

INTERVIEW

PR CYRUS CHARGARI
FOCUS SUR
LA CURIETHÉRAPIE

ESSAI

ÉTUDE ATEZOLACC

FORMATION

PROJET EMBRACE

Numéro 01 - Mars 2022



Dossier Spécial

LA CURIETHÉRAPIE DE LA PROSTATE

Les différentes techniques
L'expérience de l'Hôpital Saint Louis (APHP)



- 5** **ÉDITORIAL**
- 6** **HOMMAGE**
Hommage au Pr Alain Laugier
Hommage au Dr Monique Pernot
- 8** **L'INTERVIEW**
Interview du Pr Cyrus Chargari - Propos recueillis par Marjolaine Ung
- 11** **LE POINT DU PHYSICIEN**
Technique de curiethérapie de prostate par implant permanent de grain d'iode 125 avec live planning. Expérience de l'Hôpital Saint Louis (APHP)
Abdellah El Mouqaddem
- 18** **CAS CLINIQUE**
Dr Mario Terlizzi
- 21** **FOCUS SUR UN ESSAI EN COURS**
L'essai AtezoLACC
Dr Mario Terlizzi
- 24** **EMBRACE**
Kézako ?
Dr Manon Kissel
- 32** **PRÉSENTATION D'UNE VILLE**
Paris
Charles Lasar
- 34** **ACTUALITÉS BIBLIOGRAPHIQUES**
Newsletter SFRO – SFJRO
- 40** **LES ANNONCES DE REMPLACEMENT**

Régie publicitaire

Réseau Pro Santé

M. TABTAB Kamel, Directeur - 14, Rue Commines - 75003 Paris

Tél. : 01 53 09 90 05 - Email : contact@reseauprosante.fr

Web : www.reseauprosante.fr

Maquette & Mise en page

We Atipik - www.weatipik.com

ISSN : En cours d'attribution

Fabrication et impression en UE.

Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.



Pr Jean Michel HANNOUN-LEVI

Pour le Groupe Curie de la SFRO



Dr Luc OLLIVIER

Président de la SFJRO

Chers tous,

Ce nouveau numéro du SFJRO Mag est consacré à la curiethérapie, discipline qui porte le nom des époux Curie dont nous sommes les héritiers scientifiques.

Vous l'aurez compris lors des cours nationaux de mars, la curiethérapie est une discipline dont les performances thérapeutiques tant anticancéreuse que dans la préservation des tissus sains n'est à ce jour pas égalée pour les situations où elle est indiquée. Ce numéro du SFJRO Mag l'illustre avec chez la femme le cancer du col de l'utérus et chez l'homme le cancer de la prostate.

De part sa mise en place dans un environnement chirurgical contrairement à la radiothérapie externe ou peu ou pas d'intervention est nécessaire sur le patient, la question s'est posée tout simplement d'éviter la curiethérapie notamment dans les cancers du col de l'utérus. Devant cette volonté d'épargne thérapeutique, une étude a montré que les indications de curiethérapie ont diminué de 25 % entre 1988 à 2009 et malheureusement l'analyse des 7359 patientes a montré que celles qui ne bénéficient pas d'une curiethérapie avaient des taux de mort spécifique liée au cancer et de survie globale significativement inférieure¹. La forte dose délivrée à la tumeur permet un meilleur contrôle tumoral² et légitimement la question s'est posée de remplacer le complément de dose délivrée par la curiethérapie par voie non invasive comme la RCMI ou la SBRT dans les cancers du col de l'utérus. Sur 7654 la survie globale et la

survie ajustée sur l'âge le Charlson et la chimiothérapie étaient également significativement inférieur dans le groupe SBRT ou RCMI (HR=1.86 (p<0.01))³. Ainsi et fort heureusement en France, le nombre de patients bénéficiant de curiethérapie a augmenté depuis 2013 et nous traiterons de curiethérapie de cancers du col de l'utérus dans ce numéro.

Dans les cancers masculins ça sera la curiethérapie prostatique par implants permanents. Si cette modalité de traitement était un standard à proposer au malade pour les cancers localisés de faible risque au même titre que la chirurgie ou la radiothérapie externe, la volonté d'épargne thérapeutique fait que les indications se décalent progressivement vers les plus hauts risques⁴. Le boost en curiethérapie associé à l'hormonothérapie permet une meilleure survie spécifique et globale à 7 ans ainsi qu'un retard de l'apparition des métastases⁵. Ainsi la curiethérapie par implant permanent ou de haut débit de dose par implant temporaires a sa place pour chaque cancer de prostate localisé non opéré, réalisée seule pour les bas risques ou risques intermédiaires favorables, et comme boost pour les risques intermédiaires défavorables ou élevés.

Vous l'aurez compris compte tenu des bénéfices pour les patients ce savoir faire est à transmettre et à entretenir auprès de l'avenir de la radiothérapie que vous représentez.

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 Sep 1;87(1):111-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033. Epub 2013 Jul 9. PMID: 23849695.
2. 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 Jul 30;32(5):1275-88. doi: 10.1016/0360-3016(95)00220-S. PMID: 7635767.
3. 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 Dec 1;90(5):1083-90. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.017. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25216857.

4. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 20;36(12):1192-1198. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9134. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29489433.
5. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, Shaikh T, Tran PT, Sandler KA, Stock RG, Merrick GS, Demanes DJ, Spratt DE, Abu-Isa EI, Wedde TB, Lilleby W, Krauss DJ, Shaw GK, Alam R, Reddy CA, Stephenson AJ, Klein EA, Song DY, Tosoian JJ, Hegde JV, Yoo SM, Fiano R, D'Amico AV, Nickols NG, Aronson WJ, Sadeghi A, Greco S, Deville C, McNutt T, DeWeese TL, Reiter RE, Said JW, Steinberg ML, Horwitz EM, Kupelian PA, King CR. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA.* 2018 Mar 6;319(9):896-905. doi: 10.1001/jama.2018.0587. PMID: 29509865; PMCID: PMC5885899.

Hommage

Hommage au Pr Alain LAUGIER (1930-2020)

Le Professeur Alain LAUGIER (avril 1930 – décembre 2020) nous a quitté en cette période de Noël, le 25 décembre 2020. L'on dit qu'il était né un premier avril, ce qui était déjà un clin d'œil de sa part...

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris puis Chef de Clinique-Assistant, il a embrassé l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en avril 1966, date à laquelle il fût nommé Professeur Agrégé à l'hôpital Necker avant de rejoindre l'hôpital Tenon en 1966. Il y est alors l'adjoint du Dr Charles Proux, avant de devenir chef de service de radiothérapie au 1^{er} novembre 1974. Il y fut ensuite nommé Professeur des Universités Praticien Hospitalier le 1^{er} janvier 1985 et enfin professeur de classe exceptionnelle en 1997.

À l'époque, son immense service déployé sur les 8 étages du pavillon Proust, est rapidement devenu une école de réputation internationale, proposant de belles formations et collaborations à de nombreux collègues venus de France, d'Europe et de l'étranger en particulier des pays asiatiques, des pays du Maghreb mais aussi d'Afrique subsaharienne. Une renommée mondiale ! Partout où l'on allait, on ne pouvait pas ne pas parler de lui !

Le Professeur Alain LAUGIER restera l'homme qui a bouté « les cobalts hors de France » pour participer au développement d'un très important parc d'accélérateurs linéaires et ce grâce à une collaboration extrêmement active menée à l'époque avec la CGR Mev, entreprise au sein de laquelle il était conseiller. Il a ainsi fait de notre pays un leader en ce domaine. Au sein de notre CME, il fût le référent pour le développement de la cancérologie à l'APHP et au-delà. Il a largement contribué à la création de la Société Française d'Onco-Radiothérapie.

Sensibles aux nombreuses difficultés rencontrées par les patients, il a créé en 1984 une association d'anciens malades du Centre : l'Association des Amis du Centre de Tenon, qui continue à collecter des fonds et plus que jamais à améliorer l'environnement hospitalier au sein du pavillon Proust, pour le plus grand bien des malades et des équipes soignantes.

Le Professeur Alain LAUGIER s'est encadré au cours de sa carrière de 2 adjoints, les professeurs Michel SCHLIENGER, radiothérapeute et Victor IZRAEL, ancien hématologue devenu oncologue médical. Le Professeur Alain LAUGIER a scindé son service en trois en 1987 permettant ainsi à ses deux proches collaborateurs d'accéder à la chefferie de service. Geste unique amenant à la création du service d'oncologie médicale !

Les médecins qui ont connu le Professeur LAUGIER garderont de lui le souvenir d'un très grand Patron, doté d'une vision de l'avenir extrêmement prononcée et affûtée, informatisant avant l'heure, dès 1985, le service tout entier dans ses différentes composantes, créant les premiers staffs précurseurs des RCP et d'une capacité de travail sans égale.

Sa force de caractère, sa grande intelligence, son humour parfois un peu mordant, sa prestance, sa prévenance à l'égard de ses plus jeunes étudiants et collaborateurs, sa fidélité à la Maison AP-HP, son éloquence (qui lui permettait de dérouler l'histoire de la cancérologie en alexandrin sur un fond de présentation des grands timbres de l'Histoire - grandioses conférences !) lui permettait d'assumer ses fonctions dans un monde en pleine mutation. Tous ceux qui l'ont côtoyé garderont de lui le souvenir d'un immense Patron.



Hommage au Dr Monique PERNOT (1928-2021)

Nous avons appris avec beaucoup d'émotion et de peine la disparition, le 13 décembre dernier, de Monique Pernot, décédée à l'âge de 93 ans.

Monique Pernot débute ses études de médecine à Nancy puis poursuit son internat en radio-oncologie à l'Institut régional du cancer. Elle se spécialise par la suite en curiethérapie en débutant son activité médicale avec des aiguilles de Radium dans les traitements interstitiels et endocavitaires. En 1959, elle obtient le statut d'assistante en oncologie-radiothérapie puis s'emploie au développement de radio-isotopes modernes, avec l'école de curiethérapie de Paris, développée par Daniel Chassagne et Bernard Pierquin. Elle est ensuite invitée par ce dernier à rejoindre le Groupe Européen de Curiethérapie en 1972 à Genève.

Très intéressée par les techniques de curiethérapie interstitielle, elle explore les nouvelles possibilités offertes par les sources d'Iridium. Elle développe ainsi de nouvelles techniques d'implantation pour améliorer le contrôle local pour les tumeurs de la tête et du cou, mais aussi en gynécologie dans les carcinomes endo-utérins. Le Dr Pernot a également participé à plusieurs études multi-institutionnelles du groupe GEC. Ce qui l'amène en tant que secrétaire de ce groupe à l'accueillir à Nancy à de nombreuses occasions.

Monique Pernot a publié plus de 30 articles scientifiques internationaux en tant que première auteure, plusieurs chapitres de livres et plus de 100 résumés. Compétente et pédagogue hors pair, elle a su donner le goût de l'apprentissage à toute une génération de spécialistes du monde entier et nous laisse un héritage inestimable.

En 1993, elle se retire de la pratique clinique, mais continue ses activités de recherche, et d'enseignement.

Monique Pernot est nommée Chevalier de l'Ordre National du Mérite en 1998, et Chevalier de la Légion d'honneur en 2009, et reçoit la médaille de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) en 2001.

Elle reçoit en 2008, lors de la réunion internationale de Boston, la Médaille d'or Marie Curie, le prix le plus prestigieux décerné par le GEC-ESTRO/ABS/ALATRO.

Si le Professeur Bernard Pierquin la décrit comme la papesse de la curiethérapie, Monique Pernot a toujours travaillé en gardant une modestie et un sens élevé de l'humanité, toujours proche de ses patients. Visionnaire et pionnière, elle a ouvert de nouvelles perspectives pour le traitement du cancer, en collaborant avec les autres spécialités. Elle est profondément regrettée par tous ceux qui ont eu la chance de l'avoir connue.

Généreuse, fidèle et engagée, Monique était une personne pour qui sa famille, ses amis et ses patients avaient une place très importante dans sa vie, elle était une mère, une grand-mère et une arrière-grand-mère dont tous se souviendront longtemps.



L'INTERVIEW
L'INTERVIEW
L'INTERVIEW
L'INTERVIEW

Interview du Pr Cyrus CHARGARI



Chef de service de Curiethérapie de l'Institut Gustave Roussy

Contact : cyrus.chargari@gustaveroussy.fr

Propos recueillis par



Marjolaine UNG

Interne, Paris

Bio

J'ai fait mon internat à Paris puis ai pris un poste d'assistant en radiothérapie en novembre 2020 à l'Institut Gustave Roussy.

Contact : marjolaine.ung@gustaveroussy.fr

Aucun lien d'intérêt

Pouvez-vous nous résumer votre parcours professionnel, qui vous a conduit à devenir chef du service de curiethérapie de l'Institut Gustave Roussy ?

Mon parcours de curiethérapeute n'est pas très classique... J'ai débuté mes études de médecine en 1998, comme Elève Officier Médecin du Service de Santé des Armées. Après avoir passé l'Examen Classant National (2005), j'ai commencé mon internat en oncologie radiothérapie à l'Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce. Puis, j'ai eu alors l'occasion de découvrir la curiethérapie comme interne dans le service du Dr Christine Haie-Meder, à Gustave Roussy. Ce semestre a éveillé en moi un intérêt qui depuis ne m'a pas quitté. J'ai soutenu ma thèse en

2009 (sur la curiethérapie 3D des cancers du col utérin). En 2015, après 6 ans en poste au Val-de-Grâce, j'ai poursuivi mon activité clinique au sein du département de radiothérapie de Gustave Roussy dirigé par le Pr Eric Deutsch. J'ai été nommé sur concours Professeur Agrégé de médecine en 2016, puis j'ai eu le privilège de succéder au Dr Haie-Meder comme chef du service de curiethérapie en 2017.

Pourquoi avez-vous choisi de vous sur-spécialiser en curiethérapie ?

Je ne crois pas que la curiethérapie doive être considérée comme une « sur-spécialisation », car cela sous-entendrait qu'elle ne devrait être réalisée que dans des centres hautement spécialisés. Cet a priori, assez largement répandu, a pu contri-

buer à limiter la diffusion de la curiethérapie en dehors des grands centres académiques. Ce qui est dommage compte tenu de la plus-value que représente la technique dans la prise en charge des patients. En effet, il existe plusieurs modalités de curiethérapie, avec différents degrés de complexité. Une curiethérapie du fond vaginal est assez simple à mettre en œuvre et rend

cependant de grands services aux patients. A l'opposé, une curiethérapie interstitielle gynécologique complexe, ORL ou pédiatrique nécessite à l'évidence une expertise spécifique et un environnement médico-chirurgical adapté. Je pense que la curiethérapie fait partie des outils modernes de l'oncologie radiothérapie, au même titre que la radiothérapie stéréotaxique. Elle reste au demeurant la meilleure technique d'irradiation moderne. Mais il est tout à fait vrai qu'elle nécessite une période d'accompagnement progressif, d'autant que ses applications sont multiples (gynécologie, urologie, ORL, pédiatrie, sarcomes, tumeurs digestives...). Il est indispensable de conserver une ouverture sur les autres modalités de radiothérapie et d'avoir une bonne connaissance de l'oncologie en général, puisque la curiethérapie s'intègre généralement dans un contexte de prise en charge multimodale. Elle ne doit donc pas être vue comme compétitive des autres techniques de radiothérapie, mais plutôt comme complémentaire. Elle donne chaque jour l'occasion de se remettre en question et de progresser (un peu comme en chirurgie), et l'exercice de la curiethérapie nous confronte à des situations variées et des décisions thérapeutiques parfois difficiles. Elle nous offre également de grandes satisfactions au quotidien de par ce qu'elle apporte aux patientes et aux patients.

Quel avenir prédiriez-vous pour la curiethérapie en France ? et dans le monde ?

Nous avons vu dans le monde une diminution de l'utilisation de la curiethérapie, qui s'est malheureusement traduite par une perte de chances pour les patientes traitées pour un cancer du col utérin. Il faut donc clairement lutter contre cette tendance. En France, de nombreux efforts sont faits depuis des années, en particulier

Nous avons vu dans le monde une diminution de l'utilisation de la curiethérapie, qui s'est malheureusement traduite par une perte de chances pour les patientes traitées pour un cancer du col utérin. Il faut donc clairement lutter contre cette tendance.

