



**HAL**  
open science

# Tumeurs urétrales et péri-urétrales de la femme traitée par curiethérapie

Mickaël Andraud

► **To cite this version:**

Mickaël Andraud. Tumeurs urétrales et péri-urétrales de la femme traitée par curiethérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03414636

**HAL Id: dumas-03414636**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03414636v1>**

Submitted on 4 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2021

Thèse n°3152

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ANDRAUD, Mickaël

Né le 12/06/1992 à BERGERAC

Le 19/10/2021

**Tumeurs urétrales et péri-urétrales de la femme traitée par  
curiethérapie**

Sous la direction de : Pr Cyrus CHARGARI

Membres du jury :

Mme DURDUX, Catherine  
M. ENCAOUA, Johan  
M. SIMON, Jean-Marc  
Mme VENDRELY, Véronique  
M. CHARGARI, Cyrus

Président  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur



**U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES**

Année 2021

Thèse n°3152

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ANDRAUD, Mickaël

Né le 12/06/1992 à BERGERAC

Le 19/10/2021

**Tumeurs urétrales et péri-urétrales de la femme traitée par  
curiethérapie**

Sous la direction de : Pr Cyrus CHARGARI

Membres du jury :

Mme DURDUX, Catherine  
M. ENCAOUA, Johan  
M. SIMON, Jean-Marc  
Mme VENDRELY, Véronique  
M. CHARGARI, Cyrus

Président  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur

## Remerciements

---

À ma Présidente du jury,

**Madame le Professeur Catherine DURDUX**

Professeur des Universités — Praticien Hospitalier en Oncologie-Radiothérapie

Chef du Service d'Oncologie-Radiothérapie de l'Hôpital Européen Georges-

Pompidou

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre investissement dans l'enseignement et la formation que vous fournissez aux étudiants de notre noble et passionnante spécialité. Merci de votre aide et de votre bienveillance.*

À mes Juges,

**Monsieur le Professeur Jean-Marc SIMON**

Professeur des Universités — Praticien Hospitalier en Oncologie-Radiothérapie

Chef du Service d'Oncologie-Radiothérapie de l'Hôpital La Pitié-Salpêtrière

*Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Merci de votre affabilité et de votre enseignement. Je vous suis reconnaissant de la confiance que vous me portez pour notre future collaboration, que je sais déjà enrichissante.*

**Madame le Professeur Véronique VENDRELY**

Professeur des Universités — Praticien Hospitalier en Oncologie-Radiothérapie  
Service d'Oncologie-Radiothérapie de l'Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

*Je vous remercie sincèrement de votre participation à ce jury. Merci de votre  
disponibilité et de vos conseils. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse  
reconnaissance.*

**Monsieur Johan ENCAOUA**

Praticien Hospitalier en Oncologie-Radiothérapie  
Chef du Service d'Oncologie-Radiothérapie du CHU de La Réunion

*Je te remercie infiniment de ta participation à ce jury. Merci pour ces années d'enseignement et de conseils quotidiens. Merci de chaque moment passé à tes côtés. Merci pour ta générosité et tout ce que tu as fait pour moi.*

*Tu es une personne extraordinaire, partie intégrante de qui je suis et j'espère un jour être à la hauteur de qui tu es et de ce que tu m'as apporté.*

À mon directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Cyrus CHARGARI**

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce — Praticien Spécialiste de CLCC

Chef du service de curiethérapie de l'Institut Gustave Roussy

Chevalier de l'Ordre national du Mérite

*Un immense merci pour ton aide, pour tout le temps passé à me former. Merci pour ta disponibilité sans faille, ta générosité et ton talent exceptionnel. Tu as su croire en moi lors de ma toute fraîche arrivée en métropole. Merci encore de tout ce que tu as fait pour moi.*

À ma famille,

**Mes parents,**

*Soutien inconditionnel depuis mon plus jeune âge. Vous m'avez toujours poussé plus loin et toujours apporté tout ce que je désirais. Vous avez su être là dans les moments importants et je ne sais comment vous remercier. Merci infiniment d'être là pour moi.*

**Ma grand-mère,**

*Cette personne extraordinaire qui s'est toujours occupée de moi, qui a toujours rêvé de me voir Docteur.*

*J'aurais aimé que tu sois là. Tu me manques infiniment.*

**Au service de Radiothérapie du CHU Sud Réunion,**

A ce service qui m'a accueilli pendant ces années loin de chez moi...

Au meilleur de tous les services

Aux manipulateurs, tous plus parfaits les uns que les autres.

