

LA CURIETHÉRAPIE :

UN ATOUT MAJEUR DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS LOCALEMENT AVANCÉ

PLEYERS C (1)

RÉSUMÉ : Le cancer du col utérin est le 4^{ème} cancer féminin le plus diagnostiqué. À un stade localement avancé, la prise en charge standard relève d'un traitement associant de la chimiothérapie, de la radiothérapie et une curiethérapie de clôturation. La curiethérapie est une modalité de radiothérapie, souvent méconnue du grand public, qui permet de délivrer une dose élevée de façon très ciblée, car celle-ci est donnée directement au contact de la tumeur. Cette technique a prouvé son efficacité et son caractère indispensable dans le traitement du cancer du col utérin localement avancé. Elle représente un atout majeur car, malgré l'évolution des techniques de radiothérapie externe plus modernes, il n'y a, à ce jour, aucune alternative équivalente.

MOTS-CLÉS : *Cancer du col de l'utérus - Radiothérapie - Curiothérapie*

BRACHYTHERAPY : A CRUCIAL PART OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER TREATMENT

SUMMARY : Cervical cancer is the 4th most diagnosed cancer in women. At a locally advanced stage, standard treatment combines chemotherapy, radiotherapy and a brachytherapy boost. Brachytherapy is a radiotherapy modality, often unknown, which allows the delivery of a very targeted high dose because it's given directly in contact with the tumor. This technique has proven its effectiveness in the treatment of locally advanced cervical cancer. It represents a major advantage because, despite technical advances, there is currently no alternative yielding equivalent results.

KEYWORDS : *Locally advanced cervical cancer - Radiotherapy - Brachytherapy*

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est le 4^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme à l'échelle mondiale et le 3^{ème} en termes de mortalité associée (1). En Belgique, en 2020, 593 cas ont été répertoriés dont plus de 50 % à un stade localement avancé (2).

On parle de maladie localement avancée lorsque celle-ci n'est pas métastatique à distance, mais qu'elle présente au moins une des caractéristiques loco-régionales suivantes :

- lésion cervicale évaluée à plus de 4 cm;
- extension de la lésion au niveau du paramètre, du tiers vaginal inférieur ou d'un organe adjacent (vessie, rectum);
- atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique (sur base des examens radiologiques et/ou de l'analyse anatomopathologique des ganglions éventuellement prélevés).

Le traitement standard du cancer du col utérin localement avancé est multimodal, il associe de la chimiothérapie, de la radiothérapie et une curiethérapie de clôturation (3).

APERÇU GLOBAL DE LA PRISE EN CHARGE

La radiochimiothérapie se déroule en l'espace de cinq semaines. Vingt-cinq séances de radiothérapie externe sont délivrées, à raison d'une séance par jour (sauf le week-end) et ce, idéalement en association avec une chimiothérapie hebdomadaire à base de platine.

Depuis peu, certaines patientes bénéficient, préalablement à cette séquence, de l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante (4).

Le champ d'irradiation inclut la lésion tumorale primitive, le col et le corps utérin, les paramètres et les aires ganglionnaires (pelviennes ± lombo-aortiques ± inguinales). La planification est adaptée au cas par cas pour délivrer un équivalent de dose de 45 grays (Gy) sur l'ensemble du volume cible avec un boost jusqu'à 60 Gy sur les éventuelles adénopathies pathologiques. Une dose de 45 Gy sur la lésion primitive est, à elle seule, insuffisante pour stériliser la maladie; on sait qu'une escalade de dose jusqu'à 80-85 Gy est nécessaire pour se donner le maximum de chance de réponse locale complète, avec un impact en termes de survie globale.

Les modalités de traitement se sont considérablement modernisées au fil du temps avec des techniques de radiothérapie externe devenues plus conformationnelles. Elles permettent de concentrer la dose sur la cible, d'épargner davantage les organes sains du voisinage (vessie, rectum, intestins...) et, de ce fait, de limiter les toxicités associées. La radiothérapie avec

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

modulation d'intensité (IMRT) puis les techniques avec modulation d'intensité volumétrique par arcthérapie (VMAT) ont ainsi progressivement remplacé les anciennes modalités de radiothérapie en deux et trois dimensions.