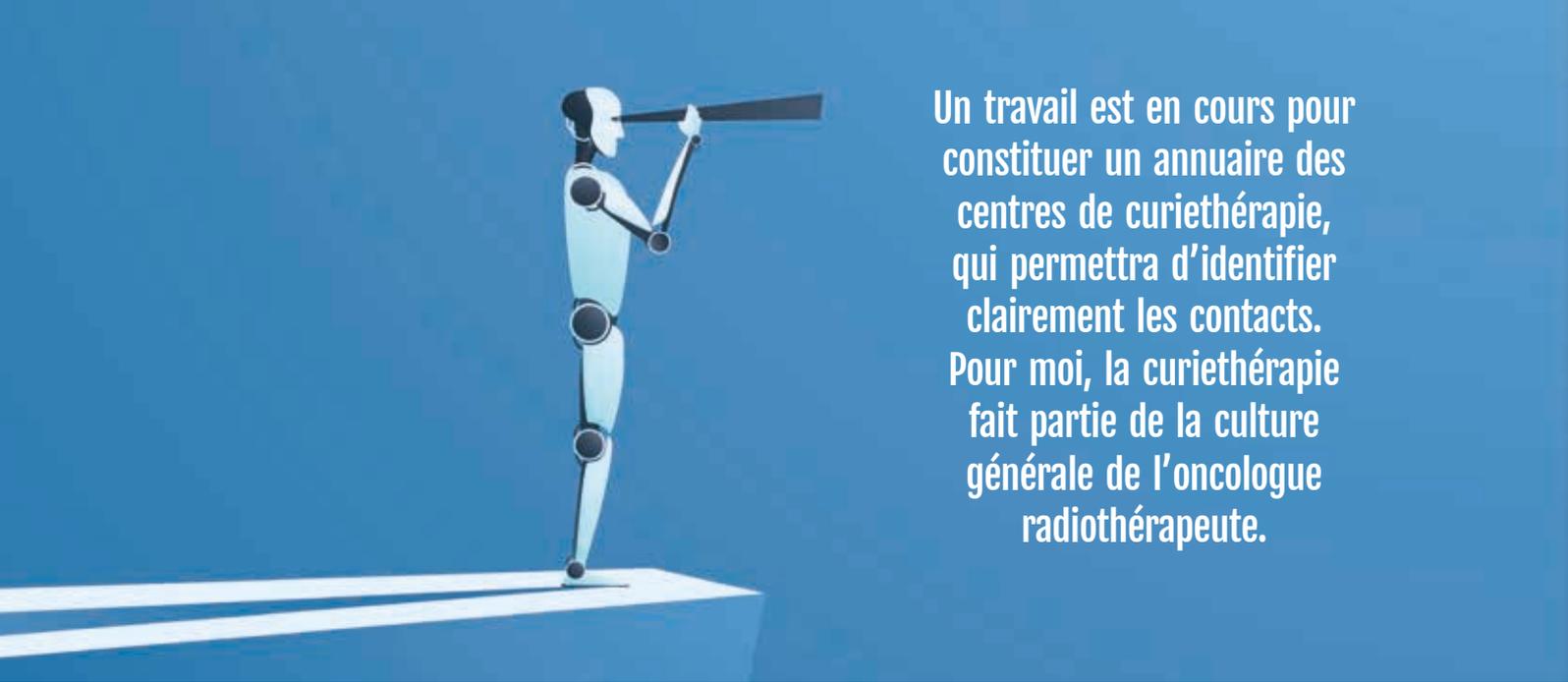
par le Groupe de Curiothérapie de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), pour promouvoir la formation en curiethérapie. Je suis optimiste quand je vois le succès qu'ont les enseignements du Diplôme Universitaire que nous avons créé il y a 3 ans, ainsi que la motivation des internes à passer dans les différents services de curiethérapie pour se former aux techniques

dites complexes (ex : curiethérapie ORL). Le fait qu'un numéro de SFJRO Mag soit consacré à la curiethérapie ne pouvait donc que me faire grand plaisir. Cependant, je suis davantage inquiet quand je vois la difficulté à valoriser la technique à son juste niveau, c'est-à-dire celui d'un bénéfice rendu majeur pour les patients. Seule une valorisation plus juste permettra de poursuivre les innovations en cu-

riethérapie (guidage par l'imagerie, intégration de la biologie) et à maintenir une offre de soins pour toutes et tous. C'est également le positionnement clair de la SFRO. Dans les cancers du col utérin, comme dans de très nombreuses autres indications (lèvres, faces internes de joue, tumeurs nasales, verges, vagin...) la curiethérapie demeure incontournable.

Quels sont vos domaines de recherches actuels ?

Ma recherche clinique est principalement consacrée aux tumeurs gynécologiques. Je coordonne actuellement plusieurs études prospectives sur les cancers du col utérin localement évolués (ex : AtezoLACC : étude de phase II randomisée multicentrique d'immunothérapie, Nanocol : étude de phase I testant les injections de nanoparticules à visée théranostique) ou les cancers de l'endomètre (PORTEC 4). Cette recherche s'intègre dans des groupes collaboratifs nationaux et internationaux et a mené à la rédaction de plusieurs recommandations internationales en partenariat avec l'ESTRO, l'ESGO, l'ASTRO. Nous travaillons avec nos collègues et amis européens sur les cancers du col utérin et les tumeurs primitives du vagin, en particulier pour essayer de mieux comprendre les objectifs dosimétriques et prévenir la morbidité des traitements (ex : étude EMBRACE II, EMBRAVE). Avec l'équipe du Pr Eric Deutsch,



Un travail est en cours pour constituer un annuaire des centres de curiethérapie, qui permettra d'identifier clairement les contacts. Pour moi, la curiethérapie fait partie de la culture générale de l'oncologue radiothérapeute.

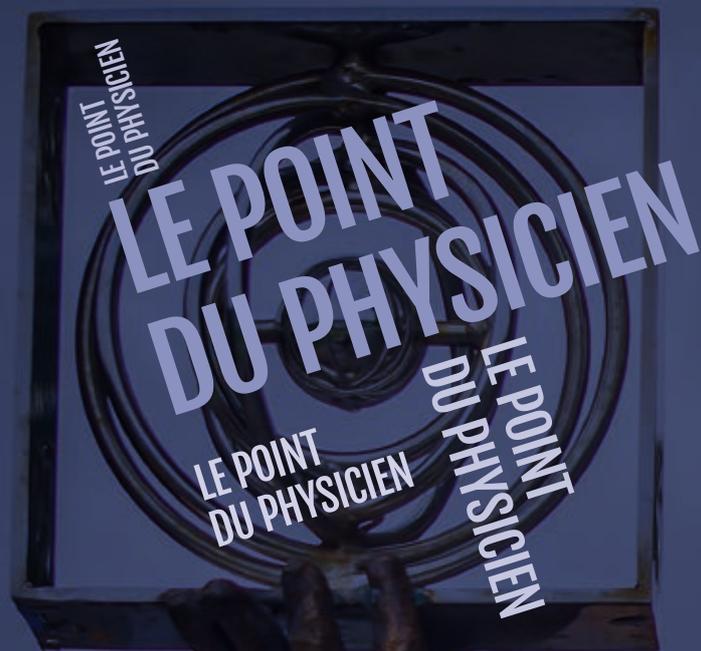
nous étudions l'intérêt d'approches radiomiques, à la recherche d'outils prédictifs/pronostiques applicables aux cancers gynécologiques et à la curiethérapie. Dans le service, j'ai également le plaisir de pouvoir encadrer au quotidien de nombreux jeunes internes, dans leur travaux de thèse ou mémoires de DES, et de les accompagner dans le processus de publication de leurs premiers travaux dans des revues internationales sur les différents sujets de la curiethérapie. Ces études ont pour but de mieux identifier les paramètres de l'effet différentiel en radiothérapie gynécologique et curiethérapie (relations dose/volumes pour le contrôle local ou la probabilité de complication).

En parallèle, je co-dirige actuellement le Département EBR (Effets Biologiques des Rayonnements) de l'Institut de Recherche Biomédicales des Armées (IRBA), où sont étudiés les mécanismes physiopathologiques de réponse aux ionisants des tissus sains. J'ai le plaisir d'y encadrer des étudiants et thésards sur des projets de recherche sur les mécanismes radiobiologiques de la toxicité de l'irradiation et les possibilités de pharmacomodulation.

Quels sont vos conseils pour des futurs internes qui voudraient se former en curiethérapie ?

Je ne peux que les encourager et les inviter à se mettre en contact avec moi ou avec tout autre collègue du Groupe de Curie-thérapie de la SFRO. Un travail est en cours pour constituer un an-

nuaire des centres de curiethérapie, qui permettra d'identifier clairement les contacts. Pour moi, la curiethérapie fait partie de la culture générale de l'oncologue radiothérapeute. Plusieurs enseignements existent, sous des formats académiques et/ou pratiques (DU de curiethérapie, DIU de haute technicité, ateliers de curiethérapie de Paris, Nice, Nancy, cours de la SFJRO, cours du GEC-ESTRO...). Ces enseignements leur apporteront beaucoup, dans la connaissance des indications et des outils à disposition. Ils auront l'occasion d'y rencontrer des enseignants qui auront à cœur de leur présenter la spécialité. L'enseignement théorique me semble indissociable d'une formation au lit du malade, en salle de consultation, et bien sûr au bloc opératoire et en salle de dosimétrie. C'est notre rôle que de faire grandir l'intérêt des internes pour la curiethérapie, en leur donnant la possibilité de participer sous contrôle à tous les actes de curiethérapie, y compris les implantations dites complexes. Je crois que l'approche de la formation en curiethérapie repose, comme pour la chirurgie, sur le compagnonnage. Et je conclurai par ces mots : « *Le véritable enseignement n'est point de te parler mais de te conduire.* » (Antoine de Saint Exupéry).



Technique de curiethérapie de prostate par implant permanent de grain d'iode 125 avec live planning

Expérience de l'Hôpital Saint Louis (APHP)



EL MOUQADDEM Abdellah

Physicien médical
Chef de Projet

Relecture : MICHAUD Sophie - Physicienne Médicale

Correspondance

Hôpital Saint-Louis
Service de Radiothérapie
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
abdellah.elmouqaddem@aphp.fr

Aucun lien d'intérêt

La curiethérapie de prostate consiste à implanter de manière permanente ou temporaire des sources radioactives au sein de la prostate. Il s'agit là d'une des techniques de radiothérapie les plus conformationnelles et localisées qui soient. En effet, directement implantées dans la zone tumorale, les sources radioactives délivrent une très forte dose au contact. Elles contribuent ainsi à détruire les cellules cancéreuses de la prostate tout en présentant une décroissance rapide de la dose au fur et à mesure que l'on s'en éloigne. On pourra utiliser alors ce phénomène pour limiter les effets indésirables sur organes à risque avoisinants tels que le rectum, la vessie ou l'urètre, en optimisant l'implantation et la dosimétrie.

La place de la Curiethérapie dans la prise en charge des Cancers de Prostates

La curiethérapie exclusive est un traitement standard des cancers de prostate de bas risque selon la classification NCCN (T1c-T2a; PSA < 10ng/mL et score de Gleason ≤ 6/ISUP 1). Aujourd'hui grâce à un recul important, les indications de la curiethérapie exclusive se sont élargies. En effet, certains patients du groupe intermédiaire favorable de la classification NCCN (1 facteur de risque (T2b/T2c, ISUP 2 ou 3 et PSA 10 à 20) + ISUP 1 ou 2 + < 50% des biopsies positives) ayant une faible charge tumorale et une agressivité modérée peuvent être traités par curiethérapie exclusive.

Pour les cancers de risque intermédiaire à haut risque, l'association de la radiothérapie externe avec la curiethérapie est une option thérapeutique de plus en plus proposée, soit, la plupart du temps, sur la totalité de la glande prostatique, soit, plus rarement sur une zone partielle.

La curiethérapie va permettre de délivrer un niveau de dose plus élevé dans la prostate que celle que l'on pourrait atteindre avec une radiothérapie externe seule. Les études actuelles sont en faveur d'une amélioration de la probabilité de survie sans récurrence clinique et biochimique lorsque le complément de dose est délivré avec une curiethérapie plutôt qu'avec la radiothérapie externe.

En plus du stade de la tumeur, le patient ne doit présenter aucune contre-indication à une anesthésie et le volume prostatique ne doit pas dépasser selon les centres 50 à 60 cm³. En effet, pour les volumes au-delà de 50 cm³, des difficultés per-opératoires peuvent apparaître et le taux de complications postopératoires augmente.

Les différentes techniques de Curiethérapie de Prostate

Il existe deux techniques de curiethérapie :

- * La technique par implants temporaires, réalisée le plus souvent à l'aide d'un projecteur de source d'iridium 192, présentant une très forte activité. On parle de technique à haut débit de dose. Dans ce cas, une fois l'irradiation réalisée, plus aucune source radioactive ne reste dans la prostate. Cette technique ne sera pas abordée ici.
- * La technique par implants permanents de grains d'iode 125. Dans ce cas, les grains radioactifs restent définitivement implantés dans la prostate. On la sous-divise en deux modalités :
 - ▶ La modalité de curiethérapie avec « pré-planning » ;
 - ▶ La modalité de curiethérapie avec « live-planning ».

Lors de la mise en œuvre d'une curiethérapie avec « pré-planning », le physicien réalise une planification dosimétrique plusieurs jours avant l'implantation sur des images échographiques préopératoires spécifiques, qui doivent être acquises dans des conditions similaires à celles de l'implantation. Cela permet de définir le nombre de grains ainsi que leur emplacement et de com-

mander le juste nécessaire. Cette planification d'implantation sera alors suivie pour la mise en place des aiguilles et des grains au bloc opératoire. La difficulté de cette technique réside dans la reproductibilité du positionnement du patient pour retrouver la morphologie de la prostate obtenue pour la planification.

Pour la technique de « live planning », le nombre de grains et leur activité est commandé à partir du volume prostatique diagnostiqué et selon des estimations propres à chaque centre. La planification dosimétrique est faite en temps réel par le physicien médical au bloc opératoire, juste avant l'implantation. L'avantage de la technique en « live planning » est la souplesse de réalisation de l'implantation grâce à une réactivité immédiate face à l'anatomie de la prostate et la possibilité d'ajuster plus finement la dosimétrie lors de l'implantation.

La curiethérapie à bas débit de dose par implants permanents d'iode 125 avec dosimétrie en temps réel est la modalité la plus fréquemment utilisée. C'est celle que l'on pratique à l'hôpital Saint Louis.

L'expérience de la curiethérapie prostatique à l'hôpital Saint Louis

La source radioactive : l'iode 125

L'iode 125 est un radioélément artificiel d'une demi-vie de 59,46 jours, il a pour caractéristique de se désintégrer par capture électronique. Il s'agit d'un mode de désintégration rare, qui provoque

l'émission de neutrino, particule qui ne dépose aucune énergie dans le milieu. Suite à cette désintégration, il y a un réarrangement de l'atome qui provoque l'émission d'électrons (électrons

de conversion et électrons Auger) ainsi que des photons. Les électrons sont absorbés par la paroi en titane de l'implant, et ce sont les photons qui sont à l'origine du dépôt d'énergie dans le tissu environnant l'implant (*Image 1*).

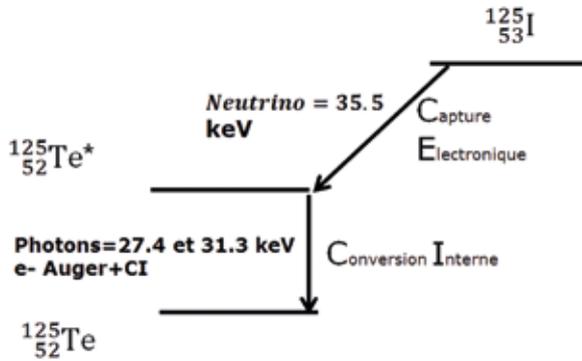


Image 1 : Schéma de désintégration de l'I125 par capture électronique

Conditionnement des sources radioactives en dispositif implantable

Ce sont des sources dites « scellées ». L'iode 125 radioactif est enfermé dans une capsule de titane. Ils peuvent également contenir un marqueur fin en or, facilitant la visibilité des grains sur de l'imagerie TDM, ce qui est très utile dans le cadre d'une évaluation dosimétrique post-implantation. Les dimensions des implants d'iode 125 peuvent légèrement différer en fonction du fabricant, nous utilisons ceux fournis par la société BEBIG et la dimension d'un grain est de 4,5 mm x 0,8 mm (*Image 2*).



Image 2 : IsoSeed® I25.S06

Les photons émis ont une énergie moyenne d'environ 30keV. Dans ce domaine d'énergie, le parcours moyens des rayons X dans un milieu équivalent à l'eau n'est que de quelques cm (*Image 3*). Cette décroissance rapide de la dose va permettre de limiter les effets indésirables sur les tissus sains avoisinants la prostate, notamment la vessie, le rectum et l'urètre, mais également de faciliter la radioprotection du personnel.

Chaque type d'implant d'iode 125 possède un modèle caractéristique de distribution anisotrope de la dose autour de lui (*Image 4*).

Le physicien doit donc lors de la mise en service de la technique (commissioning) s'assurer que le bon modèle d'implant soit paramétré dans le logiciel de dosimétrie.

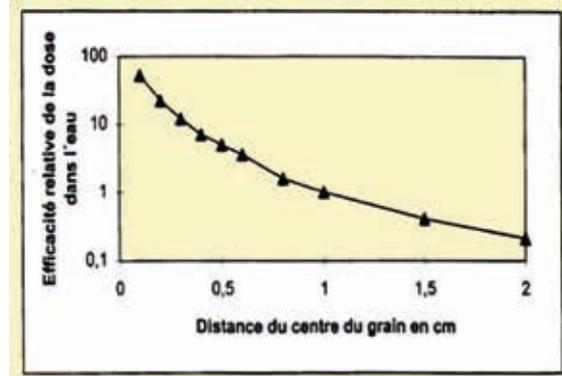
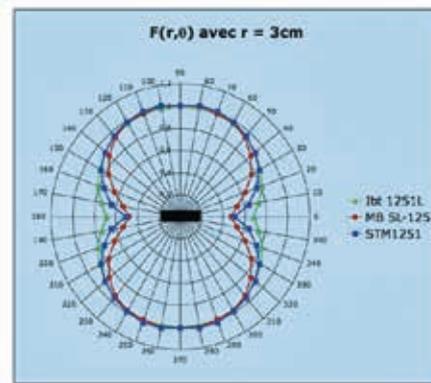


Image 3 : Décroissance de dose dans l'eau I125



AAPM TG 43

Image 4 : Distribution de dose autour du grain pour 3 modèles différents – AAPM TG43

Les implants d'iode 125 peuvent être soit « libres », soit « liés ». A l'hôpital Saint Louis nous utilisons des grains liés, ils sont montés en train grâce à un emboîtement de grains et d'espaceurs résorbables. L'ensemble est fourni déjà monté avec un espacement de 1 cm entre les grains, dans une gaine de suture tressée, elle aussi résorbable et enroulée autour d'une bobine, placée dans un fin boîtier radioprotégé appelé cassette (*Image 5*).



Image 5 : - Cassette de grains d'I125

Il suffit alors de couper la longueur contenant le nombre de grains nécessaires. Ces trains de sources liées permettent de maintenir l'espacement et l'orientation des grains d'une même aiguille, lors de leur implantation. Les grains se mettent nettement moins de travers, se maintiennent mieux dans l'axe grâce à l'accroche du fil dans les tissus et à la rigidité relative du dispositif. De plus, à moyen terme, le phénomène de migration des grains post-implantation est réduit.

L'équipe de curiethérapie prostatique

L'équipe de curiethérapie prostatique est une équipe restreinte et expérimentée, composée d'un curiethérapeute, d'un physicien médicale et d'un manipulateur en électroradiologie médicale. A noter qu'un anesthésiste et un infirmier de bloc s'ajoutent à l'effectif.