**Anaïs, Léa, Aurélie et Estelle.** *Ces femmes fortes toujours prêtes à aider et dévouées à leur métier. Ces mères de famille qui m'ont accueilli si facilement.*

**Guillaume, Alexandre et Mickaël,** *à l'humour douteux mais d'un investissement sans faille.*

Aux cadres,

**Chantal et Sabine,** *parfaites et indispensables.*

A MON cadre, **Cédric,** ma PICARDO. *Mon rayon de soleil chaque jour dans le service. Mon compagnon de rire et de fous rires.*

Aux secrétaires,

**Marinelle, Sylvie, Virginie et Christine.** *Les meilleures secrétaires du monde. Le liant et la façade extérieure si belle de notre service.*

A la physique,

**Germain, Cédric, Céline, Manu, Maxime, Armelle et notre grand manitou Éric.** *Cette physique prête à manger du chocolat jour et nuit. Prête à tout pour te faire rire et pour donner son maximum pour les patients. A ce dévouement, si rare.*

**Perrine...** *Je ne t'oublie pas.*

A notre unique (et combien unique) infirmière,  
**Annie.** *Pour ta justesse, ta rigueur et ton investissement. Tu es indispensable à ce  
service.*

Au Docteur **Valérie MAGNIN**, *sans qui je n'aurais jamais fait radiothérapie...*

### **A l'annexe de la Radiothérapie, l'Oncologie Médicale**

Au Docteur **Ahfat LAM**, *un roc, inébranlable au quotidien. Mon partenaire de  
restaurant.*

Au Docteur **Florence LAI-TIONG**, *mon amie. Ce petit bout de femme qui renferme  
un chihuahua qui adore crier. Unique et incroyable.*

Au Docteur **Christine HAIE-MEDER**, *légende de la curiethérapie, qui m'a proposé  
au décours d'un cocktail sur la plage, de venir à Gustave Roussy. Un instant qui  
bousculera ma vie à jamais.*

A mes amis,

*A **Claire**, mamie, qui malgré la distance a su être ma référence au quotidien.*

*Rencontré sur les bancs de l'université, tu es devenue au fil des années, indispensable. Ta gentillesse et ta générosité n'est qu'une infime partie de ce que tu es. Je ne peux exprimer l'émotion qui m'anime quand je pense à toi. Merci pour ton soutien et ton écoute inconditionnels de mes péripéties de vie. Merci pour chaque instant, chaque moment unique.*

*À **Faustine**, Fofu pour les intimes, devenue rapidement une de mes meilleures amies. D'une énergie et d'une bonne humeur sans faille, tu es pour moi un exemple. Tu as toujours su être là dans les moments difficiles. Grâce à toi, j'ai su devenir une personne simple (joke), merci à toi. Livrer mes sentiments n'est pas chose facile, pourtant, tu connais la place que tu occupes pour moi.*

*À **Laura**, amie d'enfance, présente depuis toujours. Tu as vécu, plus que quiconque le début de ce long périple. Ta gentillesse sans limite est exemplaire et je n'oublierai jamais l'importance que tu as pour moi. Malgré la distance, je serai toujours là pour toi.*

*À **Perrine**, Perrin Cœur, une évidence à La Réunion. Ton charme, ton humour et ton espièglerie m'a subjugué au premier regard. En arrivant, j'ai su que tu deviendrais une personne importante pour moi. Merci de m'avoir si souvent fait rire et réconforté. Merci d'être qui tu es. Ne change rien, tu es tout simplement parfaite.*

À **Coraline**, initialement mon exemple professionnel, rapidement devenue mon amie.

*Comment ne pas t'aimer ? Tu es unique et impressionnante. Mon esprit est chargé de souvenirs et de moments passés avec toi. Je n'ai qu'une hâte, en créer de nouveau.*

À **Manon**, ce personnage haut en couleur, d'une bonté inégalée, qui m'a rapidement prise sous son aile. Je suis heureux de pouvoir te compter parmi mes amis. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi et pour tous les bons moments passés ensemble.

À **Benjamin**, Benji, cette personne en qui je me reconnais. Ta folie n'a de cesse de m'éblouir et de m'impressionner. Ton empathie est un exemple pour moi. Merci d'être une partie intégrante de ma vie Parisienne. Une jeune amitié, faite pour durer.

À **Cyrielle**, cette maman du sud. À tous ces moments ensemble.

À **Juliette**, cette folie douce et adorable. Ta gentillesse n'a d'égale que ton grand cœur. Une rencontre.

À **Bacem**, un cœur d'or dans une enveloppe PRADA.