Cependant, même avec ces techniques de pointe, il est impossible, en radiothérapie externe, d'atteindre l'objectif de dose requis au niveau de la lésion cervicale sans dépasser les doses de tolérance pour les organes voisins. La curiethérapie est, à ce jour, la seule technique qui permet de rencontrer l'objectif; il n'existe aucune alternative équivalente en termes de résultats (5).

CURIETHÉRAPIE UTÉRO-VAGINALE : LE CONCEPT

La curiethérapie est une modalité d'irradiation consistant à mettre au contact direct, ou à l'intérieur même de la tumeur, une source radioactive (généralement de l'iridium). La tumeur est ainsi exposée à des hautes doses, tout en permettant, grâce au gradient de dose élevé (décroissance de l'ordre de 10 %/mm), d'épargner les tissus sains environnants. La curiethérapie est donc une technique de radiothérapie très ciblée, qui limite fortement les effets secondaires.

La micro-source radioactive est acheminée au contact de la tumeur par l'intermédiaire d'un dispositif creux, appelé applicateur, dans lequel la source peut se déplacer. Cet applicateur est mis en place en salle d'opération, sous anesthésie, et reste ainsi positionné durant toute la durée du traitement.

Au CHU de Liège, nous prenons en charge nos patientes en suivant les recommandations internationales établies par le Groupe Européen de Curiothérapie et la Société Européenne de Radiothérapie et Oncologie GEC ESTRO (6-9). Comme la radiothérapie externe, la curiethérapie s'est considérablement modernisée au fil des années et ce, notamment grâce à l'apport de l'imagerie. La curiethérapie, de nos jours, est adaptative et guidée par l'image (IGABT : «Image Guided Adaptive Brachytherapy»). La planification est, en effet, réalisée sur base d'une imagerie IRM 3D; les volumes et doses de prescription sont adaptés en fonction de la régression tumorale post-radiochimiothérapie.

Il existe différents modèles d'applicateurs : applicateur d'Utrecht, applicateur de Vienne..., chacun avec diverses spécificités. Initialement, les systèmes se limitaient à des dispositifs endocavitaires (placés dans la lumière du canal cervical et du vagin). Ensuite, la curiethérapie

interstitielle (implantation d'aiguilles en intratumoral) s'est développée pour permettre de traiter, de façon plus optimale, des tumeurs asymétriques avec, par exemple, des extensions plus latérales (paramétriales). L'IGABT avec usage d'applicateurs, couplant les modalités endocavitaire et interstitielle, permet de mieux couvrir la cible et d'épargner davantage les organes à risque pour un meilleur contrôle local, une meilleure survie et moins de toxicités (10). Un exemple d'applicateur de ce type, couramment utilisé au CHU de Liège, est illustré à la **Figure 1**.

CURIETHÉRAPIE UTÉRO-VAGINALE : EN PRATIQUE

La curiethérapie est réalisée de façon rapprochée à la suite de la radiochimiothérapie, car l'ensemble de la prise en charge doit être bouclée endéans les 50 à 55 jours après l'initiation du traitement. Au CHU de Liège, nous délivrons la dose selon le mode haut débit de dose (HDR : «High Dose Rate»); 4 fractions de 7 Gy sont donc nécessaires pour atteindre l'objectif de dose au niveau cervical. Contrairement à la radiothérapie externe où un grand nombre de séances est nécessaire, la curiethérapie est délivrée en un nombre de séances très réduit, car de plus fortes doses peuvent être délivrées par séance. Deux courtes hospitalisations d'environ 48h sont organisées à une semaine d'intervalle. Durant chacune de ces hospitalisations, 2 fractions de 7 Gy sont délivrées.

Voici le parcours type d'une patiente prise en charge dans notre institution pour une curiethérapie utéro-vaginale de clôture.

