCI, in press



Mais pas de bénéfice en survie ...

Critiques des essais

- Pas de relecture centralisée de l'histologie:
Surévaluation du grade!
 - PORTEC 1:
 - Inclusion: IA grade 3; IB grade 2&3; IC: tout grade
 - 48% des grades 2 ont été reclassés grade 1
 - PORTEC 2:
 - Proportion de grade1: de 48% à 79% après relecture

Malades à faible risque

=> Peu de bénéfice d'un traitement adjuvant

Analyse de la database SEER

- 56,360 pts
- Influence sur la survie
 - de la lymphadénectomie
 - de la RT (curiethérapie ou RTE ou RTE + curiethérapie)

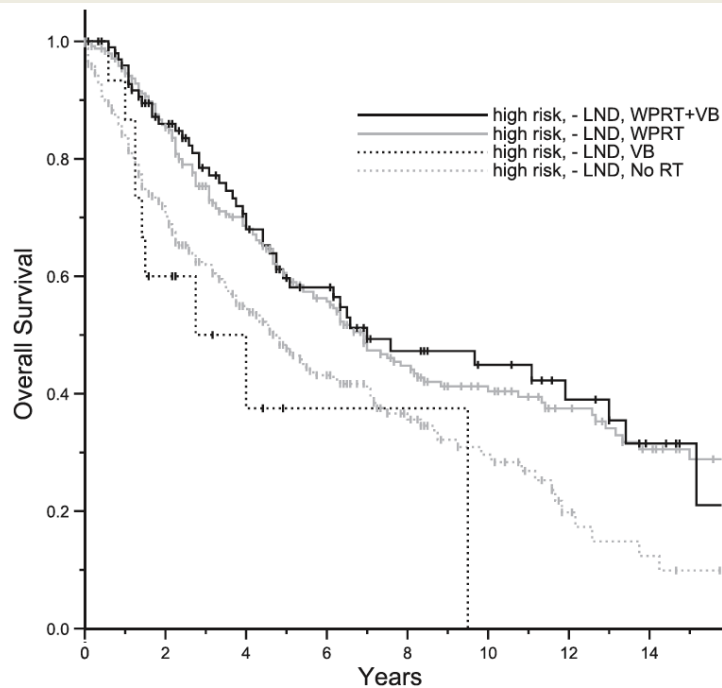
Faible risque: aucun bénéfice de la RT adjuvante

Risque intermédiaire:

- si lymphadenectomie: aucun bénéfice de la RT adjuvante
- si pas de lymphadénectomie:
 - bénéfice en survie de la RT adjuvante
 - 80.6% vs 74.9% ($p < 0.001$)
 - quelque soit la modalité de RT

Analyse de la database SEER: Haut risques

Pas de lymphadenectomie:

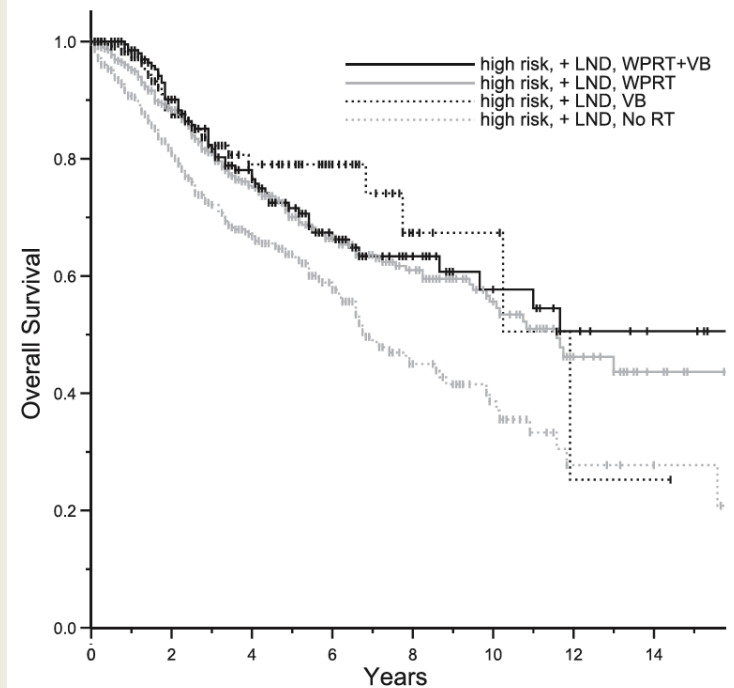


number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14
WPRT+VB	101	61	40	27	20	17	10	3
WPRT	246	160	115	78	52	42	29	18
VB	16	5	1	1	1	-	-	-
No RT	260	128	81	51	26	17	6	3

Fig. 3. Survival in high-risk endometrial cancer not undergoing lymph node dissection by use of adjuvant radiotherapy.

Bénéfice
de la Radioth. Externe

Lymphadenectomie:



number at risk	0	2	4	6	8	10	12	14
WPRT+VB	228	119	76	37	21	18	10	7
WPRT	498	271	164	105	68	40	18	5
VB	129	58	35	15	5	3	1	-
No RT	463	212	128	57	33	14	6	4

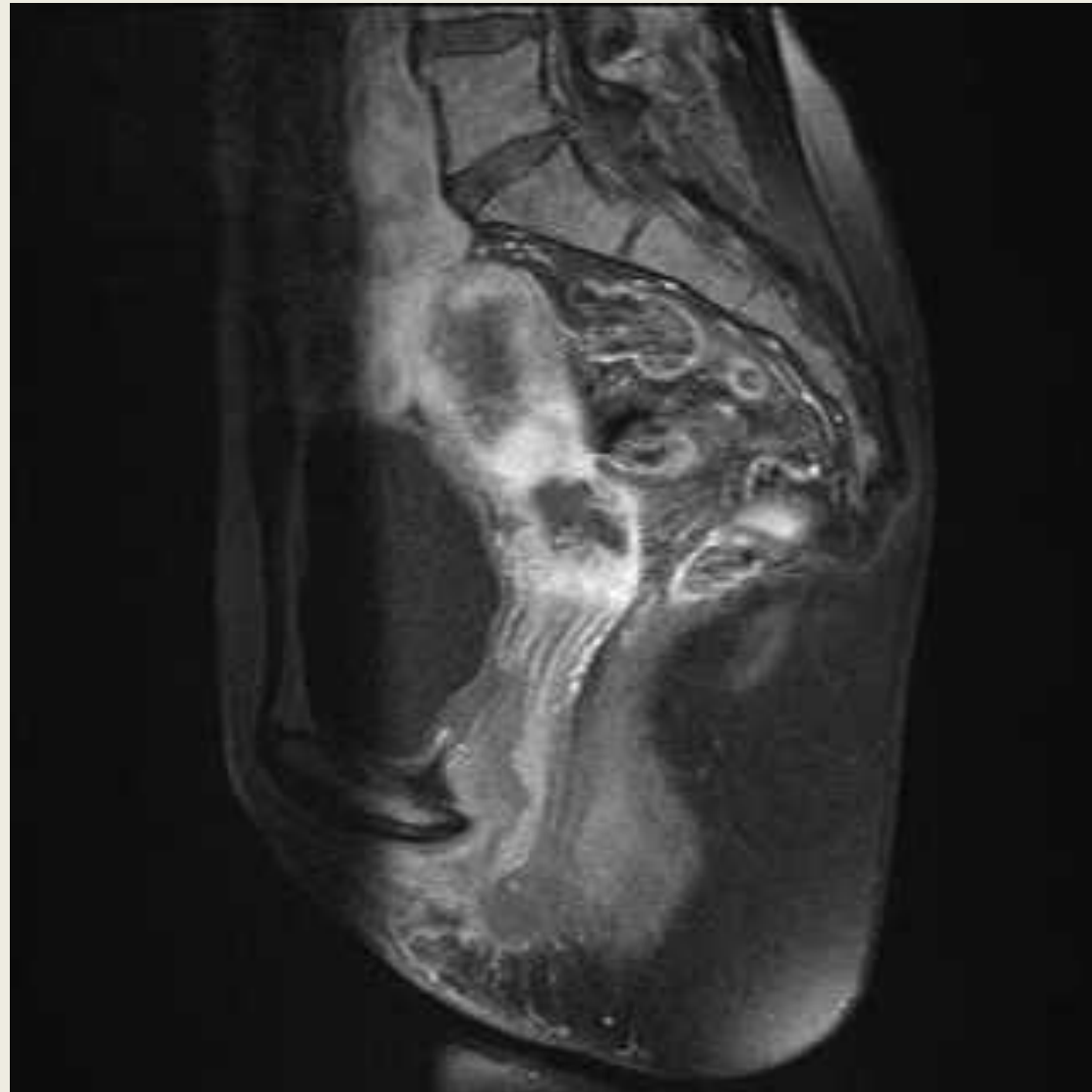
Fig. 4. High-risk endometrial cancer undergoing lymph node dissection by adjuvant radiation therapy.