Equipement matériel

Nous utilisons le système de la société Eckert & Ziegler BEBIG. L'équipement pour l'implantation est composé d'un échographe avec une sonde endorectale biplan, d'un ordinateur permettant de réaliser la planification dosimétrique (logiciel de calcul VARISEED version 8.2. Société Varian Medical Systems), d'un stepper, d'une grille (stérile à usage unique) indexée pour l'insertion d'aiguille, de cassettes de grains d'¹²⁵I et d'une station de découpe et chargement des grains dans les aiguilles.

Le stepper est fixé en bout de table et permet de coupler la sonde échographique avec la grille d'insertion des aiguilles. Il permet également la mobilisation mécanique cranio-caudale de la sonde par pas de 5 mm. (*Image 6*).

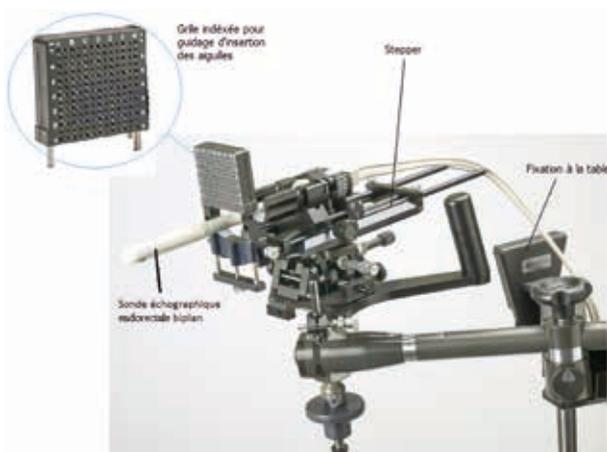


Image 6 : Stepper civco2 Société CIVCO

La grille est indexée avec des coordonnées orthonormées (chiffre verticalement et lettre horizontalement) permettant de localiser précisément la zone d'insertion de chaque aiguille planifiée par la dosimétrie (*Image 6*). Cette grille est incrustée sur les images échographiques en temps réel et modélisée dans le logiciel de calcul dosimétrique.

La station de découpe et de chargement des grains permet d'accueillir la cassette de grains d'¹²⁵I (*Image 7*), de dérouler la longueur de chaîne avec le nombre de grains désiré, de la couper et de la pousser dans une aiguille bouchée, de manière stérile et radioprotégée. Le nombre de grains désiré par aiguille est fonction de la planification dosimétrique.

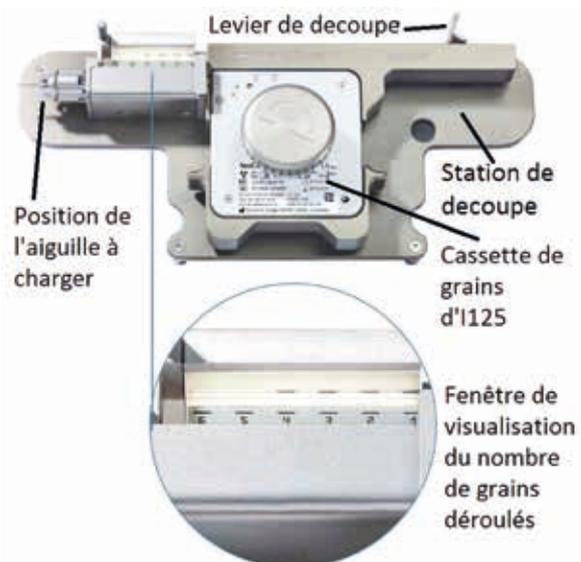


Image 7 : Station de découpe de Grains + Cassette

Déroulement de l'implantation

Cette curiethérapie est réalisée au bloc opératoire général de l'hôpital, le patient étant sous anesthésie générale ou plus rarement locale. Il est placé sur une table équipée d'étriers permettant d'être en position de lithotomie (*Image 8*).

Une fois le matériel en place, le physicien prélève un ou deux grains des cassettes afin de mesurer et vérifier la conformité de la radioactivité du jour par rapport à celle annoncée par le fournisseur des grains. On accepte un écart de +/- 7 %. Cette activité est ensuite renseignée dans le logiciel de calcul dosimétrique.

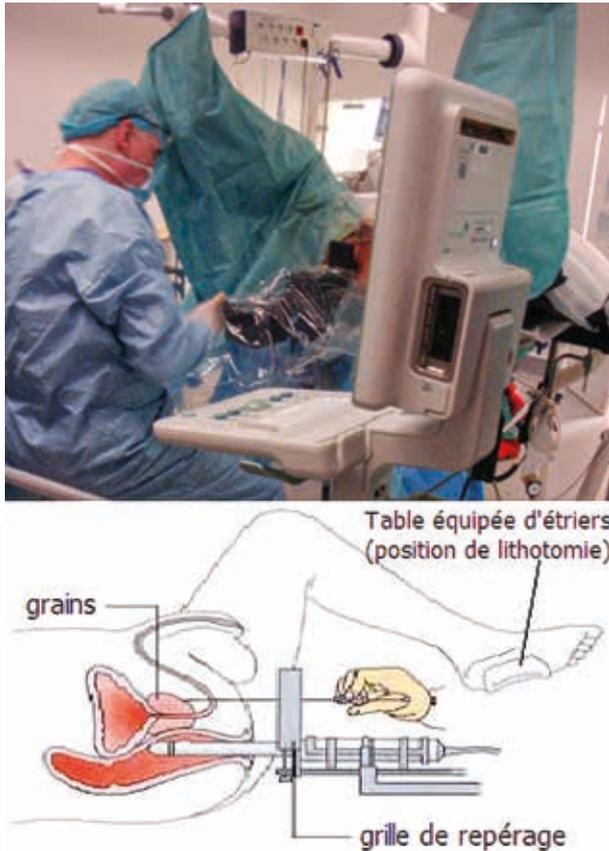
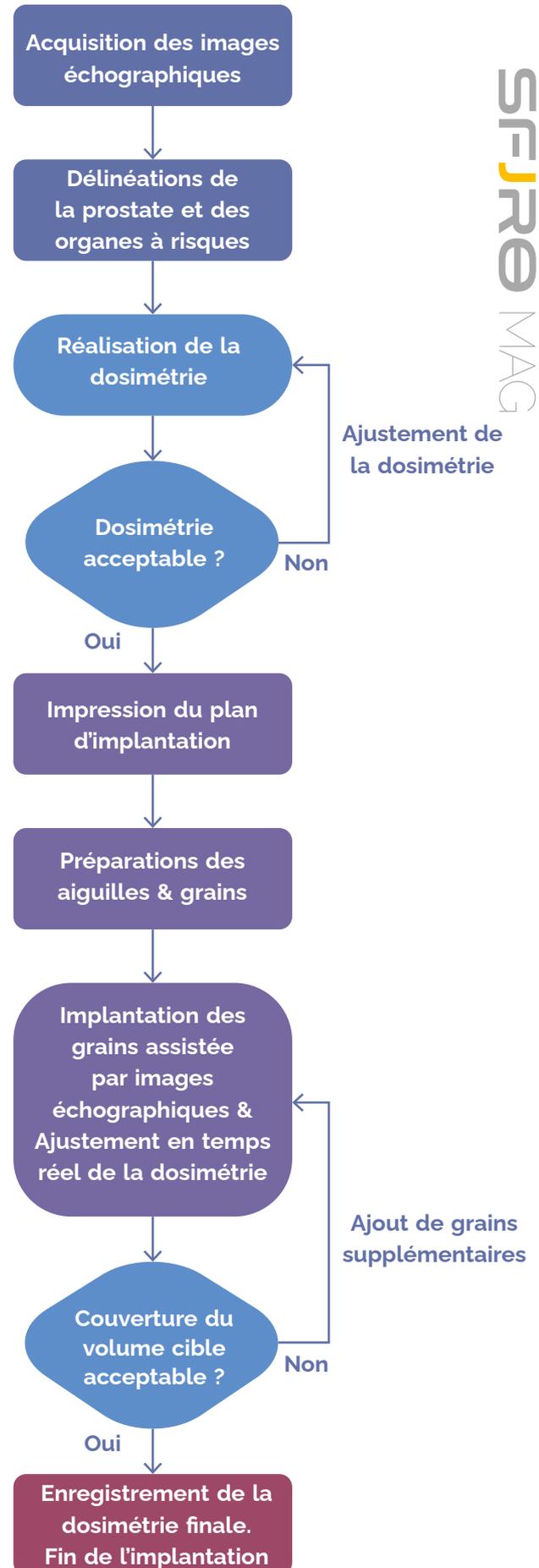


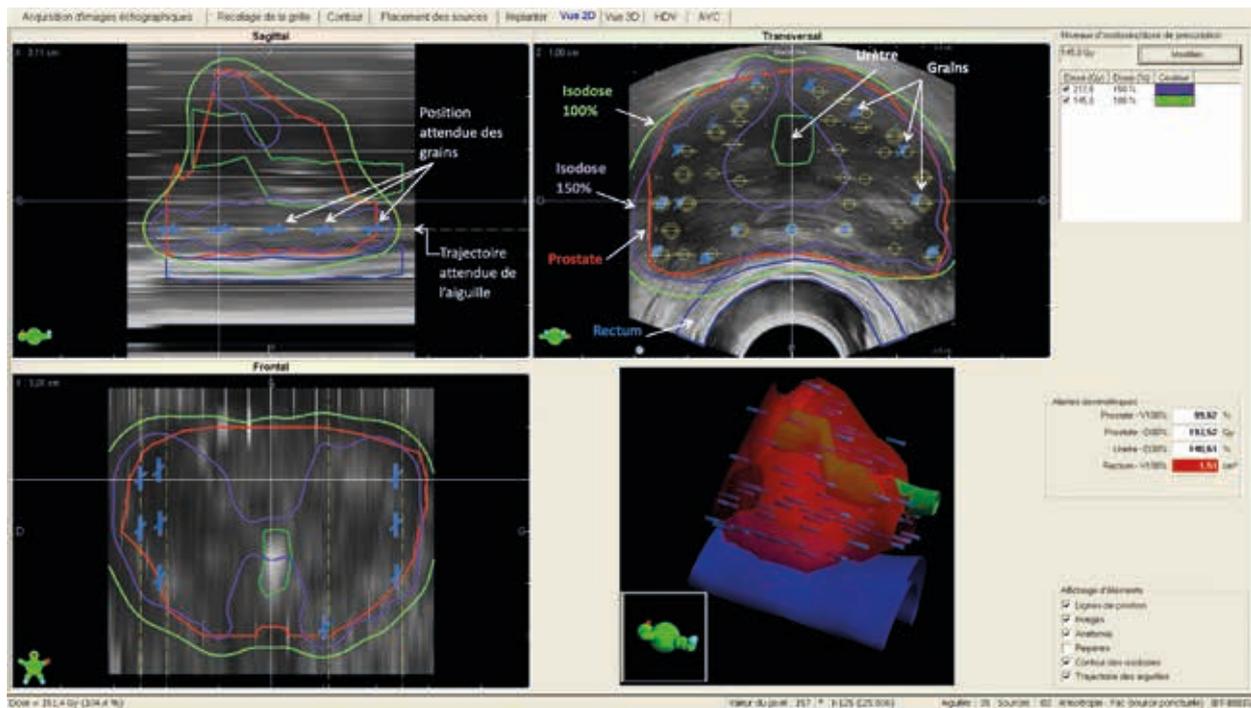
Image 8 : Position de lithotomie

La première étape consiste en l'acquisition de coupes échographiques transverses de la prostate, de la base vers l'apex, sur le logiciel de dosimétrie. Sur chaque coupe sont ensuite délinéés la prostate, la face antérieure du rectum, l'urètre et la vessie.

Le physicien réalise ensuite la dosimétrie prévisionnelle en positionnant, dans la grille superposée sur les images, des aiguilles et des grains dans la prostate en fonction de sa forme et de la disposition des organes à risque (*Image Dosimétrie curiethérapie Prostate*). L'objectif est dans le cas d'une curiethérapie exclusive de délivrer une dose d'irradiation de 145Gy dans la totalité de la glande prostatique. Un nombre de 70 à 100 grains est généralement nécessaire pour assurer une irradiation correcte de la prostate, dont 75 % en périphérie et 25 % dans la zone centrale. Ce nombre de grains dépend du volume de la prostate mais également de l'activité avec laquelle on souhaite travailler. Plus l'activité des grains est forte, moins on aura besoin de grains mais plus on devra les positionner précisément. Avec des petites prostates, il est également plus facile de travailler avec des grains de plus faible activité.



Workflow implantation Prostate



Dosimétrie curiethérapie Prostate

Dans le cas d'un complément après radiothérapie externe la dose prescrite sera de 110 Gy soit dans la totalité de la prostate, soit dans la zone à booster mais avec un fort objectif de protection des organes à risque (urètre, vessie, rectum).

Nos contraintes et objectifs dosimétriques pour une curiethérapie exclusive à 145Gy sont les suivantes : pour la prostate 99 à 100 % du volume doit recevoir au moins 100 % de la dose prescrite (DP) et la D90 % (dose reçue par 90 % de la prostate) doit être comprise entre 175 et 185Gy. Ne faisant pas de PTV autour de la prostate, nous faisons dépasser si possible de 5 mm l'isodose 100 % au-delà du volume « prostate ». 75 % du volume prostatique doit recevoir 150 % de la DP. Pour la paroi antérieure du rectum, le V100 % (volume qui reçoit 100 % de la DP) doit être inférieure à 2 cm³. Nous travaillons aussi sur la forme de l'isodose 100 % pour suivre l'arrondi du rectum si la prostate a tendance à tomber un peu de part et d'autre du rectum. Pour l'urètre, on évite autant que possible qu'elle soit couverte même partiellement par l'isodose 150 % de la DP et on tolère V150 % (le volume qui reçoit 150 % de la DP) inférieur à 20 %. Pour information les contraintes recommandées par le Groupe européen de curiethérapie de l'European Society on Therapeutic Radiology and Oncology (Gec-ESTRO), pour une prescription de 145Gy sont les suivantes : pour le volume cible le V100 % supérieur ou égal à 95 %, le V150 % inférieure

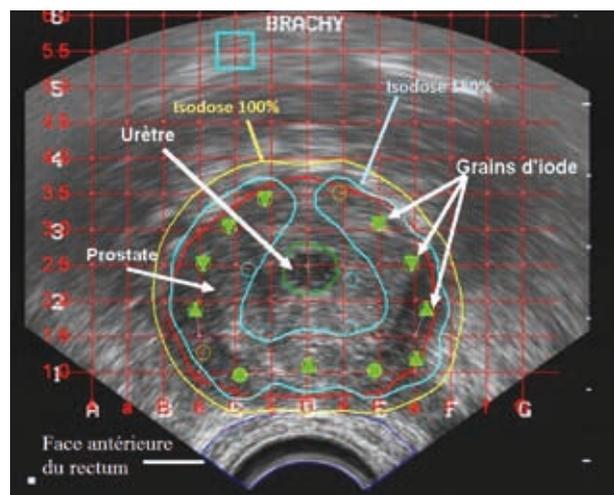


Image Dosimetrie Curie Prostate

rieur ou égale à 50 % et la D90 % supérieure ou égale à 145 Gy. Pour le rectum la D2cc inférieure à 145 Gy et la D0.1cc inférieure à 200 Gy. Pour l'urètre la D10 % inférieure à 150 % de la DP et la D30 % inférieure à 130 % de la DP.

De cette dosimétrie validée par le radiothérapeute, en résulte un plan d'implantation dans lequel est précisé : le nombre d'aiguilles vectrices nécessaires à préparer avec, pour chacune leur nombre de grains ainsi que leur coordonnées orthonormées d'insertion dans la grille d'implantation. Il est également précisé pour chacune la distance séparant le grain distale de la base prostatique, on parle de plan de rétraction. La base prostatique étant le plan de référence (la coupe z=0).

Préparation des aiguilles et implantation des grains

La préparation des aiguilles et leur chargement est réalisé par le manipulateur. Lorsque les premières aiguilles sont prêtes, l'implantation peut débuter, le reste des aiguilles est préparé en parallèle de l'implantation.

Les aiguilles sont implantées les unes après les autres par le curiethérapeute, avec l'assistance du physicien médicale qui lui indique pour chaque aiguille le nombre de grains, la position d'insertion dans la grille ainsi que le plan de rétraction. La localisation du largage des grains dans la prostate est assurée par assistance d'images échographiques en continue. Grâce à la sonde biplan le curiethérapeute visualise, sur les images échographiques en temps réel, l'aiguille implan-

tée dans le plan sagittal et longitudinal de la prostate (**Image Dosimétrie curiethérapie Prostate**). Une fois l'aiguille à la position attendue les grains sont largués dans la prostate par rétraction de l'aiguille sur le mandrin maintenu fermement.

L'expérience du curiethérapeute joue grandement pour être au plus proche de la dosimétrie planifiée. Le physicien peut néanmoins à tout moment réajuster si nécessaire la position de largage réel des grains sur le logiciel de calcul, la dosimétrie est alors actualisée en temps réel. À la fin de l'implantation il est généralement nécessaire d'ajouter quelques grains supplémentaires pour atteindre les objectifs dosimétriques de couverture du volume cible.

Dosimétrie post-curiethérapie

L'évaluation du résultat dosimétrique est effectuée environ un mois après la curiethérapie. Elle est réalisée cette fois-ci à partir d'images scanner, avec une épaisseur de coupe de 2mm de la base à l'apex, afin d'avoir la meilleure résolution sagittale possible pour l'identification des grains et englobant la vessie et le rectum. Le logiciel de dosimétrie (VARISEED version 8.2. Société Varian Medical Systems) permet d'analyser les images

et d'identifier automatiquement les grains. Cependant quelques ajustements manuels sont parfois nécessaire pour retrouver le bon nombre de grains implantés. Cette dosimétrie post-implantation va nous permettre de vérifier la qualité d'implantation en estimant la dose délivrée à la prostate (D90 %, le V100 % et le V150 %) ainsi que celle aux organes à risques, à savoir le rectum et la vessie sur cette nouvelle modalité.