- La patiente est admise en chambre d'hospitalisation la veille de la procédure. Une biologie est réalisée, des adaptations thérapeutiques

Figure 1. Ring applicateur avec une tige utérine centrale endocavitaire et des aiguilles interstitielles



pré-opératoires éventuelles sont initiées (transfusion, hydratation, supplémentation ionique...) et une préparation digestive est mise en place (lavement, régime sans résidu...).

- Le jour de la procédure, la patiente bénéficie d'une anesthésie (générale ou rachidienne) et est installée en position gynécologique. Un examen clinique gynécologique minutieux est réalisé pour évaluer la réponse tumorale à la radiochimiothérapie. Une sonde urinaire est mise en place. Sous contrôle échographique endorectal, l'applicateur est progressivement mis en place après dilatation du canal cervical. Le type de matériel (taille de ring, longueur et angulation de la tige utérine, nombre et positionnement des éventuelles aiguilles interstitielles...) est déterminé sur base de l'imagerie IRM du diagnostic (et éventuellement d'une imagerie de réévaluation en cours de radiochimiothérapie), des examens cliniques au diagnostic et lors de la curie et de l'imagerie échographique peropératoire.

- Une fois réveillée, la patiente est allongée dans son lit en décubitus dorsal strict. La sonde urinaire et l'applicateur utéro-vaginal sont en place. Une imagerie IRM est acquise (ou un scanner en cas de contre-indication) afin de vérifier la bonne position du matériel et de réaliser la planification.

- L'applicateur est modélisé sur les images par l'équipe physique. Le médecin curiethérapeute s'occupe de la délimitation des volumes cibles

et des organes à risque. Il établit ensuite la dosimétrie et l'optimise pour permettre de donner la dose nécessaire à la cible, tout en épargnant autant que possible les organes à risque.

- Une fois le plan de traitement optimal déterminé et validé, la patiente est conduite dans la salle de traitement où se trouve le projecteur de source. Les différentes parties de l'applicateur (tiges creuses) sont connectées par des tubes de transfert à la machine renfermant la source radioactive. Une fois que le traitement est lancé, la source est libérée du projecteur et va se déplacer dans l'applicateur pour délivrer la dose aux positions déterminées lors de la dosimétrie. Ce traitement est indolore et dure une dizaine de minutes. Une fois la séance terminée, les tubes de transfert sont déconnectés, l'applicateur est toujours en place et la patiente repart en chambre, alitée jusqu'au lendemain.

- Le lendemain matin, on reconnecte une nouvelle fois le dispositif au projecteur pour une deuxième séance de traitement. La sonde urinaire et l'applicateur sont ensuite retirés après administration d'un traitement décontractant. La patiente est surveillée quelques heures, puis autorisée à regagner son domicile pour quelques jours.

- Toute cette procédure est répétée une seconde fois la semaine suivante, toujours selon la même succession d'étapes comme résumé dans la **Figure 2** et illustré dans la **Figure 3**.

Figure 2. Les différentes étapes de la curiethérapie utéro-vaginale, de l'implantation jusqu'au traitement