Bénéfice de la Radioth.:
Externe ou curiethérapie

Conclusion: indications actuelles de la Radiothérapie post-opératoire

- Patientes de faible risque :
 - Surveillance seule
 - Ou curiethérapie vaginale
- Patientes de risque intermédiaire
 - Curieithérapie vaginale (4 x 6 Gy)
 - RTE : plutôt non (sauf si Nx)
- Patientes de risque élevé:
 - RTE pelvienne (45 Gy) + Curieithérapie vaginale: 2 x 5 Gy
 - Chimiothérapie

Cancer du col utérin



Cancers du col: Stratégie thérapeutique

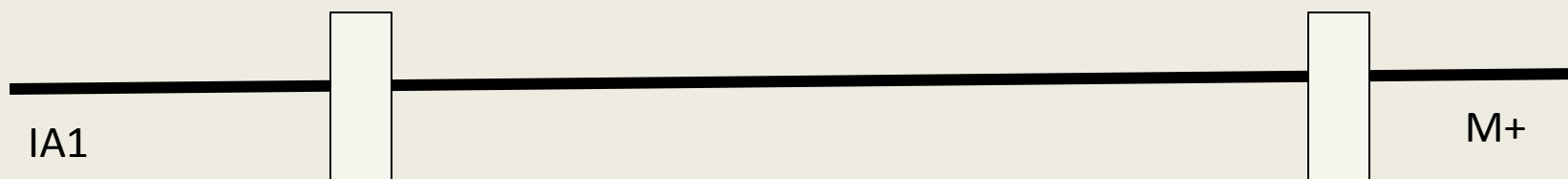
Chir.
Seule

CT.
Seule

?

RT - CT

?

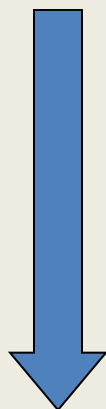


IA1

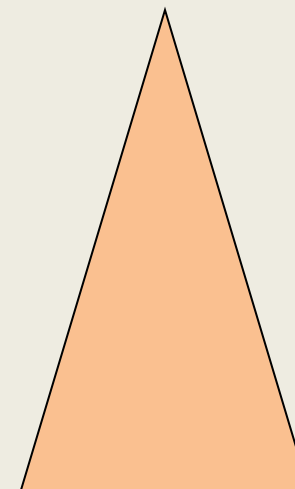
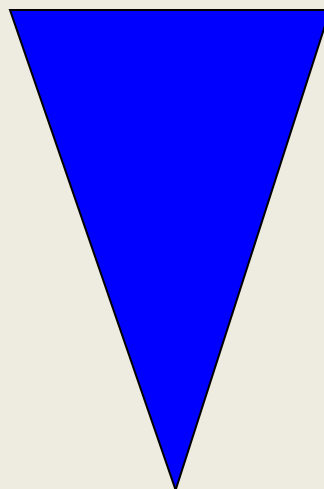
M+

Stade I

CHIRURGIE



Stade IV



RADIOTHERAPIE

Cancer du col utérin - opérables

Le plus mauvais schéma est:

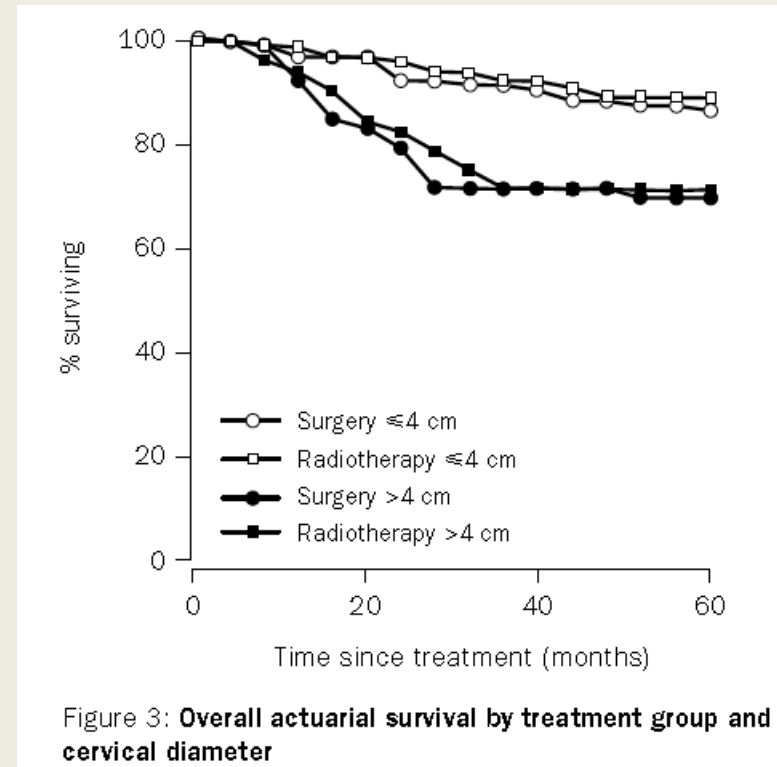
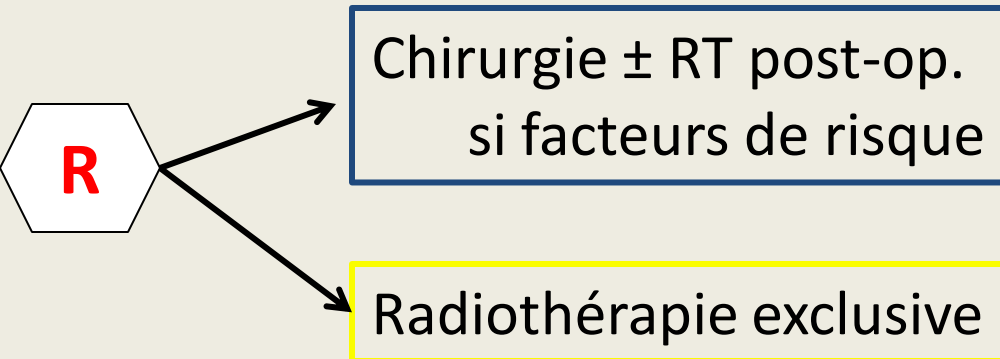
Chirurgie puis RT post-op.