À **Jérôme**,

*Cette personne hors du commun qui a su me supporter pendant toutes ces années.*

*Tu as et tu auras toujours une place particulière dans mon cœur. Je te remercie infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi. Je mesure chaque jour la chance de t'avoir rencontré.*

**À Simon,**

*À cette rencontre inattendue avec qui j'ai vécu La Réunion différemment. Une parenthèse de vie inoubliable m'ayant accompagné dans les derniers moments de ce travail. Une rencontre importante.*

À mes co-internes d'ici et d'ailleurs,

**Minh Han**, alias petit TA, **Nicolas**, mon réanimateur, mon trio parisien. Merci de tous ces moments passés et à venir.

À **Geoffroy** et **Édouard**, mes Gustave Boys.

**Margot**, ma rouspéteuse du Sud-Ouest. Merci pour ces moments.

**Sarah**, Ma JACINTO dela Grata, **Anaïs**, **Laura** et **Sébastien**. Mes acolytes ayant rendu le semestre génial, incroyable.

À **Marion** et **Lisa**, mes indispensables. Une magnifique rencontre, juste un début je l'espère.

À **Amélie**, un exemple tout simplement.

À **Radouane**, une version orientale de moi, calme et mesurée. Merci de ta gentillesse.

## Table des matières

---

I. INTRODUCTION .....	19
I.1. Épidémiologie.....	19
I.2. Facteurs de risque et symptômes .....	20
I.3. Diagnostic.....	21
I.4. Thérapeutique .....	25
I.5. Curiethérapie.....	26
II. ARTICLE .....	33
II.1. Introduction.....	33
II.2. Materials and methods .....	34
II.2.1. Patient selection.....	34
II.2.2. Therapeutic indication.....	35
II.2.3. Brachytherapy Procedure .....	36
II.2.4. Statistical Analysis .....	37
II.3. Results .....	37
II.3.1. Patients and tumors .....	37
II.3.2. Treatments.....	40
II.3.3. Local control and survival results.....	41
II.3.4. Toxicity.....	49
II.4. DISCUSSION .....	51
II.5. CONCLUSION .....	56
III. DISCUSSION .....	57
IV. CONCLUSION .....	62
Références bibliographiques .....	63
Serment d’Hippocrate.....	68

## Table des illustrations

---

Figure 1 — <i>FIGO/TNM/AJCC</i> .....	24
Figure 2 — <i>Exemple d'applicateurs moulés vaginaux personnalisés</i> .....	26
Figure 3 — <i>Exemple d'implantation interstitielle à main levée pour la réalisation d'une curiethérapie vaginale et péri-urétrale</i> .....	28
Figure 4 — <i>Exemple d'implantation interstitielle à main levée pour la réalisation d'une curiethérapie vaginale et péri-urétrale</i> .....	28
Figure 5 — <i>Exemple de distribution de la dose pour une implantation vaginale et péri-urétrale gauche</i> .....	29
Figure 6 — <i>Local Recurrence Probability for all patients</i> .....	42
Figure 7 — <i>Local Recurrence Probability by groups</i> .....	42
Figure 8 — <i>Progression Free Survival for all patients</i> .....	43
Figure 9 — <i>Progression Free Survival by groups</i> .....	44
Figure 10 — <i>Metastatic Progression Free Survival for all patients</i> .....	45
Figure 11 — <i>Metastatic Progression Free Survival by groups</i> .....	45
Figure 12 — <i>Overall Survival for all patients</i> .....	46
Figure 13 — <i>Overall Survival by groups</i> .....	47
Figure 14 — <i>Overall Survival by brachytherapy technique</i> .....	48
Figure 15 — <i>Overall Survival by local relapse</i> .....	48

## Table des tableaux

---

Table 1 — <i>Patients and tumors characteristics</i> .....	38
Table 2 — <i>Brachytherapy characteristics</i> .....	40
Table 3 — <i>Tumors size at brachytherapy and complete remission</i> .....	41
Table 4 — <i>Toxicities</i> .....	50

# I. INTRODUCTION

---

## I.1. Épidémiologie

Le cancer primitif du vagin est une entité rare dans le monde et particulièrement en France, où il représente 1 % des cancers gynécologiques, avec une incidence de 0,2/100 000 femmes et 162 nouveaux cas en 2018 (registre des cancers du réseau Francim). L'âge moyen au diagnostic est de 75 ans avec une forte majorité des patientes prises en charge à un âge compris entre 60 et 85 ans.