Références

- Association de radiothérapie externe et de curiethérapie pour les cancers de la prostate.
- O. Chapeta, *b, A.Bossic, S.Horna,b, G.Créhanged, Al. Doi : 10.1016/j.canrad.2017.06.010.
- Long-term results of permanent implant prostate cancer brachytherapy: A single-institution study of 675 patients treated between 1999 and 2003.
- J.-M. Cosset, T. Flam, L. Belin, N. Thiounn, N. Pierrat, D. Pontvert, G. Wakil, A. Savignoni, L. Chauveinc. Doi : 10.1016/j.canrad.2016.02.009.
- A comparison of treatment planning techniques for low-dose-rate (LDR) prostate brachytherapy. David Connolly, Gordon Sands, Helen Winter, Mark J Foley, Christoph Kleefeld. PMID: 33234407 DOI: 10.1016/j.brachy.2020.10.006.
- Low dose rate prostate brachytherapy. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, et al. Trans Androl Urol 2018;7:341e356.
- Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy.
- Carl Salembier, Pablo Lavagnini, Philippe Nickers, Paola Mangili, Alex Rijnders, Alfredo Polo, Jack Venselaar, Peter Hoskin, GEC ESTRO PROBATE Group.
- PMID: 17321620 DOI: 10.1016/j.radonc.2007.01.014.
- Nag, S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. Semin. Urol. Oncol. 2000; 18 (2): 133-6.
- Assessment of I-125 seed implant accuracy when using the live-planning technique for low dose rate prostate brachytherapy. Joshua Moorrees 1, John M Lawson, Loredana G Marcu.
- PMID: 23173620 PMCID: PMC3540010 DOI: 10.1186/1748-717X-7-196.

**Dr Mario TERLIZZI**

Assistant en curiethérapie
Institut Gustave Roussy

Contact : mario.terlizzi@gustaveroussy.fr

Madame M., 48 ans, consulte pour apparition de métrorragies abondantes. Cette patiente ménopausée est en bon état général et n'a pas d'antécédent médical notable.

L'examen clinique mettait en évidence une volumineuse lésion bourgeonnante toto-cervicale avec atteinte de l'ensemble des culs-de-sacs vaginaux. Le TV retrouvait l'atteinte vaginale sur son 1/3 supérieur et le TR une atteinte paramétriale proximale bilatérale. L'IRM pelvienne confirmait la présence d'une lésion cervicale de 75 x 61 x 41 mm développée au niveau de la jonction isthmo-corporéale, envahissant le cul-de-sac vaginal postérieur et les paramètres de façon bilatérale. Des biopsies ont révélé la présence d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié. Le bilan d'extension par TEP-TDM retrouvait un important hypermétabolisme au niveau du col utérin et au niveau de ganglions ilio-obturbateurs bilatéraux et iliaque primitif droit, sans lésion à distance (Figure 1). A l'issue du bilan la lésion était donc classée T2b N1 M0 et FIGO 2018 IIIc1.

Conformément à l'avis de la RCP, un curage lombo-aortique premier de stadification a été réalisé (0N+/10N) et un traitement par radiochimiothérapie (RTCT) a été initié. L'irradiation externe en RCMI/VMAT a délivré une dose totale de 45 Gy (25 fractions de 1,8 Gy) dans le volume tumoral et pelvien avec surimpression concomitante au niveau des ganglions hypermétaboliques au TEP-TDM (55 Gy au niveau des cibles ilio-obturatrices et 57,5 Gy au niveau de la cible iliaque primitive) (Figure 2). Le traitement a été potentialisé par 5 cures hebdomadaires de cisplatine 40 mg/m², bien tolérées. Une réponse partielle était observée sur l'IRM pelvienne d'évaluation à 40 Gy. Un traitement complémentaire par curiethérapie utéro-vaginale en bas débit pulsé (PDR) a été réalisé via une application endocavitaire et interstitielle (applicateur Venezia™). Une dose totale de

15 Gy à la D90 du CTV-IR avec optimisation pour escalade de dose au niveau du CTV-HR a été prescrite (Figure 3). Ainsi une dose totale minimale de 91 Gy (EQD2) a été délivrée à 90 % du CTV-HR. Les doses aux organes à risque sont demeurées

en-dessous des contraintes de dose habituelles. L'évaluation clinique et radiologique (IRM lombo-pelvienne et TEP-TDM) réalisée 6 semaines après le traitement a conclu à une réponse complète. La patiente est en rémission depuis.

Les points-clés

- * La curiethérapie utéro-vaginale de clôture est une des pierres angulaires du traitement des carcinomes du col utérin de stade > Ib2 ayant démontré son rôle dans l'augmentation de la survie globale (1, 2).
- * Le curage lombo-aortique de stadification se discute en cas de maladie N+ pelvienne, compte tenu du risque de faux négatifs du TEP-TDM chez ces patientes. Une autre possibilité est de personnaliser les volumes de radiothérapie ganglionnaire selon les modalités du protocole EMBRACE II, avec irradiation prophylactique lombo-aortique basse chez les patientes à plus haut risque (3).
- * La réalisation d'une surimpression ganglionnaire de façon concomitante permet de ne pas allonger la durée totale du traitement, alors qu'il a été montré que l'étalement était un facteur pronostique de contrôle loco-régional (4, 5). Les doses délivrées prennent en compte le fait que les ganglions recevront une dose lors du temps de curiethérapie.
- * La réalisation d'une IRM pelvienne d'évaluation à 40 Gy permet d'objectiver la réponse tumorale à la RTCT et d'anticiper la technique de curiethérapie (choix de l'applicateur adapté à l'anatomie de la patiente et à la forme tumorale, curiethérapie endocavitaire seule vs. associée à une implantation interstitielle).
- * Les tumeurs les plus évoluées ou ayant le moins bien répondu doivent bénéficier d'une curiethérapie interstitielle pour favoriser le contrôle local, sachant que les rechutes locales sont le plus souvent non rattrapées.
- * Des essais évaluant l'ajout de l'immunothérapie à la RTCT sont actuellement ouverts (atézolizumab, essai de phase II randomisée AtezoLACC NCT03612791) (6).
- * Et nivolumab, essai de phase I NiCOL NCT03298893 (7).

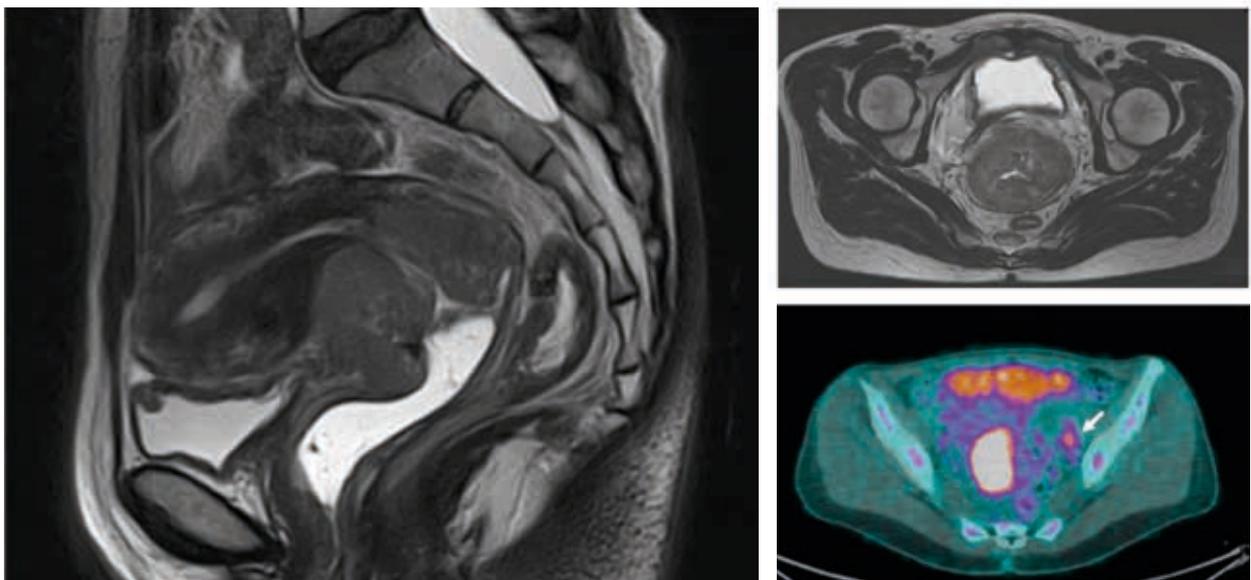


Figure 1 : Bilan iconographique initial par IRM pelvienne et TEP-TDM (la flèche blanche indique la cible ilio-obturatrice gauche).

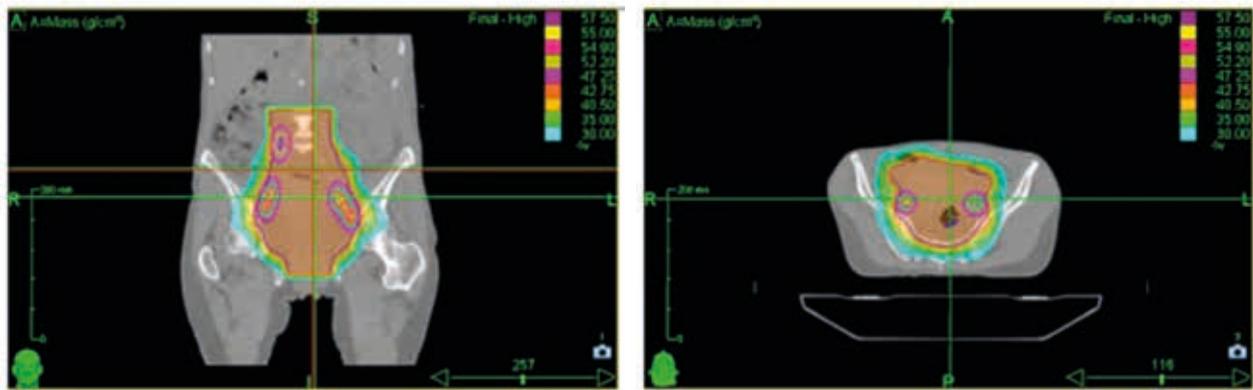


Figure 2 : Dosimétrie planifiée en radiothérapie externe. La surimpression ganglionnaire est délivrée de façon concomitante afin de ne pas augmenter l'étalement.

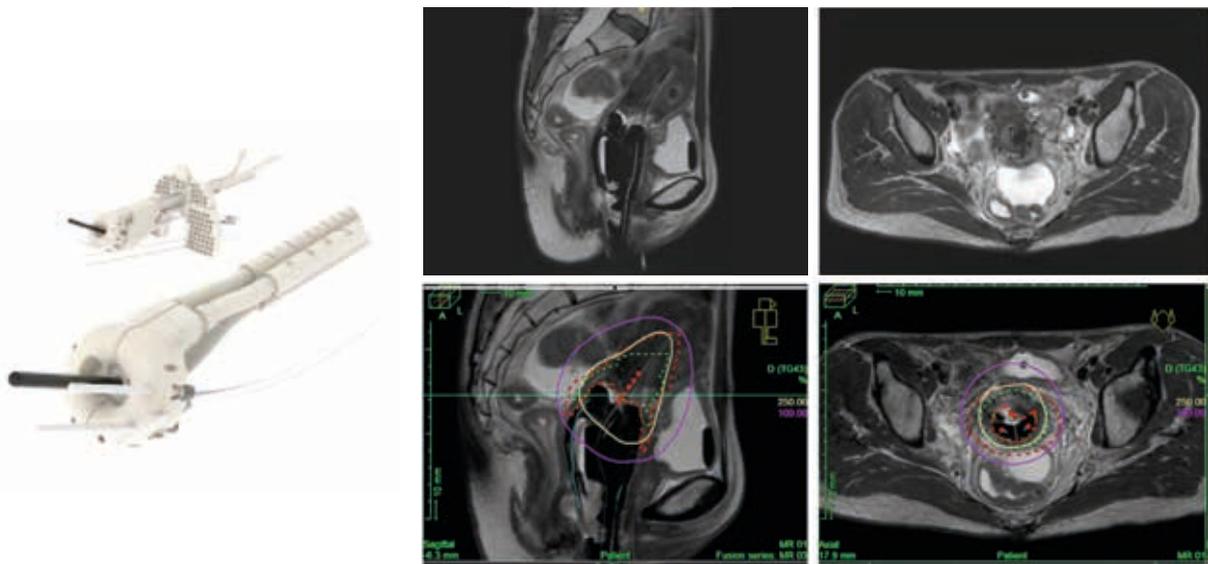


Figure 3 : Implantation par applicateur de type Venezia™ et dosimétrie assistée par ordinateur guidée par l'image. En pointillé vert : CTV-HR, pointillé rouge : CTV-IR, jaune continu : isodose 250 %, violet continu : isodose 100 %.

Références

1. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. 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 Dec 1;90(5):1083–90.
2. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):386–401.
3. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018 Feb;9:48–60.
4. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randriantarivello H, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Dec 1;27(5):1051–6.
5. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2015 Feb;114(2):257–63.
6. Gustave Roussy. Cancer Campus, Grand Paris. Randomized Phase II Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab in Locally Advanced Cervical Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 Aug [cited 2020 Dec 3]. Report No.: NCT03612791. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791>
7. Nivolumab in Association With Radiotherapy and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancers Followed by Adjuvant Nivolumab for up to 6 Months - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298893>

FOCUS SUR UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR UN ESSAI EN COURS

Focus sur l'essai AtezoLACC



Dr Mario TERLIZZI

Assistant en curiethérapie
Institut Gustave Roussy

Contact : mario.terlizzi@gustaveroussy.fr

Plusieurs études évaluent actuellement l'intérêt de l'ajout de l'immunothérapie dans le traitement des cancers localement avancés du col de l'utérus. L'étude AtezoLACC (NCT03612791) promue par l'Institut Gustave Roussy et ouverte depuis mars 2018, est une étude multicentrique randomisée de phase 2 évaluant l'ajout de l'atézolizumab (immunothérapie anti PD-L1) à la radiochimiothérapie concomitante (RTCT) pour les patientes traitées pour un cancer du col utérin localement avancé de stade FIGO > IB2 (Figure 1).

Rationnel

La RTCT suivie de curiethérapie utéro-vaginale est le standard de traitement des cancers du col utérin localement avancés (stade FIGO > IB2). Les récentes améliorations technologiques comme la curiethérapie adaptative guidée par l'image et le développement d'applicateurs facilitant les implantations interstitielles ont permis une majoration des taux de contrôle local, entre 79 et 96 % selon le stade tumoral (1, 2). Les patientes présentant des tumeurs volumineuses ou ayant

le moins bien répondu à la RTCT sont probablement celles qui tirent le plus grand bénéfice de l'escalade de dose (3). Une large étude prospective multicentrique a montré qu'une implantation basée sur l'imagerie 3D diminuait le taux de rechutes locales et le taux de toxicités sévères. Ces résultats ne se traduisaient cependant pas en une augmentation des survies sans progression ni globale (4). Ceci s'explique notamment par le taux de rechutes extra-pelviennes (30 à 40 %) et

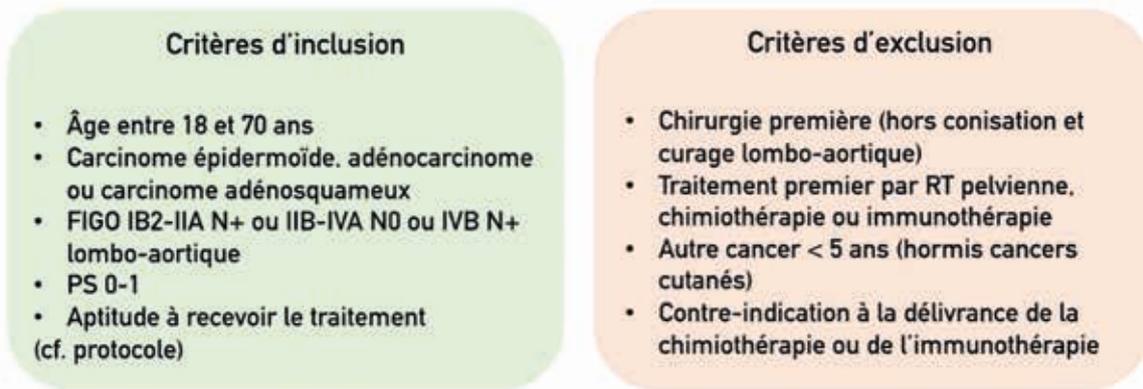


Figure 1 : Population de l'étude

notamment lombo-aortiques qui limitent le bénéfice de l'augmentation du contrôle local (3, 5). Dans l'objectif d'augmenter l'index thérapeutique et la survie globale, l'un des challenges actuels réside donc dans la diminution du taux de rechutes à distance. Le changement progressif des modalités de rechute des cancers du col utérin implique de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de limiter les rechutes hors du champ de traitement. Depuis plusieurs années l'immunothérapie seule ou combinée à la RT a montré des résultats prometteurs pour certains cancers localement avancés (6, 7). D'autre part des études pré-cliniques ont montré que l'activation de la voie PD-1/PD-L1 était impliquée dans la genèse des cancers HPV-induits comme les cancers du

col utérin ou les cancers ORL (8). L'atézolizumab (anticorps monoclonal humanisé ciblant le ligand PD-L1) a démontré sa capacité à induire une réponse durable pour plusieurs histologies (CBNPC, carcinome urothélial (9), carcinome rénal (10), etc.) et une augmentation de la survie globale pour les CBNPC (11). Ces résultats ont été rapportés pour des tumeurs non sélectionnées ou surexprimant PD-L1. Plusieurs phases 3 randomisées évaluent actuellement l'atézolizumab pour différentes tumeurs solides et hématologiques (Atezolizumab Investigator's Brochure).

L'étude AtezoLACC est une étude importante conduite en France sur une vingtaine de centres, ouverte aux inclusions.