15-30% de complications sévères
(digestives, urinaires et lymphoedèmes)

Tenon, Atlan, IJROBP, 2002

	Curieth. Pré ou post-op.	EBRT post-op.
% de complications tardives grde 3-4	7%	22.1%

Essai randomisé Chirurgie vs Radiothérapie



Landoni, Lancet, 1997; 350: 535-540

Essai randomisé Chirurgie vs Radiothérapie: Complications tardives

	Chir.	Chir. + RT	RT
Complications tardives de grade 3-4	24%	29%	16%

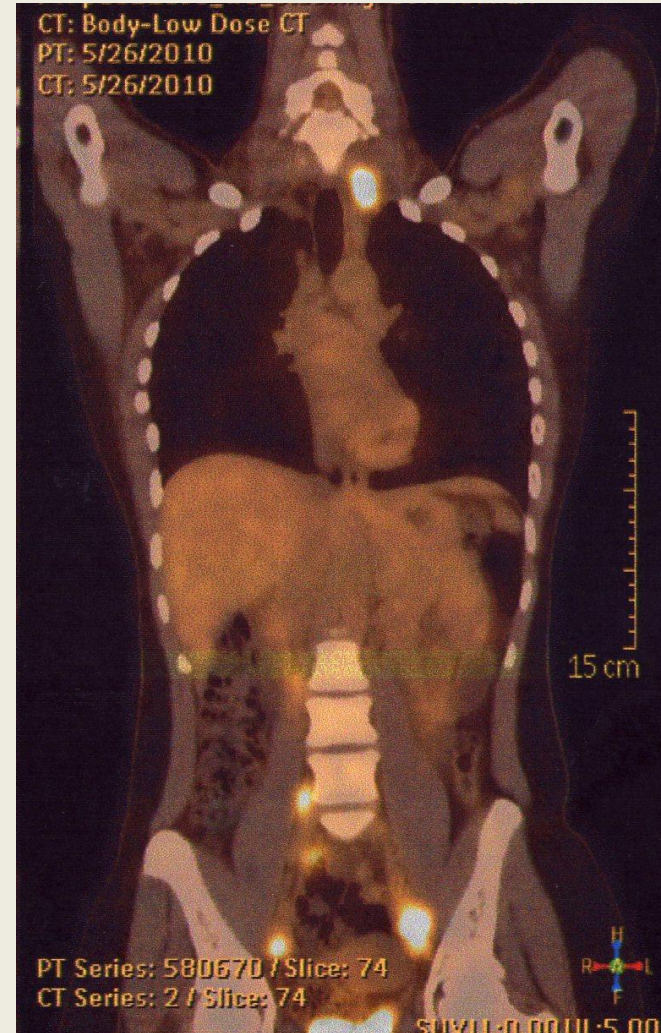
Cancers du col utérin localement avancés: Les clefs du succès

- La qualité du staging pré-thérapeutique:
 - Examen clinique
 - IRM ; TEP-scan
 - Staging ganglionnaire chirurgical
- Radiothérapie: rigueur et technologie
- Curiethérapie +++
- Améliorer la chimiothérapie concomitante

Importance du staging !

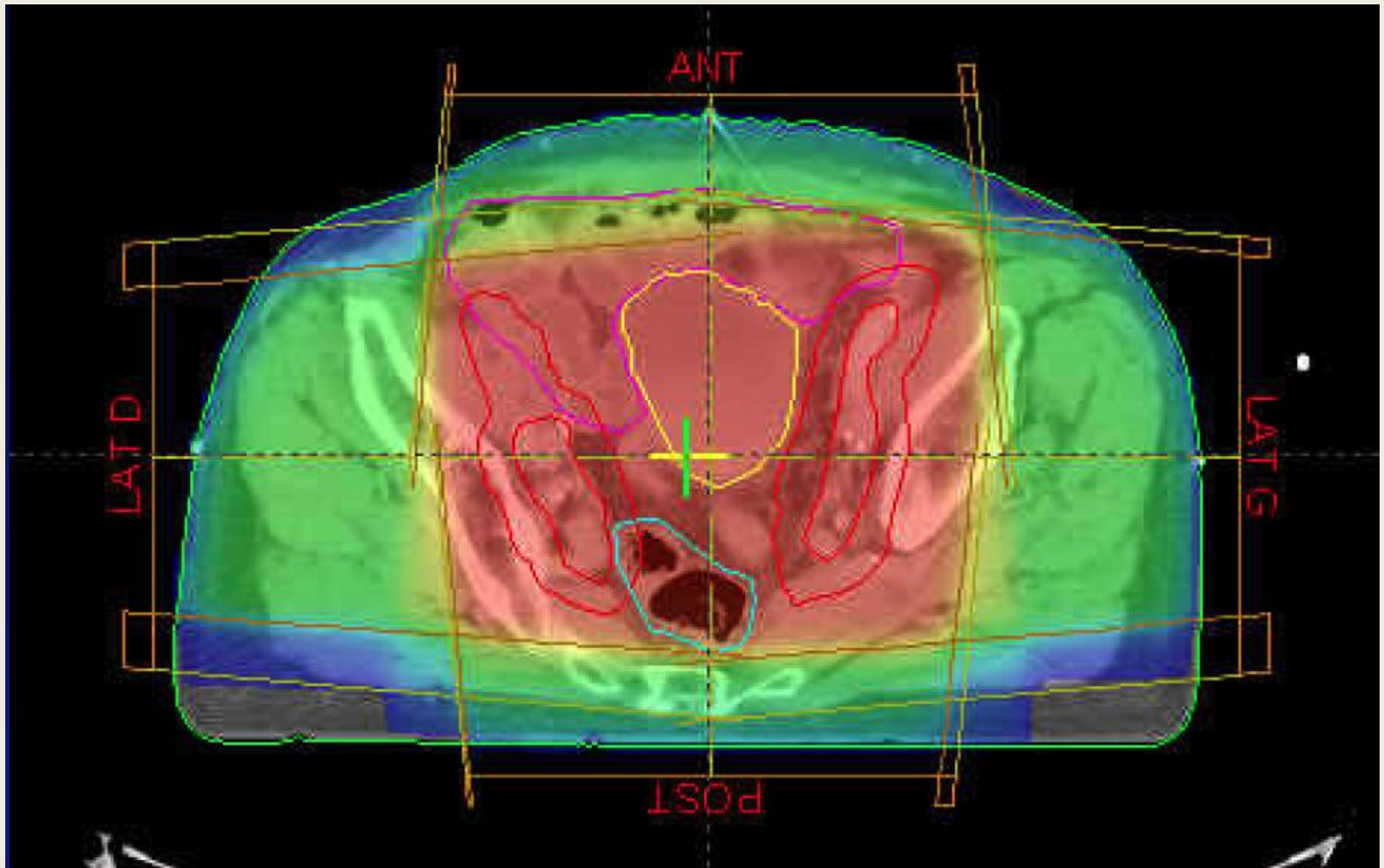


IRM ++++

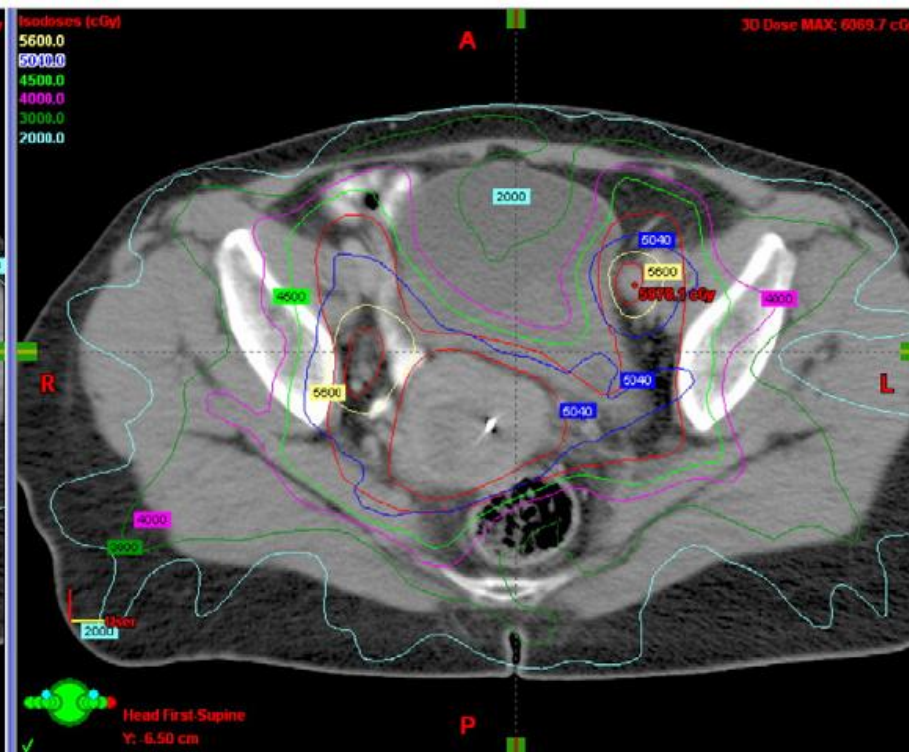
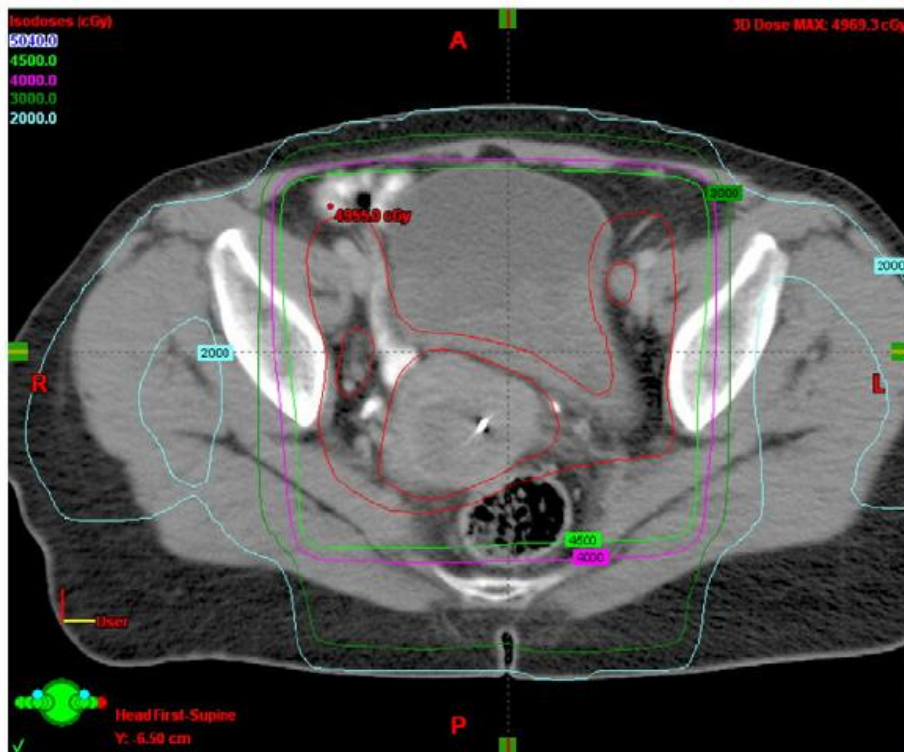