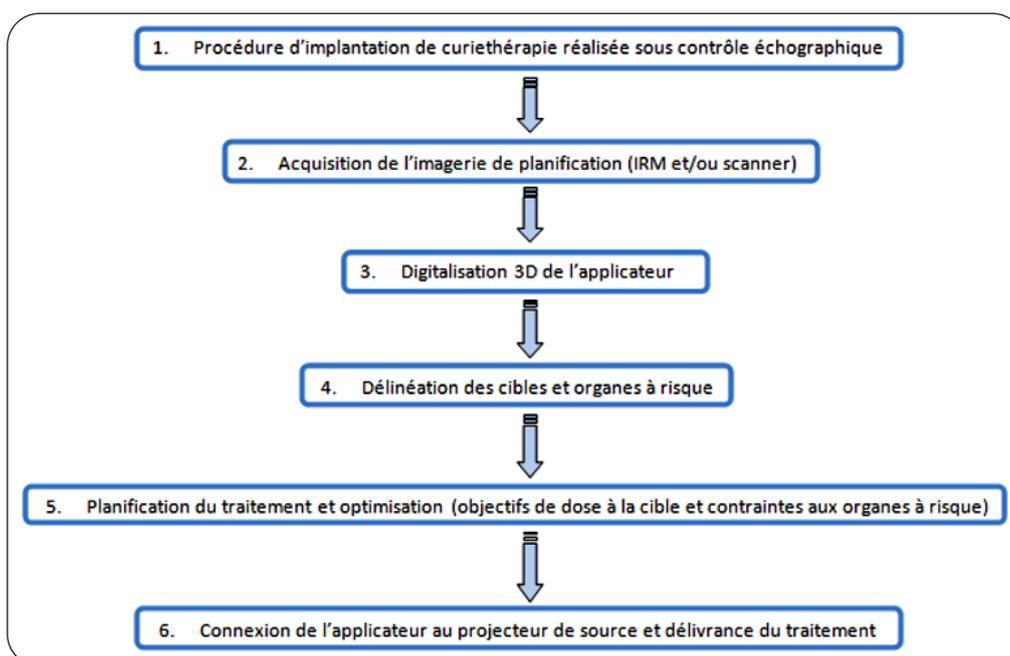
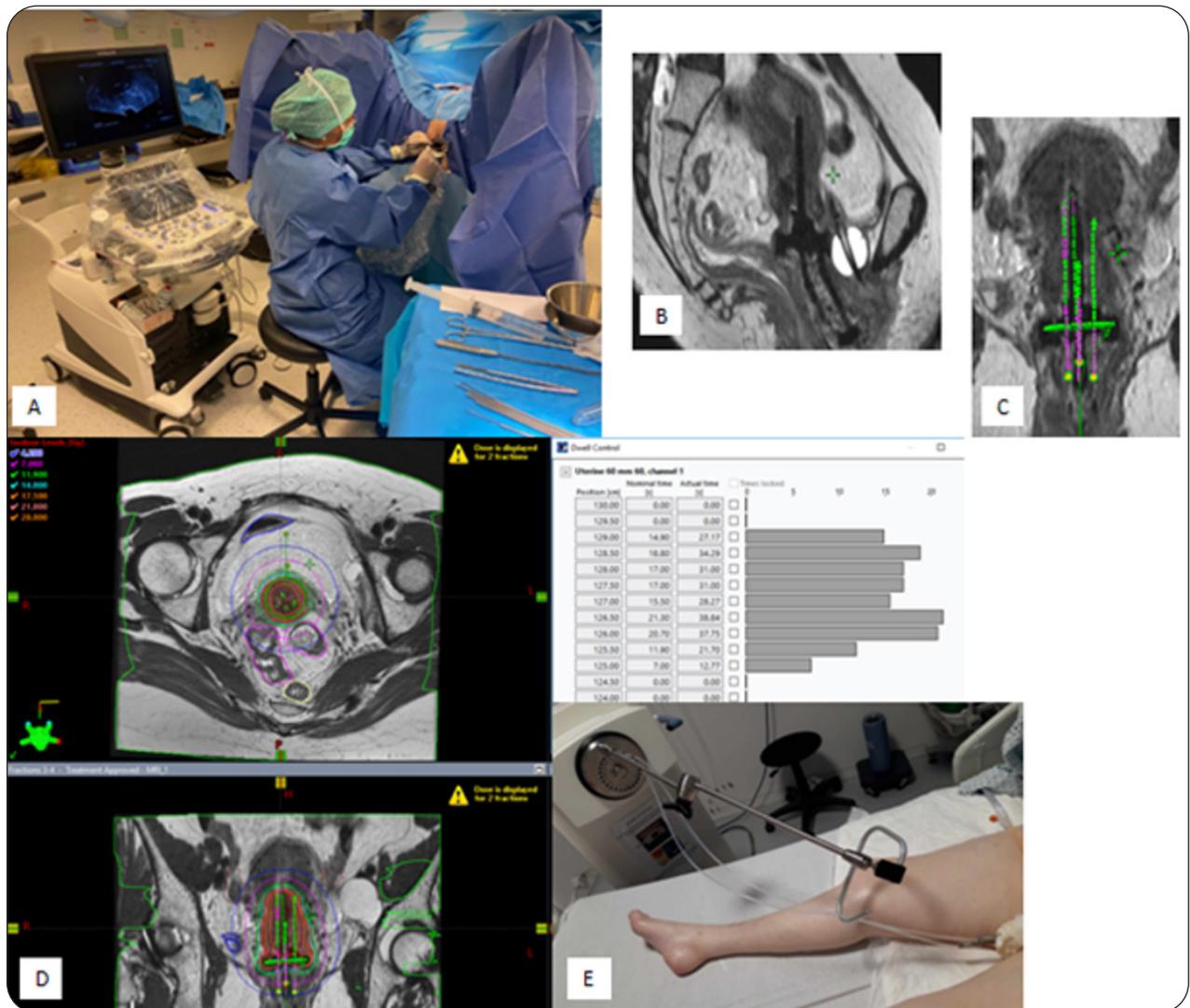