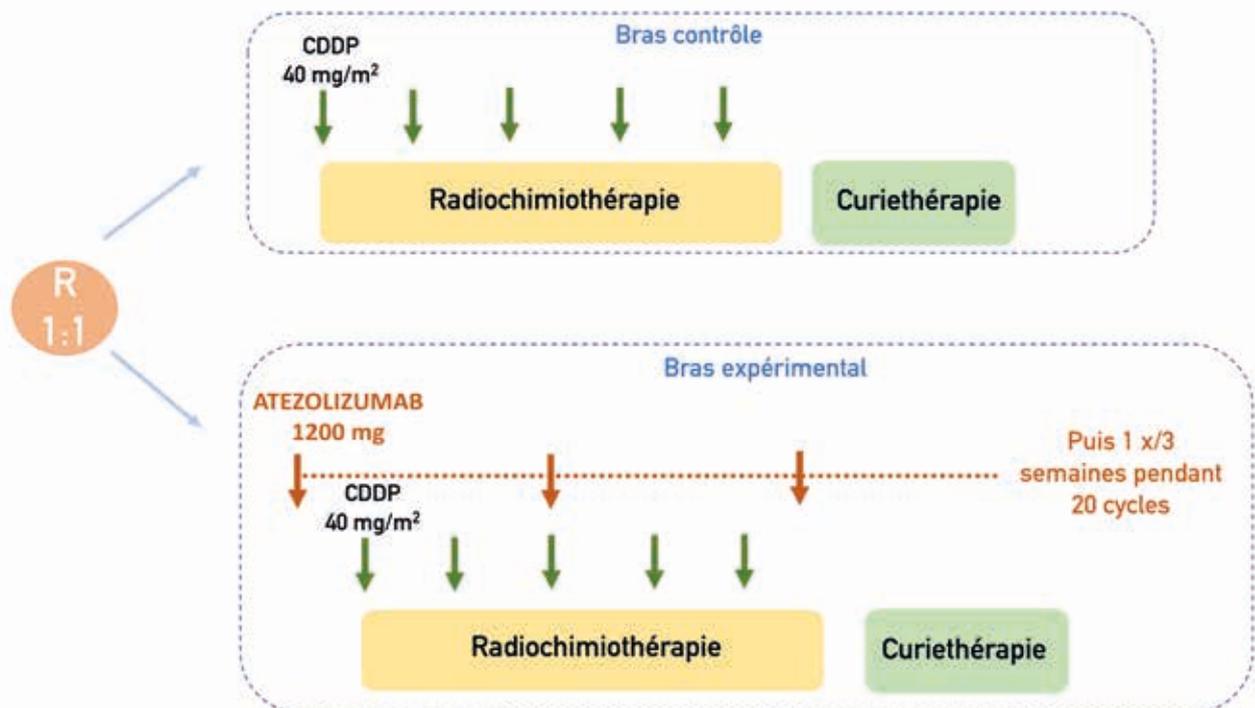


Figure 2 : Design de l'essai (CDDP : cisplatine)

Objectifs

Le critère principal de jugement est la PFS à 2 ans (selon RECIST 1.1). Les critères secondaires incluent la survie globale, le taux de réponse complète à 8 semaines, le taux de contrôle locorégional et à distance et la tolérance au traitement. Cent quatre-vingt-dix inclusions sont prévues afin d'atteindre la puissance statistique nécessaire.

Traitement

Le traitement standard consiste en une RT externe pelvienne (\pm lombo-aortique) à la dose totale de 45 Gy (25 fractions de 1,8 Gy) avec surimpression concomitante au niveau des ganglions pathologiques (**Figure 2**). Le traitement est potentialisé par l'administration de 5 cycles hebdomadaires de cisplatine (40 mg/m² en IV). Une curiethérapie utéro-vaginale de clôture (PDR ou HDR guidée par l'imagerie 3D, idéalement IRM) est réalisée au maximum 14 jours après la fin de la RT selon les recommandations (doses et volumes) du GEC-ESTRO et de l'étude EMBRACE II.

Dans le bras expérimental l'atézolizumab (1200 mg IV) est administré en début de RTCT puis toutes les 3 semaines jusqu'à un total de 20 cycles (soit 57 semaines de traitement). A l'issue les patientes sont suivies tous les 3 mois avec examen clinique et paraclinique complet (IRM pelvienne, TDM thoracique, bilan biologique) pendant 2 ans puis selon les modalités du centre. L'étude comporte un versant translationnel qui vise à mieux comprendre les mécanismes moléculaires de l'interaction RT/immunothérapie, et à les caractériser par biopsies répétées, prélèvements périphériques et IRM sérielles.

Références

1. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, Dumas I, Del Campo ER, Cao K, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Nov;139(2):288–94.
2. Simpson DR, Scanderbeg DJ, Carmona R, McMurtrie RM, Einck J, Mell LK, et al. Clinical Outcomes of Computed Tomography-Based Volumetric Brachytherapy Planning for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Sep 1;93(1):150–7.
3. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2015 Feb;114(2):257–63.
4. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Jun;103(3):305–13.
5. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magné N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2010 Aug;96(2):161–5.
6. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Sep 20;384(9948):1109–17.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919–29.
8. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B, et al. Evidence for a role of the PD-1/PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013 Mar 15;73(6):1733–41.
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jan 7;389(10064):67–76.
10. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O, et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):833–42.
11. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 30;387(10030):1837–46.

EMBRACE
EMBRACE
EMBRACE

EMBRACE
EMBRACE

EMBRACE, kezako ?



Dr Manon KISSEL
Praticien – Oncologue
Radiothérapeute

Institut Curie
26 rue d'Ulm
Paris
Contact : manon.kissel@curie.fr

Pas de liens d'intérêt

En commençant mon internat de radiothérapie, je me souviens avoir assisté aux cours de la SFJRO sur la gynécologie à Tours en 2016 et avoir entendu parler pour la première fois d'EMBRACE dans les cours du regretté Renaud Mazon sans bien comprendre ce que c'était.

Comme vous le savez tous, la prise en charge du cancer du col utérin localement avancé repose sur une radiochimiothérapie complétée par une curiethérapie utérovaginale. Comme pour la radiothérapie externe, la curiethérapie a pris un tournant technologique avec le passage de la 2D vers la 3D et l'adjonction de nouvelles techniques d'imagerie notamment l'IRM pour définir les doses

et les volumes. Ce tournant a été accompagné à l'échelle mondiale en grande partie grâce au Gyn-GEC-ESTRO et aux études EMBRACE.

Les études EMBRACE (acronyme pour « an intErnational study on MRI-guided BRachytherapy in locally Advanced CErvical cancer ») ont été initiées par les membres du Gyn-GEC-ESTRO afin de développer et d'évaluer la radiothérapie et la curiethérapie guidée par l'image dans le cancer du col.

Le bureau qui coordonne et fait les analyses des données de ces études est basé dans le service de radiothérapie de Vienne.

Il s'agit d'une initiative unique, d'une envergure jamais vue en curiethérapie, a fortiori dans les cancers du col. Si vous cherchez des informations fiables pour un article ou pour un topo, vous pouvez vous tourner sans hésiter vers les publications du groupe EMBRACE en plus des recommandations du Gyn-GEC-ESTRO. Celles-ci font référence dans la prise en charge des cancers du col localement avancés. Plus de 30 articles ont d'ores et déjà été publiés à partir de l'énorme base de données dont dispose le groupe.

La première étude EMBRACE (EMBRACE I), lancée en 2008 et finalisée en 2015 avec plus de 1400 patientes, était une étude internationale multicentrique observationnelle prospective focalisée sur la curiethérapie basée sur l'IRM. Cette étude s'adressait aux centres historiques européens du groupe EMBRACE (Gustave Roussy Paris, Utrecht, Vienne, Aarhus, Ljubljana, Oslo, Mumbai, Leuven, Leeds, Edmonton, Leiden, Pamplona, Amsterdam, Cambridge, Londres) et était basée sur leur savoir-faire technique et sur les recom-

mandations du Gyn-GEC-ESTRO en termes de délinéation et de reporting dose/volume, sans contrainte de dose ni consignes sur la prescription en curiethérapie. Historiquement, les prescriptions étaient faites en 2D à partir de clichés radios et sur une dose au point A. EMBRACE I est la première étude à donner des données de qualité avec une curiethérapie moderne, 3D, guidée par l'image (1). Les résultats principaux de cette étude notamment en termes d'efficacité ne sont pas encore publiés mais plusieurs publications intéressantes sont déjà sorties notamment sur des critères de toxicité (2-6), de qualité de vie (7, 8) et sur des corrélations dose-volume qui ont permis de définir les contraintes de dose que l'on utilise à l'heure actuelle (9). Les résultats nous montrent que la toxicité tardive reste conséquente, avec par exemple 5 % de toxicité grade 3-4 à 3 ans sur le plan digestif (5) et urinaire (4) et 7 % d'œdème des membres inférieurs de grade 2+ à 3 ans (3) (Figure 1). La publication de Renaud Mazon sur la corrélation dose-effet au rectum nous apprend

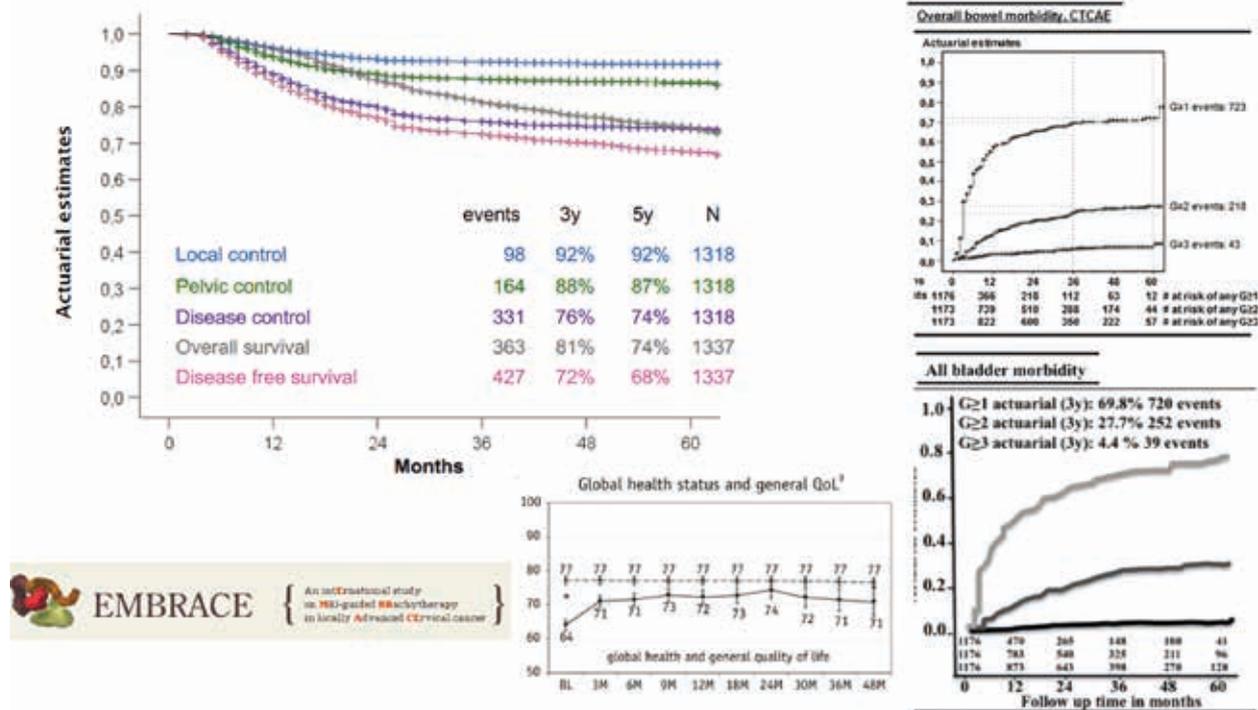


Figure 1 : Principales données de survie, de toxicité et de qualité de vie dans EMBRACE I (tiré de Fokdal L et al., Radiotherapy and Oncology 2018 ; Jensen N et al., Radiotherapy and Oncology 2018 ; Kirchner K et al., IJROBP 2016)

qu'une D2cc cumulée radiothérapie externe + curiethérapie de 69.5 Gy entraîne un risque de toxicité rectale Grade 2+ de 10 % et qu'une D2cc ≥ 75 Gy entraîne un risque de fistule rectale de 12.5 % à 3 ans (Figure 2) (9). Les profils de réponse locale des tumeurs à la radiochimiothérapie et

leur pronostic ont été rapportés (10) (Figure 3). Cinq groupes de profils de réponse locale se détachent et peuvent permettre de guider l'escalade / la désescalade de dose en curiethérapie. A taille égale, les tumeurs envahissant le paramètre avec un profil infiltratif sur l'IRM (versus expansif)

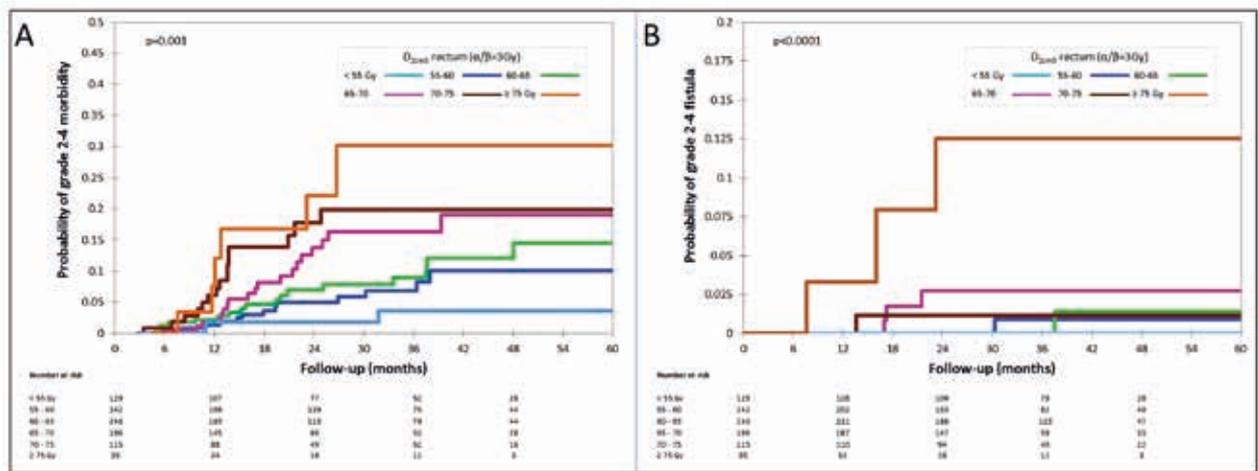


Figure 2 : Association de la dose au rectum et toxicité dans EMBRACE I (tiré de Mazeron R et al., Radiother Oncol 2016)

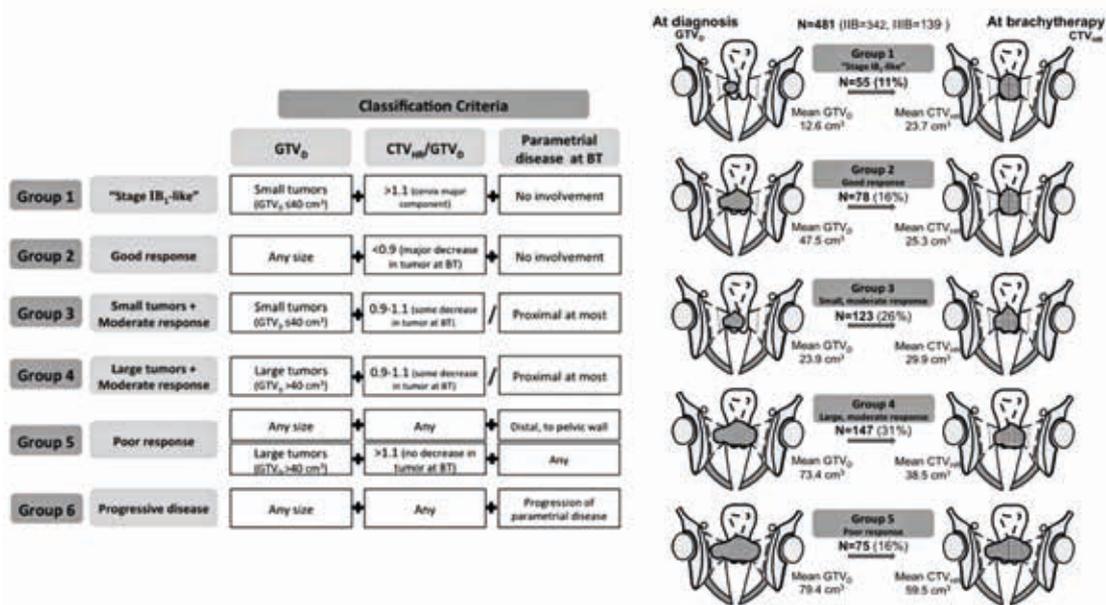


Figure 3 : Profils de réponse locale et pronostic associé dans EMBRACE I (tiré de Jastaniyah N et al., Radiother Oncol 2016)

répondaient moins bien à la radiochimiothérapie (11). Les profils de rechute ganglionnaire ont été décrits avec 11 % des patients qui présentaient une rechute ganglionnaire, avec une rechute lombo-aortique pour près de 70 % des patientes (Figure 4) (12). Cette constatation a mené à la stratégie d'adaptation des champs d'irradiation au risque ganglionnaire dans le protocole d'EMBRACE II (cf. infra). EMBRACE I avait également inclus un volet spécifique sur l'évaluation de la toxicité vaginale qui, on le sait, est un des effets secondaires importants que le radiothérapeute doit gérer sur le long terme, avec plus de 30 % de toxicité tardive de grade 2-3, essentiellement des sténoses et des sécheresses vaginales (13). Les données issues d'EMBRACE I ont déjà permis de démontrer que cette toxicité est corrélée à la dose au point ICRU recto-vaginal (avec un

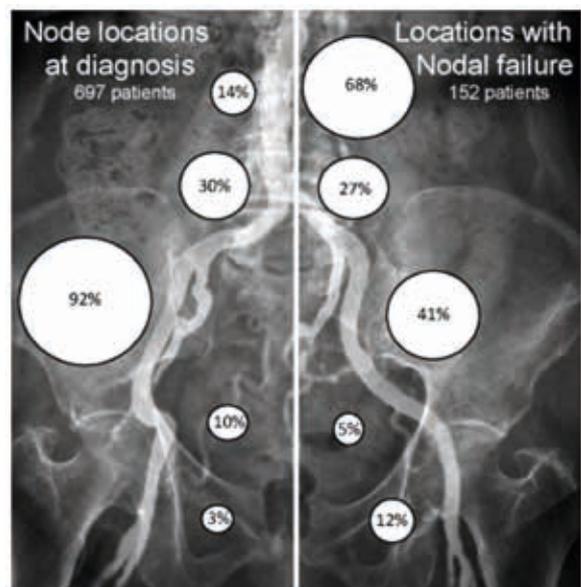


Figure 4 : rechute ganglionnaire dans EMBRACE I (tiré de Nomden C et al., Radiother Oncol 2019)

cut-off de 65 Gy EQD2 en considérant la somme de la radiothérapie externe et de la curiethérapie, à la dose délivrée en radiothérapie externe (notamment lorsque celle-ci dépassait les 45 Gy) et évidemment à l'envahissement vaginal par la tumeur (14). Une étude dosimétrique du groupe EMBRACE a montré que l'on peut probablement diminuer l'activation de la partie vaginale de l'applicateur sans compromettre la couverture dans l'optique de réduire la toxicité vaginale, et cela deviendra même un des objectifs demandés dans le protocole interventionnel EMBRACE II (cf. infra) (15). Une nouvelle méthode pour le reporting de la dose au vagin est proposée avec la définition des points PIBS (Posterior-Inferior Border of Symphysis) (16). L'étude montre aussi qu'un applicateur de type ring permet une meilleure couverture du volume tumoral et une meilleure conformité qu'un applicateur avec ovoïdes (par exemple l'applicateur d'Utrecht) (17).