Radiothérapie externe

45-50 Gy dans le Pelvis



Radiothérapie en Modulation d'intensité (IMRT)



Conventionnel
Vs IMRT

Chen, Gynecol Oncol, 2011, in press

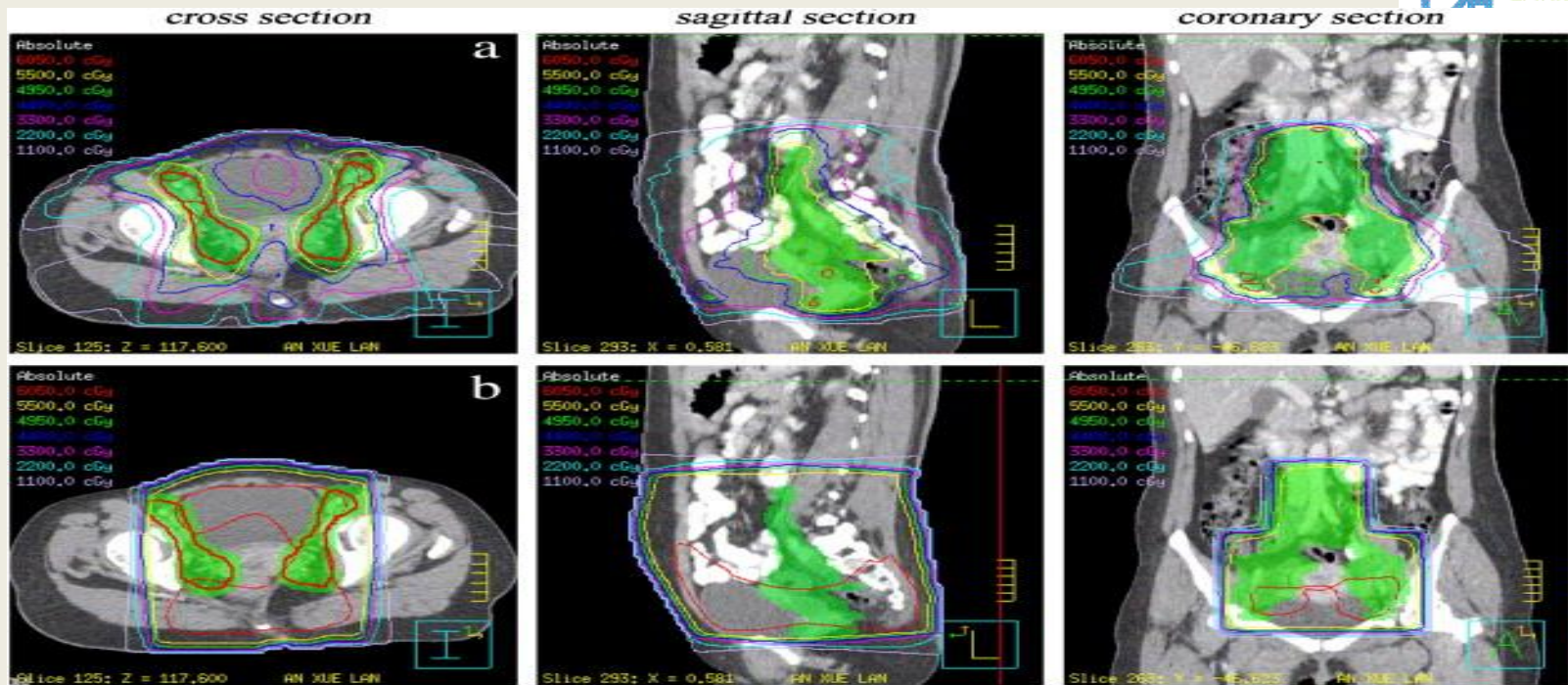


Fig. ?1 Isodose curves of a cross section, sagittal section and coronary section of one representative patient for RF-IMRT (a) and one patient for c-RT (b).

Xue-lian Du , Jiang Tao , Xiu-gui Sheng , Chun-hua Lu , Hao Yu , Cong Wang , Qu-qing Song , Qing-shui Li , Chun-...

Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: A comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy

Gynecologic Oncology Volume 125, Issue 1 2012 151 - 157

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.432>

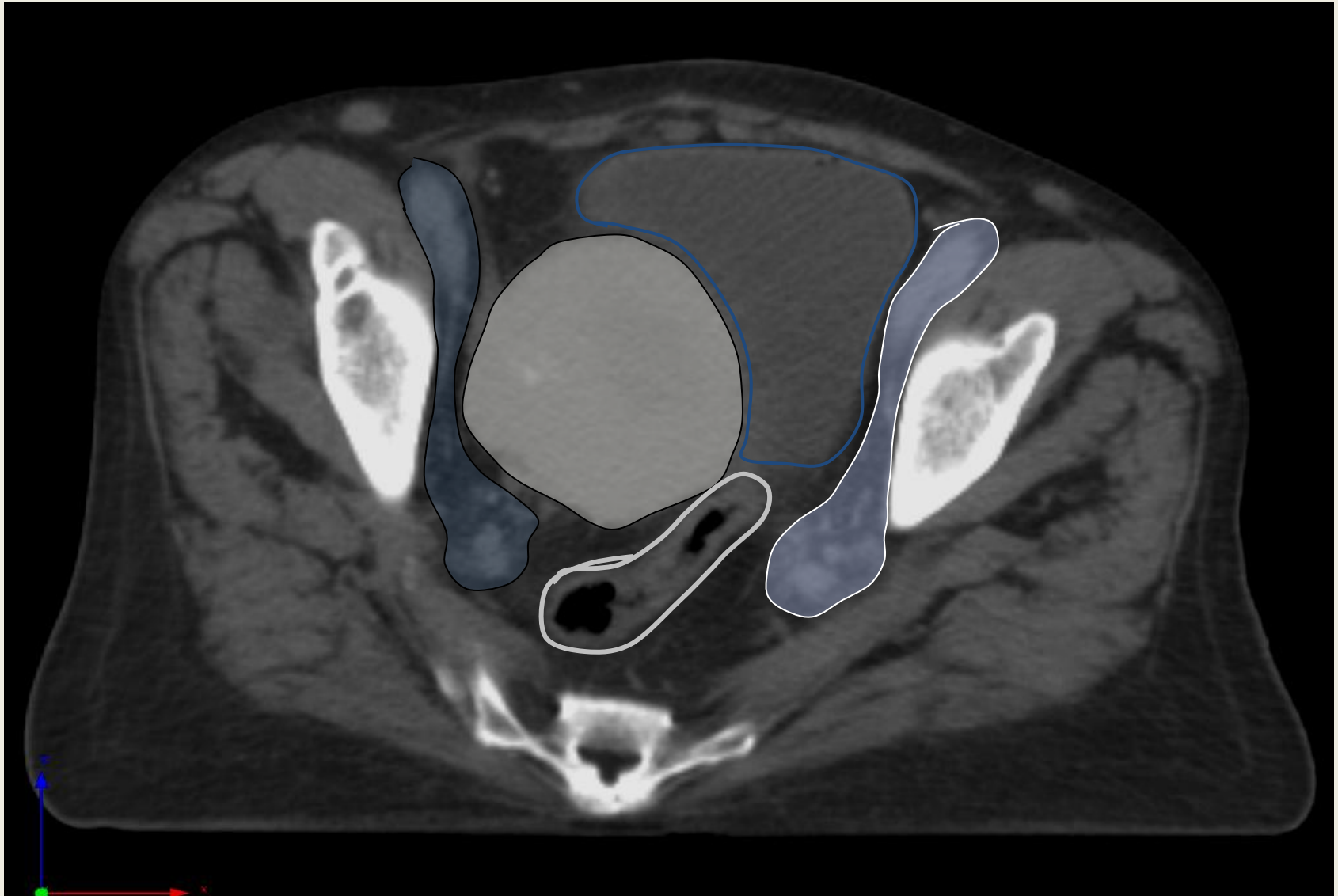
IMRT vs RT-3D: Toxicité aigue

Toxicité aigue grade 2-4	IMRT	RT-3D	P value
Toxicité Rectale	19.3%	40%	0.001
Toxicité intestinale	17.6%	33.3%	0.033
Toxicité vésicale	14.1%	38.3%	0.001
Leucopénie	3.5%	10%	0.02
Epithéliite cutanée	10.6%	21.7%	0.04

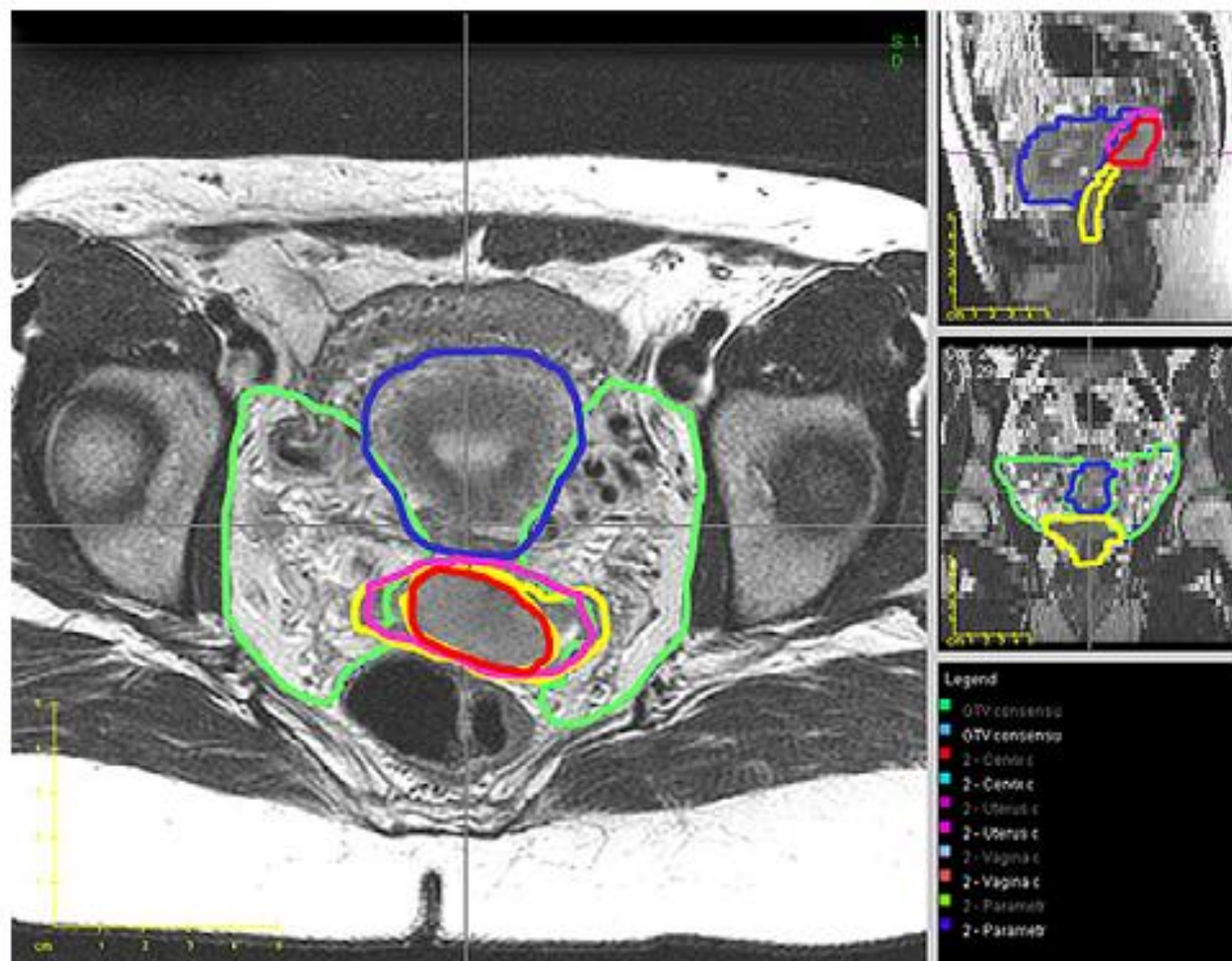
IMRT vs RT-3D: Toxicité tardive

Toxicité tardive grade 3-4	IMRT	RT-3D	P value
Toxicité intestinale	0%	18.4%	0.017
Toxicité vésicale	0%	15%	0.044

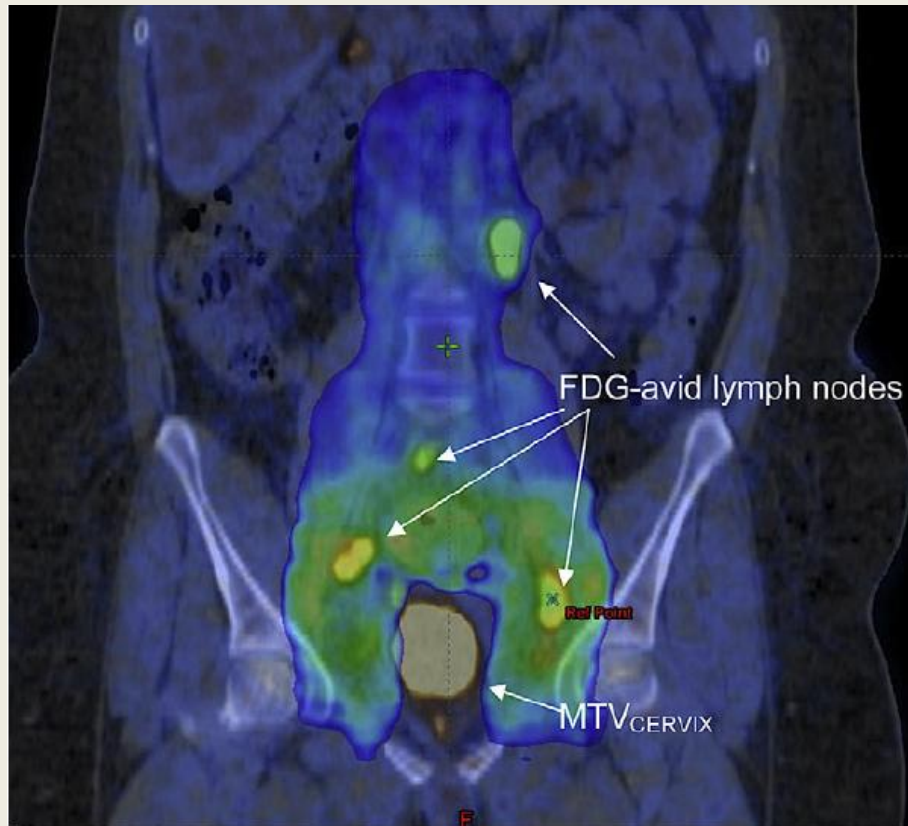
Rigueur dans le contourage



CONSENSUS GUIDELINES FOR DELINEATION OF CLINICAL TARGET VOLUME FOR INTENSITY-MODULATED PELVIC RADIOETHERAPY FOR THE DEFINITIVE TREATMENT OF CERVIX CANCER