Figure 3. Illustration de la procédure de curiethérapie utéro-vaginale



Implantation per-opératoire (A), imagerie IRM avec applicateur en place (B), digitalisation 3D du matériel sur IRM (C), contournage des cibles et organes à risque, planification et optimisation (D), connexion de l'applicateur au projecteur et traitement (E).

CURIETHÉRAPIE UTÉRO-VAGINALE : RÉSULTATS ET SUIVI

Six semaines après la fin de la curiethérapie, la patiente est revue en consultation pour une réévaluation clinique précoce. Le bilan radiologique (IRM pelvienne + PET scanner) n'est, quant à lui, réalisé que 3 mois après la fin du traitement.

Les résultats suite au traitement combinant la radiochimiothérapie et l'IGABT ont été largement rapportés grâce au protocole EMBRACE («Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adap-

tive BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer»). Comme le montrent les données de l'étude multicentrique RetroEMBRACE, les résultats sont très satisfaisants, avec un contrôle local de 91 %, une survie spécifique liée au cancer de 79 % et des toxicités sévères très limitées (5-7 % de toxicités digestives, urinaires et vaginales de grades 3 à 5 à 5 ans) (10).

Toute patiente traitée pour un cancer du col localement avancé dans notre institution fait l'objet d'un suivi multidisciplinaire rapproché : tous les trois mois les deux premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans par rapport à la fin de la prise en charge initiale. L'impact phy-

sique et psychologique de tous les traitements subis est également très important à prendre en considération dans le suivi; les patientes sont accompagnées dans la gestion éventuelle des toxicités tardives et dans leur réhabilitation sexuelle.

CONCLUSION

Le traitement du cancer du col utérin localement avancé relève d'une prise en charge multimodale associant de la chimiothérapie, de la radiothérapie et une curiethérapie de clôturation. Ces deux modalités d'irradiation ont considérablement évolué ces dernières années grâce aux progrès techniques et à l'apport de l'imagerie, avec un réel impact sur la survie des patientes. Cependant, tous les centres de radiothérapie n'ont pas le matériel et les compétences pour réaliser la curiethérapie adaptative guidée par l'image. Aucune technique de radiothérapie externe ne permettant de se substituer à la curiethérapie, il est, dès lors, nécessaire que les patientes soient référées dans des centres experts pour une prise en charge optimale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Consulté le 14/07/2023.
2. Cancer Fact Sheets, Belgian Cancer Registry, Incidence Year 2020, Brussels 2022. Available from: <https://kankerregister.org/Publications>. Consulté le 29/01/2024.
3. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;**33**:649-66.
4. McCormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G, et al. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Annals of Oncology* 2023;**34**:S1276.
5. Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, et al. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;**88**:537-9.
6. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;**74**:235-45.
7. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;**78**:67-77.
8. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2010;**96**:153-60.
9. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol* 2012;**103**:113-22.
10. Sturdza, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;**120**:428-33.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Pleyers C, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
Email : c.pleyers@chuliege.be