En parallèle, le groupe EMBRACE a lancé RetroEMBRACE, finalisé en 2013 avec plus de 700 patientes, qui était cette fois-ci une étude rétros-

pective s'adressant aux 12 centres historiques du groupe, avec leurs habitudes de prescription en curiethérapie mais en utilisant les recommandations de délinéation et de dose-reporting du GEC-ESTRO. Ce large panel de doses et de techniques ainsi que le caractère rétrospectif a permis de publier rapidement des corrélations dose-effet très utiles dans la pratique clinique quotidienne. Notamment, les analyses ont montré que la curiethérapie adaptative guidée par l'image donnait d'excellents résultats en termes de contrôle local (91 %) et de survie globale (79 %) tous stades confondus, avec une morbidité sévère correcte. Il y avait une tendance vers une amélioration de la survie globale par rapport aux études plus anciennes où la curiethérapie était réalisée en 2D (18). Cette étude a également démontré que la D₉₀ au CTV HR est clairement corrélée au contrôle local et à la survie (Figure 5) (19). Une D₉₀ ≥ 85Gy délivrée dans un étalement correct (< 7 semaines) amenait à un contrôle local à 3 ans de 94 % pour les tumeurs de petite taille (20 cc), 93 % dans les tumeurs de taille intermé-

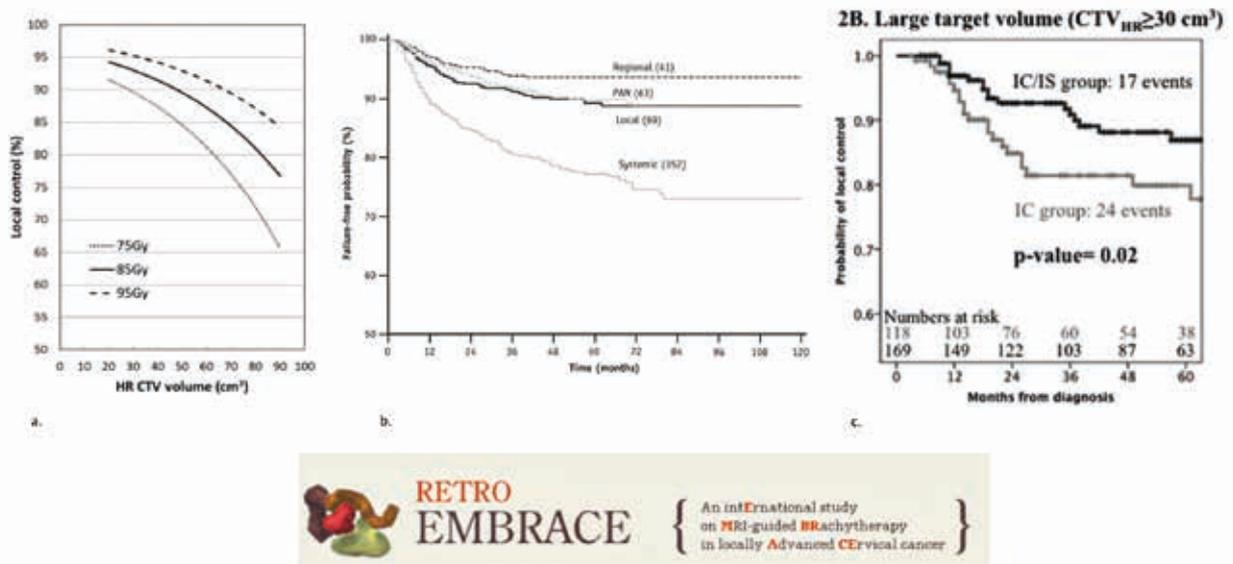


Figure 5 : RetroEMBRACE

a : Taille tumorale, dose et contrôle local (tire de Tanderup K et al., Radiother Oncol 2016)

b : Profils de rechute dans retroEMBRACE (tiré de Tan L et al., IJROBP 2019)

c : L'utilisation de la curiethérapie interstitielle est associée au contrôle local dans retroEMBRACE (tiré de Fokdal et al., Radiother Oncol 2016)

diaire (30 cc) et de 86 % pour les tumeurs de grande taille (70 cc). Il a aussi été démontré dans cette étude l'intérêt de l'adjonction d'une composante interstitielle aux implants intracavitaires sur la dose délivrée au CTV HR et sur le contrôle local dans les tumeurs résiduelles de plus de 30 cc,

sans augmentation de la morbidité (Figure 5) (20). Les données de RetroEMBRACE ont également montré le shift dans le mode de rechute après une curiethérapie de bonne qualité, guidée par l'image : les rechutes sont désormais plutôt lombo-aortiques et à distance (Figure 5) (21), ce qui

explique les axes de développement des études ultérieures, avec un accent mis sur la radiothérapie ganglionnaire adaptée au risque, sur la chimiothérapie, et sur le cancer du col oligométastatique (cf. infra).

Ces résultats très encourageants ont conduit le groupe à lancer EMBRACE II en 2015, qui évalue l'ensemble de la prise en charge du cancer du col utérin localement avancé, du bilan d'extension à la radiochimiothérapie et à la curiethérapie. Il s'agit d'une étude prospective internationale interventionnelle qui instaure pour standard une prise en charge globale moderne et de haute qualité des cancers du col localement avancés

(22). L'essai exige, entre autres, un étalement total < 50 jours, une dose-intensité suffisante en termes de chimiothérapie, des plans de radiothérapie externe particulièrement bien optimisés, des boosts ganglionnaires intégrés, une répartition de la dose laissant une place prépondérante à la curiethérapie, une délimitation des volumes précise et adaptative, le recours systématique à l'IMRT, à l'IGRT et à l'IRM pour la définition des volumes en radiothérapie externe et en curiethérapie, des contraintes de dose sur le vagin et une incitation à l'utilisation large de la curiethérapie interstitielle (**Figure 6**). Des études ancillaires permettront également de fournir des données

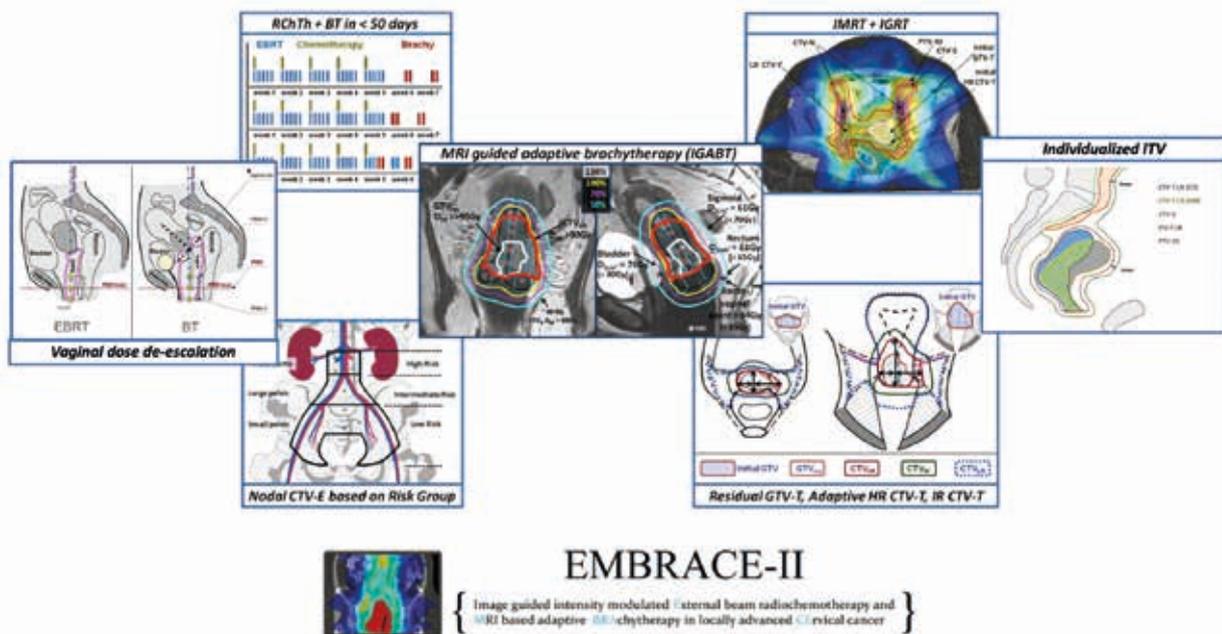


Figure 6 : Points clé du protocole EMBRACE II (tiré du protocole d'EMBRACE II, disponible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>)

sur l'imagerie fonctionnelle et sur d'éventuels biomarqueurs moléculaires, qui pourront peut-être guider la prise en charge de demain. Vous prenez un poste d'assistant ou de chef de clinique à la rentrée où vous serez sollicités pour la radiothérapie / curiethérapie gynécologique et cela vous stresse ? Vous pouvez vous référer au protocole d'EMBRACE II qui détaille point par point et de façon pratique comment prendre en charge les cancers du col localement avancés. Vous y trouverez l'épidémiologie, des atlas de contourage en radiothérapie externe et en curiethérapie, les recommandations sur les doses, les volumes, l'étalement du traitement, des objectifs et des

contraintes dosimétriques, la surveillance, etc. (**Figure 7**). Il aborde de façon claire des points qui font l'objet d'hétérogénéité entre les centres et les radiothérapeutes : la conception d'un ITV, les limites de champ d'un « pelvis » en fonction du risque ganglionnaire, les boosts ganglionnaires, etc. En France, l'Institut Paoli Calmette (Marseille), l'Institut Bergonié (Bordeaux) et Gustave Roussy (Paris) ont finalisé leur processus d'accréditation mais seul Gustave Roussy inclut des patientes dans EMBRACE II à l'heure actuelle. A ce jour (octobre 2020), 930 patientes ont été incluses. Les inclusions devraient se poursuivre jusqu'à fin 2021 avec plus de 1500 patientes.

Targets	Hard dose constraints	Soft dose constraints
PTV45	V56 > 56% Dmax < 57%*	
ITV45	Dmin > 56%	
PTV-N(45)	D98% > 96% of prescribed LN dose Dmax < 107% of prescribed LN dose	
CTV-N(45)	D98% > 100% of prescribed LN dose	D90% > 102%
Help contour +15mm		Dmax < 100%
OARs	Bowel Dmax < 105% (47.5Gy)**	When no lymph node boost: • V49Gy < 100cm ³ ** • V39Gy < 300cm ³ ** When lymph node boost or para-aortic irradiation: • V49Gy < 250cm ³ ** • V39Gy < 80cm ³ ** • Dmax < 67.5Gy
Sigmoid	Dmax < 105% (47.5Gy)**	Dmax < 57.5Gy
Bladder	Dmax < 105% (47.5Gy)**	V40Gy < 75%** V30Gy < 85%** Dmax < 57.5Gy
Rectum	Dmax < 105% (47.5Gy)**	V40Gy < 85%** V30Gy < 95%** Dmax < 57.5Gy
Spiral cord	Dmax < 48Gy	
Femoral heads	Dmax < 50Gy	
Kidney	Dmean < 15Gy	Dmean < 10Gy
Body	Dmax < 107%*	
Vagina PPS-2cm		When vagina not involved: DPPS-2cm < 50Gy
Optional	Ovaries < 5-8 Gy	
	Duodenum*** V55 < 15cm ³	

*In case that lymph nodes are not boosted.

***Verma J. et al. 2014

Target	D90 CTV _{int} EQD2 ₁₀	D98 CTV _{int} EQD2 ₁₀	D98 GTV _{int} EQD2 ₁₀	D98 CTV _{int} EQD2 ₁₀	Point A EQD2 ₁₀
Planning Aims	>90 Gy	> 75 Gy	>95 Gy	> 60 Gy	> 65 Gy
Limits for Prescribed Dose	< 95 Gy	-	>90 Gy	-	-

OAR	Bladder D _{mean} EQD2 ₁₀	Rectum D _{mean} EQD2 ₁₀	Recto-vaginal point EQD2 ₁₀	Sigmoid D _{mean} EQD2 ₁₀	Bowel D _{mean} EQD2 ₁₀
Planning Aims	< 80 Gy	< 65 Gy	< 65 Gy	< 70 Gy*	< 70 Gy*
Limits for prescribed Dose	< 90 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy*	< 75 Gy*

Figure 7 : Contraintes de dose pour la radiothérapie externe et la curiethérapie dans EMBRACE II (tiré du protocole d'EMBRACE II, disponible en ligne à l'adresse suivante : <https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf>)

Une étude sur le cancer primitif du vagin (EMBRAVE : International study on primary chemoradiotherapy and image-based adaptive brachytherapy for vaginal cancer), pilotée notamment par le Pr CHARGARI à Gustave

Roussy, va débuter prochainement en s'appuyant sur les nouvelles recommandations de délimitation du Gyn-GEC-ESTRO publiées dans le vert cette année (23) (Figure 8). La première phase de cette étude collectait les données rétrospectives

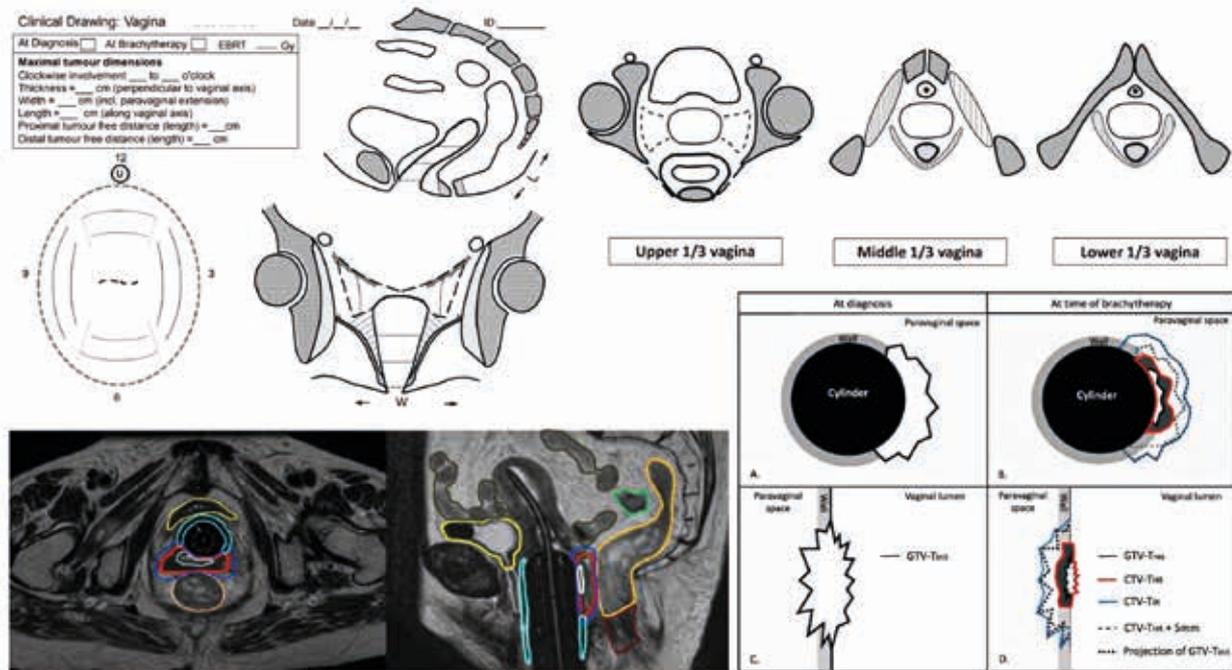


Figure 8 : Schémas cliniques et nouvelles recommandations de contourage du Gyn-GEC ESTRO pour le cancer du vagin primitif (tiré de Schmid MP et al., Radiother Oncol 2020)

dans les centres du noyau dur du groupe Vagin du Gyn-GEC-ESTRO (Gustave Roussy, Leiden, Amsterdam, Aarhus, Vienne, Rotterdam) et sera publiée prochainement. La deuxième phase, prospective, commencera par les centres

historiques, puis élargissement rapide avec un dummy run ouvert à un maximum de centres, parmi ceux qui étaient dans EMBRACE II essentiellement. Cette deuxième phase devrait commencer début 2021.

Le prochain projet du groupe est une étude sur la stéréotaxie des oligométastases dans les cancers du col, dont une première partie rétrospective est

d'ores et déjà en cours. Par ailleurs, EMBRACE III+ devrait voir le jour une fois EMBRACE II terminé (Figure 9).