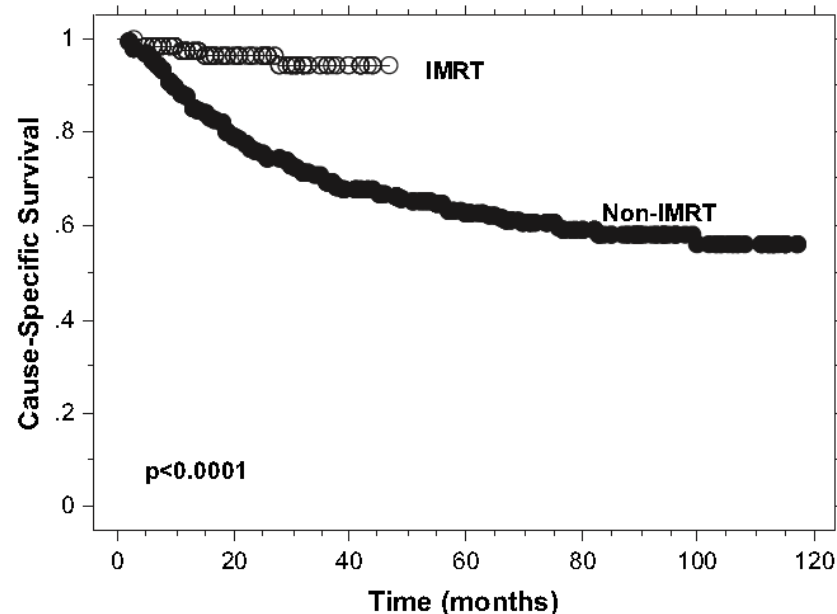
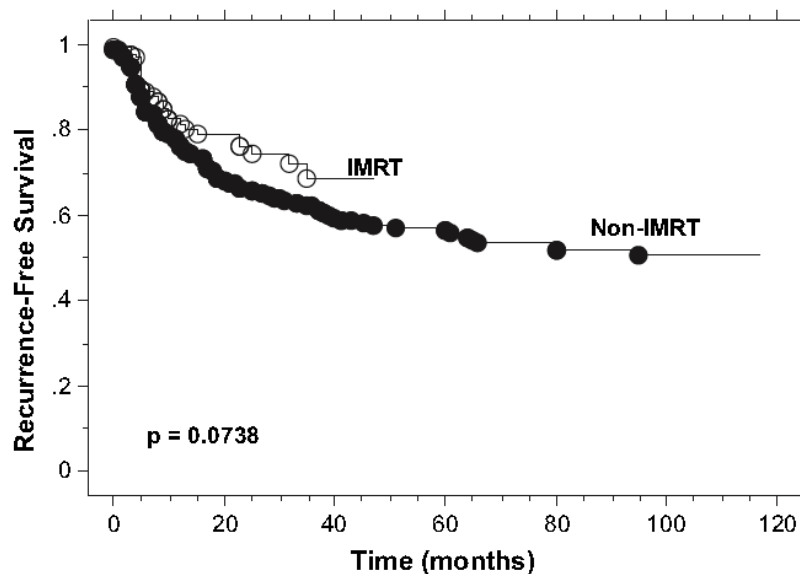


PET+IMRT vs RT 2/3D



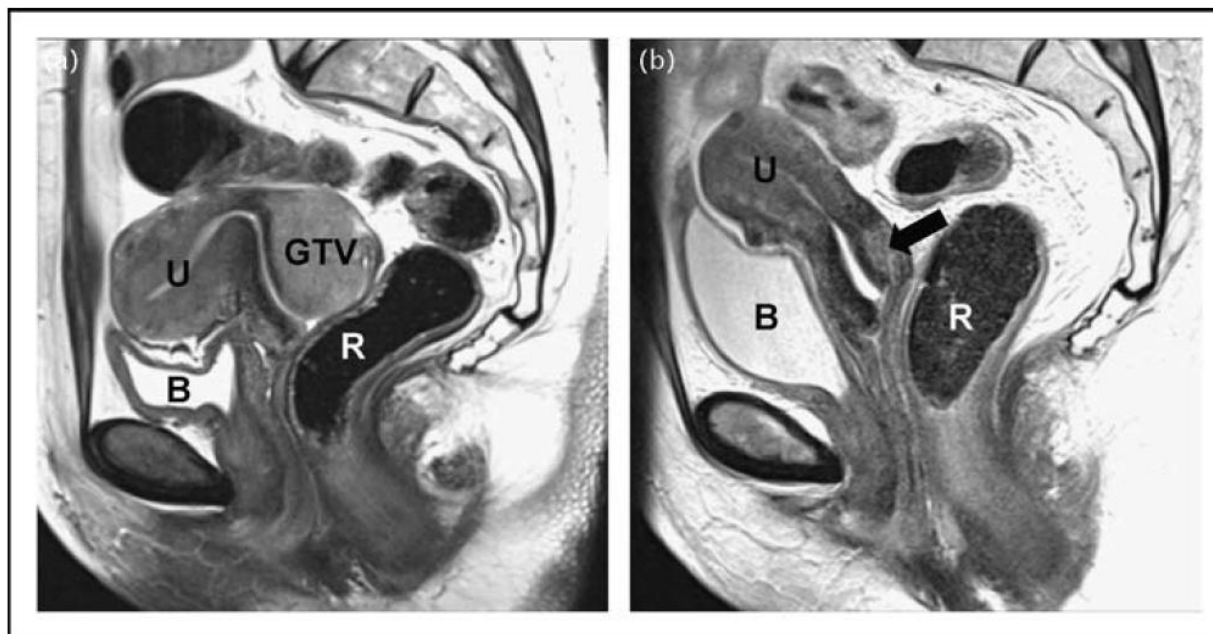
PET+IMRT vs RT 2/3D

- 135 pts PET+IMRT (après 2005)
- 317 pts RT-2 ou 3D



Haute précision: Nouveaux problèmes! Les mouvements des organes

Figure 2 Sagittal T2-weighted MR images at diagnosis (a) and at the end of EBRT (b) illustrating tumour regression and movement of the uterus and normal organs



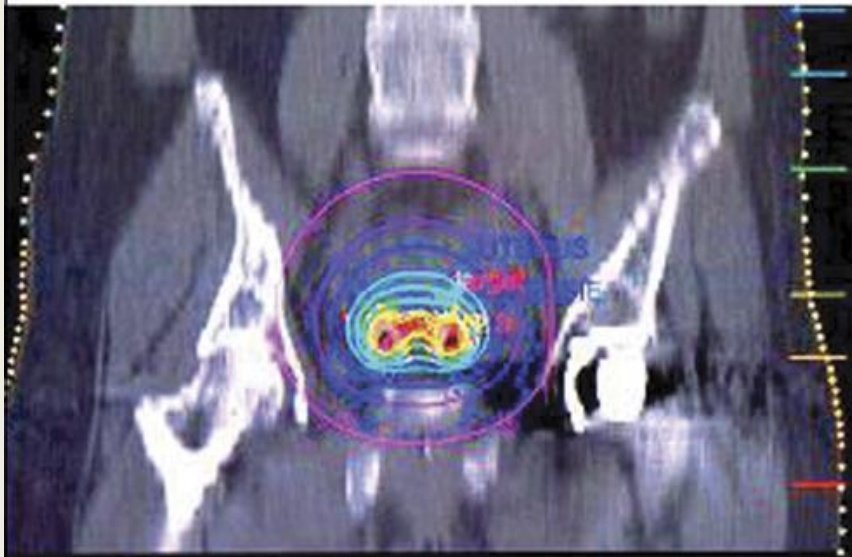
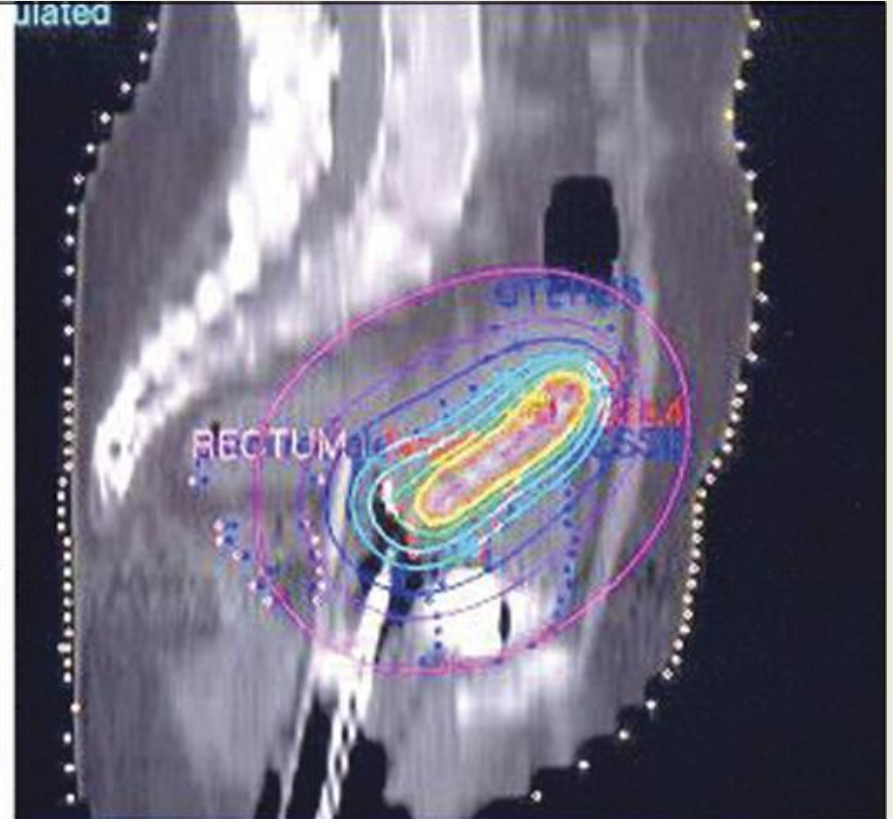
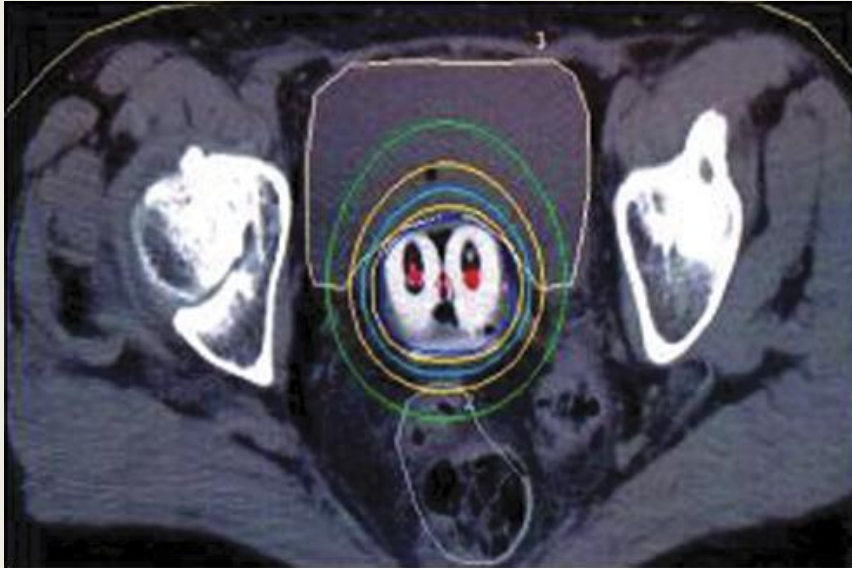
B, bladder; GTV, gross tumour volume; R, rectum; U, uterine fundus. The arrow points to the residual tumour volume at the end of EBRT.

Adaptative Radiotherapy

Curiothérapie: OBLIGATOIRE

- ✓ Toujours indiquée +++ quelque soit le stade
- ✓ Réalisée dans les 7-14 jours suivant la RTE
- ✓ Permet de délivrer des doses élevées au col utérin en préservant au maximum les tissus sains (rectum - vessie)
- ✓ Application sous AG le plus souvent

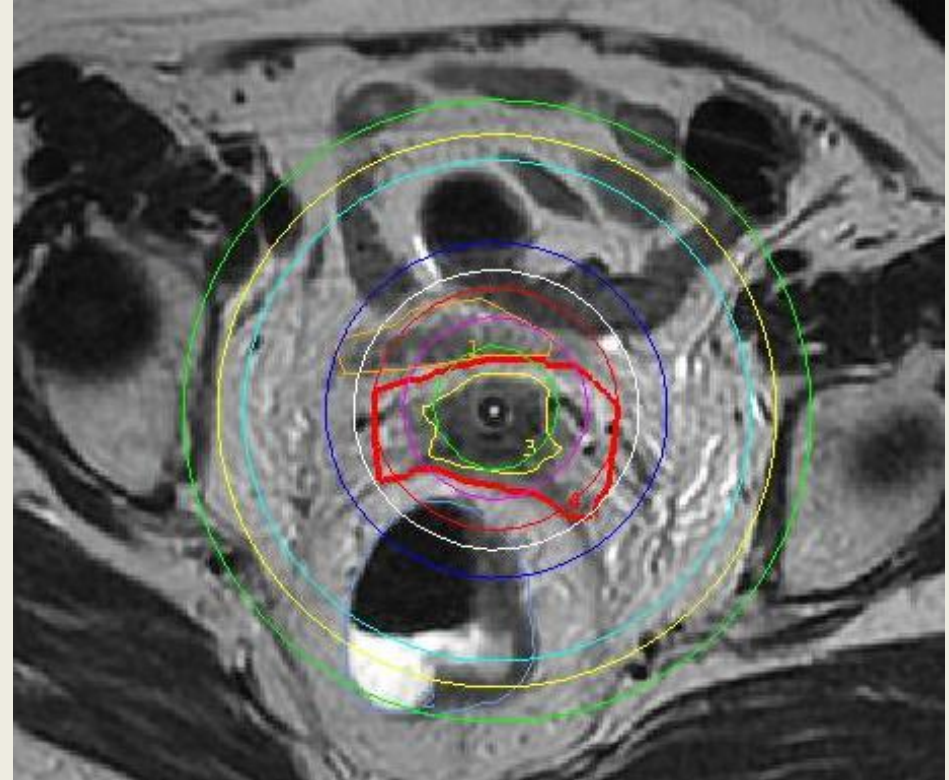
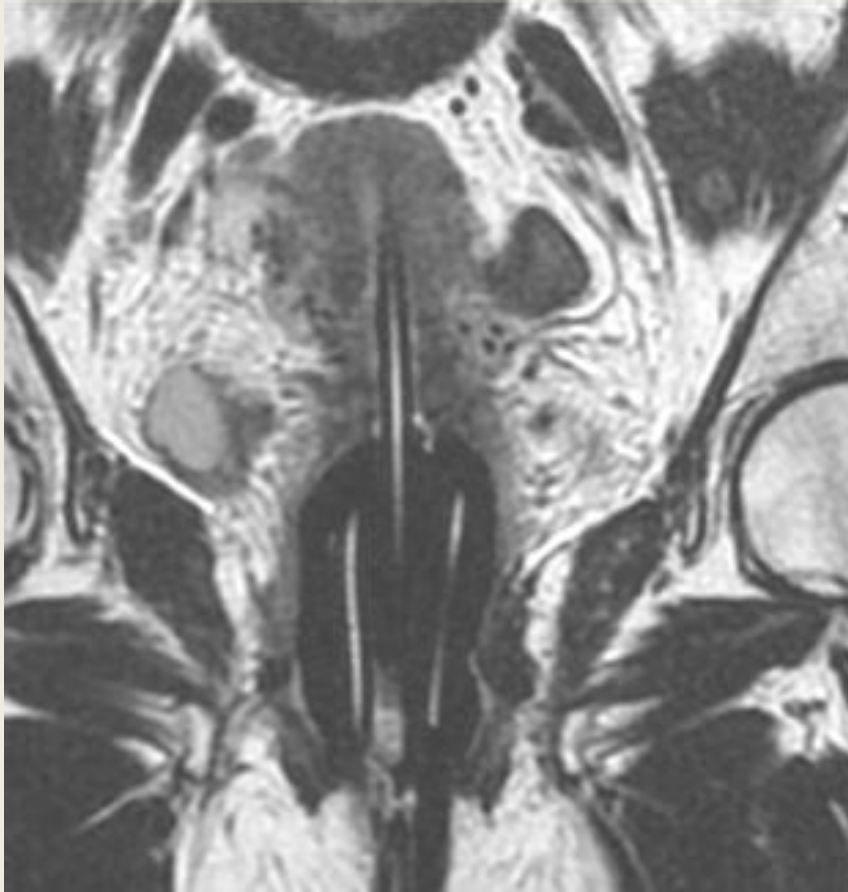
Curiethérapie ++++