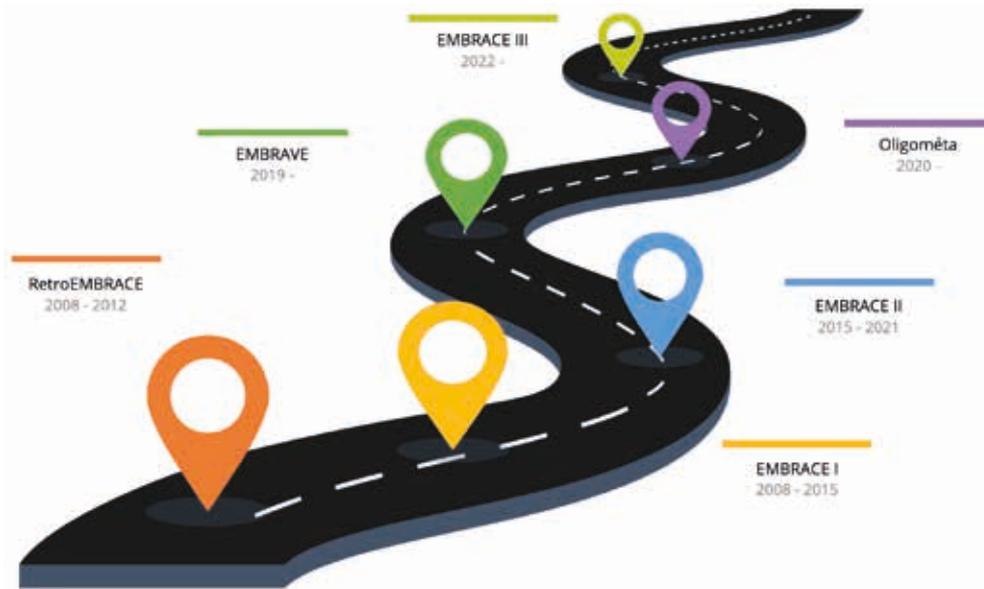


Figure 9 : Roadmap des études EMBRACE

Si vous voulez en savoir plus, vous pouvez vous rendre sur le site d'EMBRACE
<https://www.embracestudy.dk>

Références

1. Serban M, Kirisits C, Pötter R, de Leeuw A, Nkiwane K, Dumas I, et al. Isodose surface volumes in cervix cancer brachytherapy: Change of practice from standard (Point A) to individualized image guided adaptive (EMBRACE I) brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* déc 2018;129(3):567-74.
2. Smet S, Pötter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Schulz-Juergenliemk I, Mahantshetty U, et al. Fatigue, insomnia and hot flashes after definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: An analysis from the EMBRACE study. *Radiother Oncol.* juin 2018;127(3):440-8.
3. Najjari Jamal D, Pötter R, Haie-Meder C, Lindegaard JC, Juergenliemk-Schulz IM, Mahantshetty U, et al. Physician assessed and patient reported lower limb edema after definitive radio(chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Radiother Oncol.* juin 2018;127(3):449-55.
4. Fokdal L, Pötter R, Kirchheiner K, Lindegaard JC, Jensen NBK, Kirisits C, et al. Physician assessed and patient reported urinary morbidity after radio-chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;127(3):423-30.
5. Jensen NBK, Pötter R, Kirchheiner K, Fokdal L, Lindegaard JC, Kirisits C, et al. Bowel morbidity following radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: Physician- and patient reported outcome from the EMBRACE study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;127(3):431-9.
6. Fokdal L, Tanderup K, Pötter R, Sturdza A, Kirchheiner K, Chargari C, et al. Risk factors for ureteral stricture following radiochemotherapy including image guided adaptive brachytherapy in cervical cancer: results from the XXXXXXX studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 9 nov 2018.
7. Vittrup AS, Tanderup K, Bentzen SM, Jensen NBK, Spampinato S, Fokdal LU, et al. Persistence of late substantial patient-reported symptoms (LAPERS) after radiochemotherapy including image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A report from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 24 août 2020.

8. Kirchheiner K, Pötter R, Tanderup K, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Petrič P, et al. Health-Related Quality of Life in Locally Advanced Cervical Cancer Patients After Definitive Chemoradiation Therapy Including Image Guided Adaptive Brachytherapy: An Analysis From the EMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2016;94(5):1088-98.
9. Mazon R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol.* sept 2016;120(3):412-9.
10. Jastaniyah N, Yoshida K, Tanderup K, Lindegaard JC, Sturdza A, Kirisits C, et al. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2016;120(3):404-11.
11. Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, Lindegaard J, Segedin B, Mahantshetty U, et al. Assessment of Parametrial Response by Growth Pattern in Patients With International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIB and IIIB Cervical Cancer: Analysis of Patients From a Prospective, Multicenter Trial (EMBRACE). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2015;93(4):788-96.
12. Nomden CN, Pötter R, de Leeuw AAC, Tanderup K, Lindegaard JC, Schmid MP, et al. Nodal failure after chemo-radiation and MRI guided brachytherapy in cervical cancer: Patterns of failure in the EMBRACE study cohort. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2019;134:185-90.
13. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2014;89(1):88-95.
14. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol.* janv 2016;118(1):160-6.
15. Nkiwane KS, Pötter R, Tanderup K, Federico M, Lindegaard JC, Kirisits C. Single line source with and without vaginal loading and the impact on target coverage and organ at risk doses for cervix cancer Stages IB, II, and IIIB: treatment planning simulation in patients treated with MRI-guided adaptive brachytherapy in a multicentre study (EMBRACE). *Brachytherapy.* août 2013;12(4):317-23.
16. Westerveld H, Pötter R, Berger D, Dankulchai P, Dörr W, Sora M-C, et al. Vaginal dose point reporting in cervical cancer patients treated with combined 2D/3D external beam radiotherapy and 2D/3D brachytherapy. *Radiother Oncol.* avr 2013;107(1):99-105.
17. Serban M, Kirisits C, de Leeuw A, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz I, Nesvacil N, et al. Ring Versus Ovoids and Intracavitary Versus Intracavitary-Interstitial Applicators in Cervical Cancer Brachytherapy: Results From the EMBRACE I Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2020;106(5):1052-62.
18. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* sept 2016;120(3):428-33.
19. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* sept 2016;120(3):441-6.
20. Fokdal L, Sturdza A, Mazon R, Haie-Meder C, Tan LT, Gillham C, et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* sept 2016;120(3):434-40.
21. Tan L-T, Pötter R, Sturdza A, Fokdal L, Haie-Meder C, Schmid M, et al. Change in Patterns of Failure After Image-Guided Brachytherapy for Cervical Cancer: Analysis From the RetroEMBRACE Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 2019;104(4):895-902.
22. Berger T, Seppenwoolde Y, Pötter R, Assenholt MS, Lindegaard JC, Nout RA, et al. Importance of Technique, Target Selection, Contouring, Dose Prescription, and Dose-Planning in External Beam Radiation Therapy for Cervical Cancer: Evolution of Practice From EMBRACE-I to II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 2019;104(4):885-94.
23. Schmid MP, Fokdal L, Westerveld H, Chargari C, Rohl L, Morice P, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group - ACROP: Target concept for image guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2020;145:36-44.

NOTIATION
ET L'UNE
D'UNE VILLE
PRÉSENTATION

PRÉSENTATION D'UNE VILLE

PRÉSENTATION
D'UNE VILLE

PRÉSENTATION
D'UNE VILLE

Paris



Charles LASAR

Interne en 3^{ème} semestre de radiothérapie

Contact : charles.lasar@gmail.com

Pas de liens d'intérêt

Au début du XII^{ème} siècle, Saint Bernard crut apercevoir dans Paris le spectre d'une nouvelle Babylone. Ville alors deux fois corrompue, mentalement, par l'émergence de la philosophie, et moralement, par la complaisance vis-à-vis des plaisirs qu'elle offre à l'envi. Tout fervent religieux de cette époque, surtout s'il est moine, comme Rupert de Deutz, affronte la transformation de la société parisienne vers l'idéal différent des intellectuels de l'époque.

Ce premier mouvement de scepticisme évaporé, le chœur des louanges de la ville monte en puissance dans la seconde moitié du siècle, lorsque le développement de Paris s'accélère : la renaissance urbaine s'accompagne d'une renaissance intellectuelle jusqu'à ce que Balzac compare Paris à un véritable océan : « Jetez-y la sonde, vous n'en connaîtrez jamais la profondeur ». Aujourd'hui, si Paris offre une grande variété de possibilités dans la formation et la recherche, c'est grâce au nombre sans égal en France de services d'accueil et d'enseignants disponibles pour les internes.

Formation

L'Université de Paris accueille chaque année entre 22 et 25 internes en oncologie qui choisissent librement entre les 2 options précoces : oncologie radiothérapie et oncologie médicale. L'internat en Île-de-France est riche d'une grande diversité tant dans les modalités d'exercices professionnels que dans la multiplicité des techniques de traitements accessibles. L'offre de stages est très

variée et s'articulent entre le secteur public ou parapublic non lucratif (CHU, CH, ESPIC, CLCC) et le secteur libéral lucratif. Ce panel de choix offre aux internes une formation complète sur les différentes techniques de radiothérapie. Parmi elles : la RCMI dans toutes ses modes de délivrance, la tomothérapie hélicoïdale, la radiothérapie en condition stéréotaxique, la contactothérapie, et la



curiethérapie en grains d'iode, la curiethérapie HDR, et PDR, et bientôt l'IRM Linac à l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Un cyclotron est aussi accessible pour la protonthérapie sur le site d'Orsay de l'Institut Curie.

Les avantages de l'Île-de-France ne s'arrêtent d'ailleurs pas à la disponibilité de ces techniques, ils s'appliquent aussi à l'apprentissage de pratiques cliniques très diverses, aux participations de RCP nombreuses et variées, et au large choix de DU,

Recherche

La variété des sujets abordés (radiobiologie, radiophysique, imagerie, épidémiologie, statistiques, intelligence artificielle, etc.) permet un vaste panel de choix de thématiques et de laboratoires d'accueil pour un master 2 ou un doctorat.

Il est donc possible de s'engager dans plusieurs projets, qu'il s'agisse de recherche fondamentale, de recherche clinique ou de recherche translationnelle : mieux comprendre les effets biologiques des différents types de radiations ionisantes ; accroître l'efficacité et la tolérance du traitement dans le cadre d'essais cliniques ; participer au développement technologique et évaluer les nouvelles modalités de traitement ; développer la recherche sur les traitements médicamenteux associés à la radiothérapie pour renforcer son efficacité, etc.

La recherche clinique est d'ailleurs une des missions prioritaires de l'Île-de-France. Les centres investigateurs spécialisés en cancérologie, au sein des établissements de santé (CHU, CLCC) ont un vaste champ d'action dès les essais précoces (CLIP²) provenant de laboratoires pharma-

DIU... disponibles, permettant aux internes de la région et à ceux qui souhaitent y réaliser un inter-CHU de progresser dans leur formation.

Concernant l'enseignement, les phases socles, comme les phases d'approfondissement peuvent suivre des cours deux fois par mois en plus des accès aux enseignements disponibles sur la plateforme SIDES. Ces cours sont dispensés de manière pluridisciplinaire par les nombreux enseignants de toutes les spécialités d'Île-de-France.

ceutiques, de sociétés de biotechnologies, mais également de laboratoires académiques.

Par ailleurs, la ville offre un accès privilégié aux sites intégrés de recherche sur le cancer (SIRIC) et via le cancérpôle d'Île-de-France. Leur objectif : offrir à la recherche translationnelle en cancérologie de nouvelles conditions opérationnelles afin d'optimiser et d'accélérer la production de nouvelles connaissances et de favoriser leur diffusion et leur application en oncologie, notamment en ce qui nous concerne, en oncologie radiothérapie.

Plusieurs pôles multidisciplinaires de recherche d'excellence sont ainsi basés dans la région. Le site des Cordeliers à Paris et le plateau de Saclay constituent, par exemple, des clusters scientifiques et technologiques, reconnus au niveau international, regroupant Universités, centres de recherche labellisés et partenaires privés.

Ainsi Paris restera la seule ville du pays où l'on monte d'où qu'on vienne et si Paris n'a pas été bâtie en un jour, il demeure certain qu'il y a encore beaucoup à réaliser.

ACTUALITÉS
BIBLIOGRAPHIQUESACTUALITÉS
BIBLIOGRAPHIQUES

Newsletter SFRO – SFjRO

**Yacine GOUNANE**Interne en 7^{ème} semestre
CHU de Tours

Pas de liens d'intérêt

**Vincent BOURBONNE**CCA-AHU
Service de Radiothérapie,
CHU Brest

Pas de liens d'intérêt

En 2021, la SFjRO en partenariat avec la SFRO a innové en mettant en place une veille bibliographique commune. L'objectif est de diffuser les résultats des études et recommandations impactant notre pratique.

Lors de sa publication, le lien vous sera transmis par les canaux habituels (mail, facebook, twitter). Restez donc attentifs !

On vous présente ici une sélection de quelques articles parus entre septembre 2021 et janvier 2022 :

- ▶ Quelle durée d'hormonothérapie adjuvante pour les cancers du sein de stades précoces, hormono sensibles, chez la femme ménopausée ?
- ▶ Boost intra-prostatique intégré : résultats de survie de l'essai FLAME
- ▶ Bénéfice de l'acétate d'abiratérone en association à la castration chimique pour les cancer de prostate de haut risque non métastatiques
- ▶ Pas de bénéfice de la radiothérapie adjuvante pour les CBNPC de stade IIIAN2
- ▶ Traitement de maintenance par durvalumab des CBNPC de stade III : résultats à long terme de l'essai PACIFIC
- ▶ Non infériorité de la radiothérapie stéréotaxique par rapport à la chirurgie pour les CBNPC de petite taille
- ▶ Toxicité tardive de la radiothérapie adjuvante pour cancer du col utérin : 3DCRT vs IMRT

Recommandations

- ▶ Contourage des thymomes en post-opératoire : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673091/>
- ▶ Prise en charge des tumeurs hépatiques primitives, recommandations ASTRO : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688956/>
- ▶ Radiothérapie stéréotaxique des métastases vertébrales après chirurgie : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673275/>
- ▶ Contourage des métastases osseuses non-rachidiennes : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34509549/>
- ▶ Contourage des ganglions dans les tumeurs digestives hautes, recommandations ESTRO ACROP : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547352/>
- ▶ Consensus Réirradiation pelvienne par radiothérapie stéréotaxique : <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.09.010>
- ▶ Recommandations ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERNPaedCan pour la prise en charge des sarcomes osseux : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34500044/>
- ▶ Consensus et recommandations pour l'utilisation du boost dans l'irradiation post-mastectomie des cancers du sein de stade précoce : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563607/>
- ▶ Recommandations conjointes de l'ASCO, de la SNO et de l'ASTRO pour la prise en charge des métastases cérébrales : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932393/>
- ▶ Recommandations canadiennes pour la prise en charge dentaire pré-radiothérapie ORL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136883751007119>
- ▶ Recommandations pour la délimitation des volumes cibles ganglionnaires dans les radiothérapie de sein en position « crawl » : <https://nature.com/articles/s41598-021-01841-y>
- ▶ Référentiel INCA pour la prise en charge des cancers du sein non métastatiques : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>
- ▶ Recommandations SFRO pour la délimitation des organes à risque : <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.001>
- ▶ Recommandations du Barcelona Clinic Liver Cancer pour l'évaluation et la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires : <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>

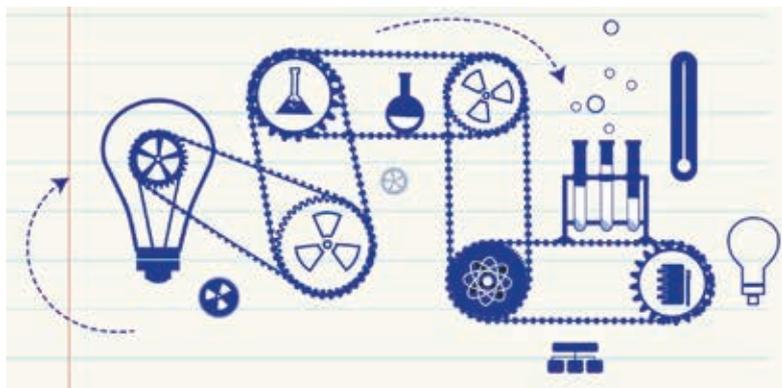
Quelle durée d'hormonothérapie adjuvante pour les cancers du sein de stades précoces, hormono sensibles, chez la femme ménopausée ?

Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34320285/>

Cet essai, dont les résultats ont été publiés en juillet, a recruté 3484 patientes ayant un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs et ayant reçu 5 ans d'hormonothérapie (tamoxifène ou anti-aromatase). Le suivi médian est de 118 mois et a débuté à 2 ans après randomisation. Comparativement à un prolongement de l'hormonothérapie de 2 ans, un prolongement de 5 ans :

- ▶ N'améliore pas la survie sans récurrence ni la survie globale (Hazard ratio 0,99, p=0,9).
- ▶ Est associé à une incidence plus élevée de fractures osseuses (Hazard ratio 1,35 ; IC95% [1,0 – 1,84]).



Boost intra-prostatique intégré : résultats de survie de l'essai FLAME

Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer

<https://doi-org.proxy.scd.univ-tours.fr/10.1016/j.eururo.2021.12.012>

Cet essai évaluait l'ajout à une radiothérapie standard (77Gy) d'un boost simultané (95Gy) sur la lésion intra-prostatique, chez des patients traités pour cancer de la prostate localisé de risque intermédiaire et élevé. Les patients du groupe boost ont présenté un moindre taux de récurrence biochimique à 5 ans, sans majoration significative des toxicités.

571 patients ont été inclus dans l'essai avec un suivi médian de 72 mois.

Le boost local est associé à une diminution significative des rechutes locales ; hazard ratio de 0,33 (IC95% [0,14-0,78]), ainsi que de la survie sans métastases régionales ou à distance ; hazard ratio de 0,58 (IC95% [0,35-0,93]).

Il y a donc une corrélation dose-effet entre la dose et la réduction des rechutes locales et des métastases régionales et à distance, soulignant l'intérêt de l'escalade de dose focale pour éviter un sous-traitement tumoral.

Bénéfice de l'acétate d'abiratéronne en association à la castration chimique pour les cancer de prostate de haut risque non métastatiques

Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02437-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02437-5/fulltext)

Ces essais ont été réalisés dans le cadre de la plateforme STAMPEDE, qui évalue les associations thérapeutiques à la radiothérapie avec hormonothérapie longue, pour des cancers de prostate avancés ou métastatique.

La randomisation s'est faite en fonction du traitement associé à la radiothérapie. Les patients ayant été assignés soit à l'un des deux groupes expérimentaux :

- ▶ Castration + abiratéronne et prednisone pendant 2 ans.
- ▶ Castration + abiratéronne + enzalutamide et prednisone pendant 2 ans.