Curiethérapie utero-vaginale: les progrès

- **Curiethérapie guidée par l'IRM**
 - IRM avec le dispositif en place
 - Meilleure définition des volumes-cibles
 - le volume traité correspond au reliquat tumoral
- **Optimisation de la répartition de la dose:**
 - Utilisation des projecteurs de source PDR ou HDR

Curiothérapie guidée par l'IRM



Diapo: Christine Haie-Meder

GEC-ESTRO recommandations

Contrôle local:

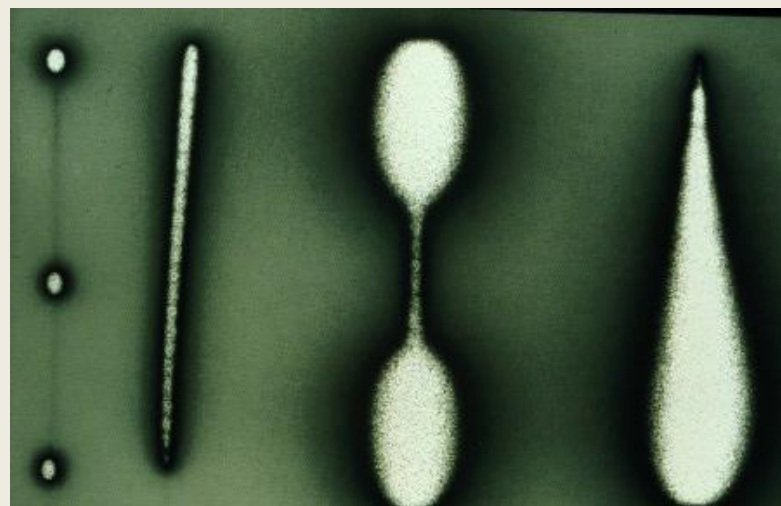
- T 2-5 cm: 96%
- T > 5 cm: 90%

Projecteurs de sources

- Source ponctiforme se déplaçant dans l'applicateur
 - HDR – High dose rate => séances d'irradiation
 - PDR – Pulse dose rate => mimique le bas débit de dose classique

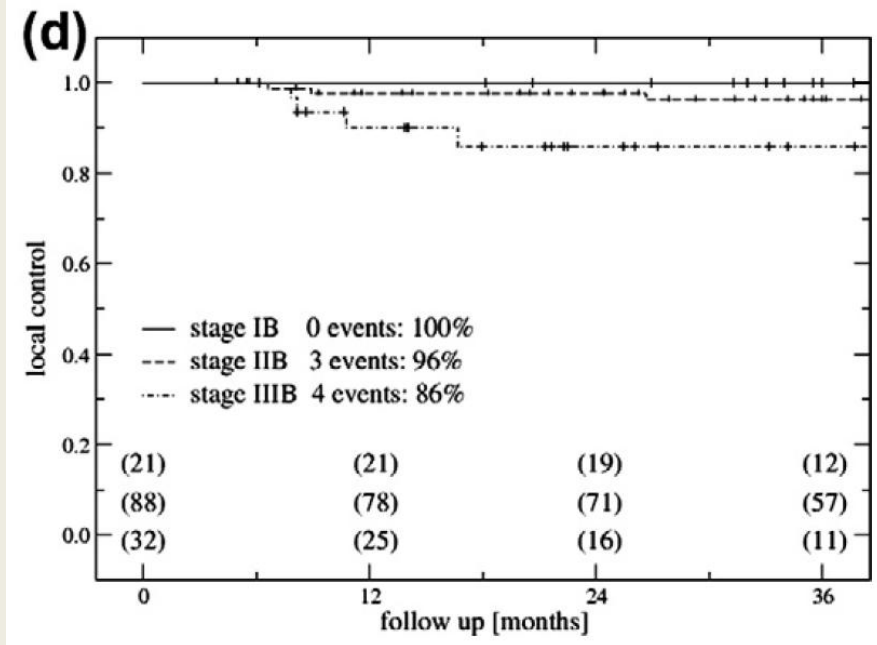
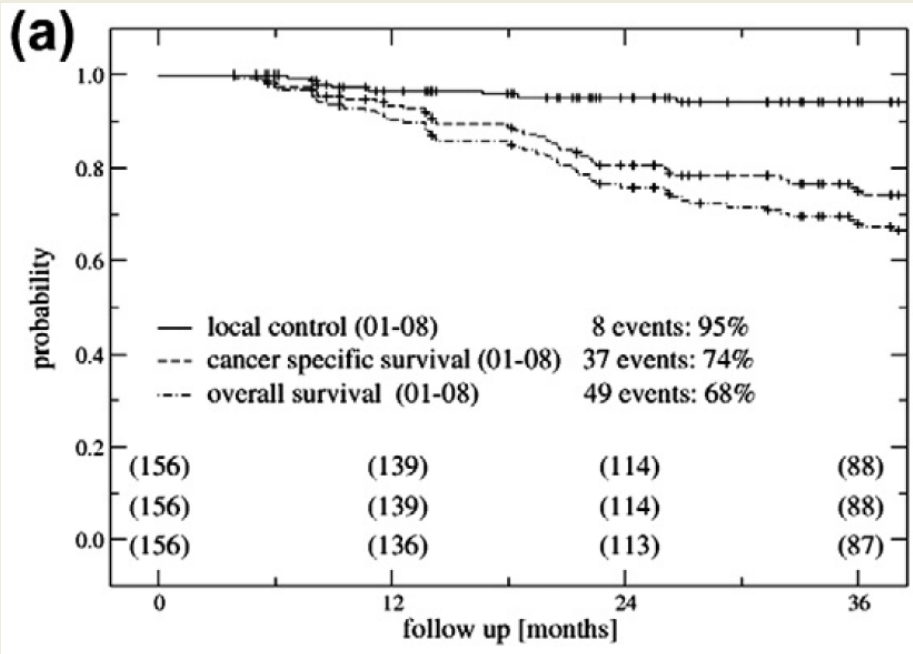


Optimisation du volume traité en fonction du temps d'arrêt de la source



Résultats: Radiothérapie « High Tech »

Expérience viennoise



Résultats: Radiothérapie « High Tech »

Late adverse effects (LENT SOMA) after radiotherapy ± chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy in 156 patients (absolute numbers).

Late adverse effects	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Vagina	23	84	44	2	1
Bladder	121	20	12	3	0
Rectum	137	8	6	2	3
Bowel/Sigmoid	152	2	2	0	0
Total		114	64	7	4
without vagina		30	20	5	3

Conclusion

Comment diminuer la toxicité
des irradiations pelviennes ?

Cancer de l'endomètre:

Adaptation des volumes-cibles

Cancer du col utérin:

Améliorer la technique