Le critère de jugement principal est la survie sans métastase.

Les critères de jugements secondaires sont la survie globale, la survie sans progression, la survie sans cancer, la survie sans rechute biochimique et l'évaluation des toxicités.

1974 ont été randomisés entre les bras de l'étude. Le suivi médian a été de 72 mois.

La survie sans métastase était de 82 % à 6 ans dans les bras expérimentaux contre 69 % dans les bras contrôle (hazard ratio HR: 0,53, IC95% [0,44-0,64], p<0,0001).

Il y a également une amélioration de la survie sans progression (HR: 0,44, IC95% [0,36-0,54], p<0,0001), sans rechute biochimique (HR: 0,39, IC95% [0,33-0,47], p<0,0001), et de la survie globale (HR: 0,60, IC95% [0,48-0,73], p<0,0001).

Par ailleurs, en comparaison avec le bras "abiratéronne seul", l'association avec l'enzalutamide n'améliore pas ces critères de jugement.

Ces résultats encourageraient l'ajout de l'acétate d'abiraterone en tant que standard dans le cadre des cancers de prostate de haut risque non métastatique.

Pas de bénéfice de la radiothérapie adjuvante pour les CBNPC de stade IIIAN2

Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00606-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00606-9/fulltext)

L'essai Lung ART, cherche à évaluer l'intérêt de la radiothérapie adjuvante chez les patients ayant un cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC), avec atteinte ganglionnaire pN2 (stade IIIAN2), après chirurgie de résection complète et avec ou sans chimiothérapie neoadjuvante ou adjuvante.

Les patients ont été randomisés en :

- ▶ Bras avec radiothérapie post-opératoire (PORT), à la dose de 54 Gy en 27 fractions, en 3DRT ou IMRT.
- ▶ Bras contrôle, sans radiothérapie.

Le critère de jugement principal est la survie sans maladie à 3 ans.

Randomisation de 501 patients, 252 dans le groupe radiothérapie et 242 dans le groupe contrôle.

Avec un suivi médian de 4,8 années, la survie sans maladie à 3 ans est de 47 % (IC95 40-54) dans le groupe PORT, contre 44 % (IC95 24-49) dans le groupe contrôle.

La radiothérapie adjuvante après chirurgie complète ne peut donc pas être recommandée comme un standard pour les patients avec CBNPC de stade IIIAN2.

Traitement de maintenance par durvalumab des CBNPC de stade III : résultats à long terme de l'essai PACIFIC

Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476803/>

L'essai PACIFIC visait à évaluer le durvalumab en traitement de maintenance, après radio-chimiothérapie, des carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade III n'ayant pas présenté de progression après deux cures. Il a été comparé à un placebo. Parmi les 713 patients randomisés 709, ont reçu du durvalumab ou un placebo. Les résultats à 4 ans sont :

- ▶ Maintien du bénéfice en survie globale : 46,6 % contre 36,3 % pour le placebo.
- ▶ Maintien du bénéfice en survie sans progression : 35,3 % contre 19,5 % pour le placebo.
- ▶ Médiane de survie de 47,5 mois versus 29,1 mois dans le groupe placebo.

Le durvalumab en entretien est donc bien le standard de traitement pour ces cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés.



Non infériorité de la radiothérapie stéréotaxique par rapport à la chirurgie pour les CBNPC de petite taille

Stereotactic ablative radiotherapy for operable stage I non-small-cell lung cancer (revised STARS): long-term results of a single-arm, prospective trial with prespecified comparison to surgery

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00401-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00401-0/fulltext)

L'essai STARS (NCT00840749) avait pour objectif de comparer le traitement chirurgical et par radiothérapie stéréotaxique (SBRT) des cancers bronchiques non à petites cellules de stade précoce : T≤3cm, cN0. Il n'avait cependant réussi à recruter que 36 patients.

Une analyse poolée des patients des essais STARS et ROSEL a été réalisée, mais comportait de nombreuses limites. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25981812/>)

Cet article présente les données d'un nouvel essai « STARS révisé », avec un seul bras d'étude : traitement par radiothérapie stéréotaxique SBRT, et calcul d'un score de propension pour comparaison au traitement chirurgical. 80 nouveaux patients ont été recrutés.

Le traitement consistait en une dose de 54Gy en 3 fractions pour les tumeurs périphériques ou 50Gy en 4 fractions et un boost jusqu'à 60Gy pour tumeurs centrales.

- ▶ Survie globale à 3 ans : 91 % pour la SBRT contre 91 % pour la chirurgie.
- ▶ Survie globale à 5 ans : 87 % pour la SBRT contre 84 % pour la chirurgie.
- ▶ Survie sans récurrence à 5 ans : 18 % pour la SBRT contre 8 % pour la chirurgie, p = 0.051.

A noter : Une étude mono-bras avec calcul de score de propension n'apporte pas le niveau de preuve d'un essai randomisé avec analyse comparative des groupes. L'essai randomisé « VALOR », actuellement ouvert, prévoit d'apporter des données dans ce sens et d'inclure 670 patients ; NCT02984761.

Toxicité tardive de la radiothérapie adjuvante pour cancer du col utérin : 3DCRT vs IMRT

Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34506246/>

Essai ayant randomisé 300 patientes opérées pour cancer du col utérin, ayant une indication de radiothérapie adjuvante, en : Radiothérapie conformationnelle 3D et Radiothérapie par modulation d'intensité.

La dose était la même dans les deux groupes avec 50Gy en 35 fractions et un boost par curiethérapie HDR par 12 Gy en 2 fractions. Le critère de jugement principal était l'incidence à 3 ans des toxicités gastro-intestinales de grade 2 ou plus (CTCAE 3.0).

Toutes toxicités tardives confondues : 49 % (3D) vs 28 % (IMRT).

Toxicités rapportées par les patientes : meilleurs résultats dans le groupe IMRT sur les diarrhées, l'appétit et les signes fonctionnels gastro-intestinaux.

Pas de différences significatives sur la survie sans récurrence pelvienne ou à distance, avec un meilleur profil de toxicité tardives avec l'IMRT.



RADIOTHÉRAPIE ONCOLOGIQUE

Nouvelle génération d'intelligence artificielle MIM Contour Protégé AI



Prêt à l'emploi

Dès la formation réalisée, vous utiliserez le logiciel, sans collecter un grand volume de données utilisateur de contourage pour démarrer. Rapide à déployer et indépendant du nombre de cas, il s'adapte à tout type de plateau technique.



Rapide et précis

L'Auto-contour démarre immédiatement lorsque MIM reçoit les images de simulation. Ceci réduit significativement le temps d'édition des contours et accélère le processus de segmentation du volume cible.



Nombreuses implantations cliniques

Validé et testé par de nombreuses institutions de référence.

 qualimedis

Tél 01 43 53 68 20 – Contact@qualimedis.fr – www.qualimedis.fr

ANNONCES DE
REPLACEMENTS
AUJOURD'HUI

ANNONCES DE REPLACEMENTS

ANNONCES DE
REPLACEMENTS

ANNONCES DE
REPLACEMENTS

Retrouvez les offres de
remplacements sur notre site

<http://www.sfjro.fr>

[http://www.sfjro.fr/index.php/
ressources/2015-04-09-12-07-54/consulter-
les-offres/50-replacements](http://www.sfjro.fr/index.php/ressources/2015-04-09-12-07-54/consulter-les-offres/50-replacements)



Le Centre Armoricaïn de Radiothérapie, Imagerie médicale et Oncologie (CARIO) à SAINT-BRIEUC recherche **Oncologue-Radiothérapeute** pour remplacements

- ▶ **Le Centre Armoricaïn de Radiothérapie, Imagerie médicale et Oncologie (CARIO) à SAINT BRIEUC recherche Oncologue-Radiothérapeute pour remplacements.**
- ▶ **Période : Remplacements ponctuels ou réguliers de 2 à 4 jours/semaine de février à juin 2022.**
- ▶ **Effectifs : 5 oncologues-radiothérapeutes, 4 oncologues médicaux.**
- ▶ **Plateau technique de radiothérapie**
 - 4 accélérateurs linéaires (2 Clinac, 1 Truebeam, 1 Synergy)
 - Techniques: VMAT, Stéréotaxie crâne, SBRT extra-crânienne
 - Dosimétrie :
 - » 2 TPS : Eclipse, Monaco
 - » R&V : Mosaïq
- ▶ **Remplacements sur une activité de Radiothérapie exclusive en semaine (pas de week-ends, ni hospitalisation, ni astreinte).**
- ▶ **Contact : Dr Emmanuelle LE FUR : e.lefur@cario-sante.fr**

Remplacement Institut de cancérologie de Seine-et-Marne

Le service de radiothérapie de l'Institut de cancérologie de Seine-et-Marne situé au sein de l'hôpital de Jossigny, recherche des remplaçants régulièrement.

Le centre est équipé de 2 clinacs et d'un True Beam pour la réalisation de RT 3D, Vmat et stéréotaxie. L'activité de remplacement concernant les consultations de patients en cours de radiothérapie, validation des CBCT, contourage des volumes cibles, validation des contourages des OAR. Il y a toujours la présence d'un senior sur place.

Le centre est situé au Val d'Europe, accessible en RER A ou par autoroute A4 sortie 12.1.

Merci de contacter par mail le Dr Oscar Berges pour informations complémentaires.

oscar.berges@icsm77.com

Le Centre de Radiothérapie et d'Oncologie Médicale d'OSNY (95) **recherche médecin radiothérapeute et médecin oncologue médical H/F pour des remplacements réguliers**

Créé en 1981, le Centre de Radiothérapie et d'Oncologie Médicale du Val-d'Oise (CROM 95) est installé, depuis 2004, à Osny, au cœur d'un important complexe médical de nouvelle génération.

Le CROM 95 est un site spécialisé en cancérologie avec la pratique de la radiothérapie externe, de la curiethérapie HDR et de l'oncologie médicale.

Avec une équipe médicale composée de quatre oncologues radiothérapeutes et de deux oncologues médicaux, un plateau technique à la pointe des nouvelles technologies et plus de 1 400 nouveaux patients pris en charge annuellement, le CROM95 compte parmi les plus importants centres de radiothérapie et d'oncologie du Nord Ouest Parisien.

► Radiothérapie externe :

- Plateau technique composé d'un scanner dédié, de trois accélérateurs (2 TrueBeam, 1 Oncor prochainement remplacé par un Halcyon), d'une unité de curiethérapie HDR, avec environnement ARIA – Eclipse – Iso-gray.
- Techniques : conformationnel 3D, IMRT RapidArc, Stéréotaxie intra et extra crânienne, Gating 4D.
- 3 Physiciens, 2,5 Dosimétristes, 13,5 Manipulateurs, 1 Directeur Technique.

► L'activité d'oncologie médicale est réalisée en partenariat avec le CHP Sainte-Marie qui dispose de :

- 17 lits d'hospitalisation complète sous la charge d'un médecin généraliste à orientation oncologique.
- Hôpital de jour d'oncologie.

Vos missions

- Réaliser les consultations de radiothérapie ou d'oncologie médicale selon orientation (suivi pendant traitement principalement et quelques nouveaux patients).
- Réaliser les prescriptions et contourages, valider les dosimétries et la mise en place du traitement.
- Valider les traitements de chimiothérapie (Logiciel Chimio).
- Participer aux RCP.
- Répondre aux besoins des équipes (interne CROM, de l'hôpital de jour et de l'hospitalisation complète).
- Donner un avis ponctuel.

Conditions

- Cadre de travail agréable, organisation pour exercer en confiance (notamment présence d'un médecin titulaire en soutien chaque jour), attribution d'une assistante médicale expérimentée présente sur place.
- Amplitude horaire :
 - Oncologie médicale = 8h30 à 18h30.
 - Radiothérapie 8h00 à 19h00 ou avec astreinte TT = 8h00 à fin des traitements (environ 20h30).
- Honoraires de vacation attractifs.
- Prise en charge du déjeuner.
- Prise en charge de l'hébergement / restauration si nuitée(s) à proximité.
- Prise en charge du déplacement depuis le domicile parisien.
- Parking gratuit et disponible.

Pour tous compléments d'information, n'hésitez pas à joindre les médecins titulaires :

- Radiothérapie : Dr BRUNA (a.bruna@crom95.com)
- Oncologie médicale : Dr LADOUANI (a.ladouani@crom95.com) ou Dr SOYER (p.soyer@crom95.com)

Pour nous rejoindre, adressez un email à Céline LEGRAND-HAMON
c.legrand.hamon@crom95.com

CROM95 3
Rue Paul-Emile Victor
95520 OSNY
Site : www.crom95.org – T : 01 30 38 58 05

LES ANNONCES
DE RECRUTEMENT

LES ANNONCES DE RECRUTEMENT

LES ANNONCES
DE RECRUTEMENT

LES ANNONCES
DE RECRUTEMENT

Groupement des radiothérapeutes libéraux
Sainte-Catherine - INSTITUT DU CANCER -
Avignon-Provence (ICAP)

ONCOLOGUE RADIOTHÉRAPEUTE

ICAP : Établissement médical sous statut ESPIC (Établissement de Santé Privé à Intérêt Collectif) dont les activités sont dédiées exclusivement aux traitements du cancer.



PLATEAU TECHNIQUE DE RADIOTHÉRAPIE

- 7 accélérateurs linéaires Varian (juin 2022).
- 2 HALCYON / 2 NOVALIS TRUE BEAM STX / 2 TRUE BEAM / 1 CLINAC.
- 2022 : Acquisition d'un nouvel accélérateur ETHOS : Radiothérapie adaptative.

ACQUISITION DE DONNÉES ANATOMIQUES

- 1 scanner dosimétrique dédié.
- 1 IRM SIEMENS (2 vacations dédiées / semaine).
- 1 lien avec la TEP du Centre Hospitalier d'Avignon.

DOSIMÉTRIE : 17 consoles.

ÉQUIPEMENT DE CURIOTHÉRAPIE : 1 projecteur de source d'iridium haut débit de dose.

SERVICE DE RECHERCHE CLINIQUE



EFFECTIF RADIOTHÉRAPIE -

103 PROFESSIONNELS

- 9 oncologues radiothérapeutes.
- 11 physiciens.
- 45 manipulateurs, 10 dosimétristes.
- 1 coordinatrice de soins, 1 surveillante générale.
- 1 responsable biomédical, 4 techniciens biomédicaux, ½ ETP ingénieur qualité.
- 9 assistantes, 10 secrétaires médicales.

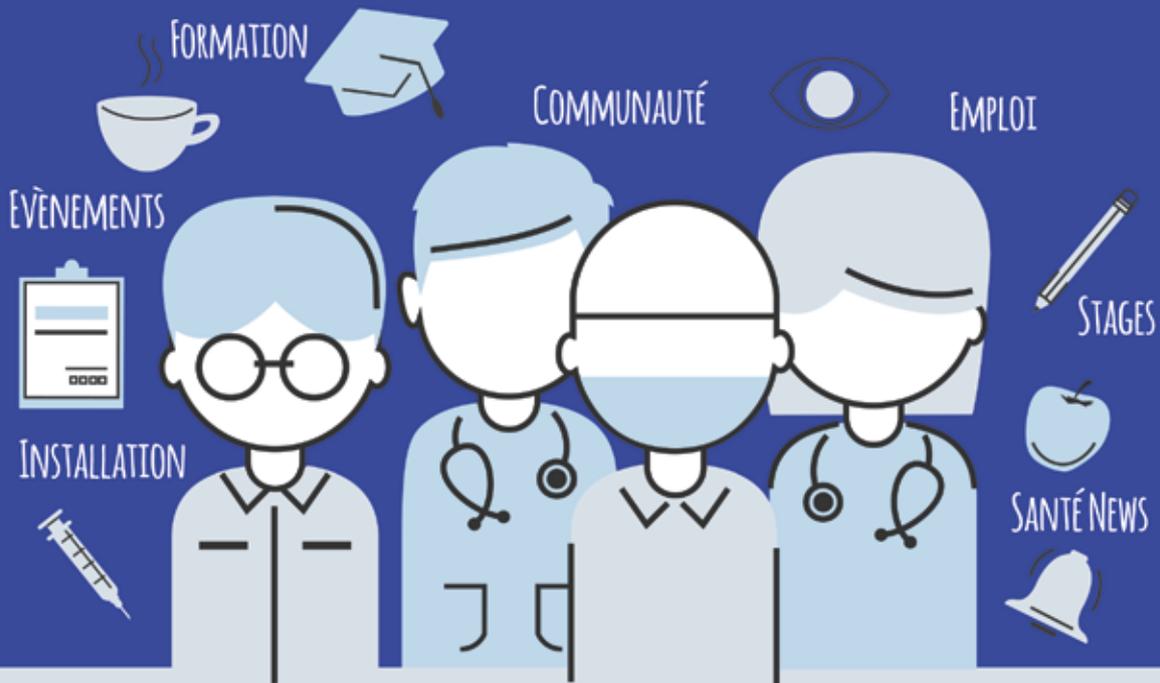
QUELQUES CHIFFRES

- 250 patients traités/jour.
- 2 700 patients traités/an.
- 2 800 simulations-préparations/an.
- 56 000 séances de radiothérapie/an.
- 130 curiethérapies/an.
- Radiothérapie - Stéréotaxie intra et extra crânienne.

PROFIL RECHERCHÉ

Expérience d'Assistant chef de clinique.

Chaque candidature doit être accompagnée d'une lettre de motivation et d'un curriculum vitae et adressée au **Dr Antoine ARNAUD** - Contact : **Chantal Lopez** - c.lopez@isc84.org



RÉSEAU PRO SANTÉ

VOTRE RÉSEAU SOCIAL PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
DES MILLIERS D'OFFRES POUR VOUS



RENDEZ-VOUS SUR WWW.RESEAUPROSANTE.FR
INSCRIPTION GRATUITE

resah.idf
Réseau des Acheteurs Hospitaliers d'Ile-de-France

pôle emploi

UniHA

FEHAP
FÉDÉRATION DES ÉTABLISSEMENTS HOSPITALIERS & D'AIDE À LA PERSONNE
PRIVES NON LUCRATIFS

☎ 01 53 09 90 05 ✉ CONTACT@RESEAUPROSANTE.FR

www.reseauprosante.fr est un site Internet certifié HONcode