L'incidence dans le monde est plus élevée qu'en France : le cancer du vagin représente 17 901 nouveaux cas dans le monde en 2020 avec une incidence de 0,36/100 000. L'âge moyen est similaire ainsi que les histologies. De plus grandes incidences sont observées sur certains continents comme l'Afrique ou l'Asie. (1,2)

Les principales histologies sont représentées par les carcinomes épidermoïdes (80 à 90 % des cas), devant les adénocarcinomes qui constituent 5 à 15 % des cas. À côté des tumeurs vaginales primitives, il existe un nombre élevé de patientes présentant des localisations vaginales en rapport avec une métastase d'un cancer uro-génital ou une rechute locale d'un cancer du col ou du corps utérin, expliquant des formes histologiques variées (adénocarcinomes endométrioides, adénocarcinomes colloïdes muqueux, adénocarcinomes à cellules claires, adénocarcinome primitif...). (3-5) Il est aussi retrouvé plus rarement des lésions pagétoïdes, des sarcomes (6) (ex. : rhabdomyosarcomes botryoïdes pédiatriques), des carcinosarcomes, des carcinomes urothéliaux, des carcinomes adénoïdes kystiques. La rareté de ces pathologies contribue à complexifier le traitement des tumeurs vaginales, la prise en charge devant être personnalisée au cas par cas. Le pronostic dépend principalement du stade de la

maladie. De manière non exhaustive, les lésions bénignes peuvent correspondre à des léiomyomes, hamartomes, kystes périméatiques, caroncule urétrale, polype urétral, abcès et autres pathologies des glandes de Skene et Bartholin, etc. Elles ne sont pas traitées ici.

## **I.2. Facteurs de risque et symptômes**

Plusieurs facteurs de risques de cancer primitif du vagin ont été identifiés et sont bien connus. Le principal facteur de risque des cancers gynécologiques, et en particulier du cancer du vagin, est l'existence d'une infection à Papilloma Virus Humain (HPV). Les principaux virus oncogènes sont le 16 et 18, le 16 étant le plus fréquemment rencontré (55 %)(7–11).

L'âge représente un facteur de risque avec une incidence principale vers 75 ans (1).

L'antécédent du cancer du col utérin augmente de manière importante l'incidence des cancers primitifs du vagin, sachant qu'il est parfois difficile de différencier seconds cancers primitifs liés à l'HPV et récurrences vaginales d'un cancer du col utérin précédemment traité. Par définition, le diagnostic de cancer primitif vaginal exclura l'antécédent de cancer du col utérin récent (< 5 ans) (12).

Le tabac augmente le risque de cancer du vagin d'un facteur 2.

Il existe également des facteurs de risques extrinsèques : ainsi, l'exposition in utero au Diethylstilbestrol/Distilbène augmente fortement l'incidence des adénocarcinomes à cellules claires, chez la jeune femme avec un âge moyen de survenue du cancer très précoce (en moyenne 19 ans) dans cette population spécifique.

Les tumeurs vaginales malignes primitives ou secondaires ne donnent parfois que peu de symptômes, et ils sont le plus souvent révélateurs d'une pathologie déjà avancée. Ces tumeurs évoluent le plus souvent à bas bruit, rendant leur diagnostic difficile. La symptomatologie est principalement représentée par un syndrome de masse intravaginale, pouvant entraîner des dyspareunies et des saignements post-coïtaux. Souvent, des pertes vaginales y sont associées. Dans le cas de tumeurs survenant à proximité de l'urètre, le symptôme prédominant est le syndrome de masse, pouvant déborder au niveau de l'introïtus, possiblement associé à des troubles fonctionnels urinaires.

### **I.3. Diagnostic**

Les tumeurs vaginales primitives sont préférentiellement situées au niveau du tiers supérieur postérieur du vagin et au niveau du tiers inférieur en regard de la paroi antérieure du vagin. Les atteintes sont fréquemment multi focales.

Notre étude s'intéresse plus particulièrement aux atteintes antérieures du tiers inférieur du vagin, dans la région périnéale. Ces localisations sont plus rares en cas de tumeur vaginale primitive, mais assez fréquentes lorsqu'on s'intéresse aux métastases vaginales d'un cancer gynécologique, en particulier pour les tumeurs utérines endométriales. Elles posent par ailleurs d'importantes difficultés thérapeutiques compte tenu de la fragilité de la muqueuse du tiers inférieur du vagin et de la morbidité attendue de la chirurgie.

Le diagnostic des tumeurs vaginales repose en premier lieu sur un examen gynécologique approfondi avec réalisation d'un toucher vaginal et d'un toucher rectal pour définir l'atteinte initiale. Une biopsie est réalisée pour obtenir une preuve histologique de la pathologie. Les bilans sont complétés principalement par une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pelvienne et lomboaortique, permettant une excellente visualisation des tissus mous péri-vaginaux (13–15). Divers protocoles d'acquisitions existent, et certains peuvent être complétés par des opacifications basses (vaginale et/ou rectale) pour améliorer l'interprétation de l'examen. L'acquisition en séquence T2 est cependant le plus souvent suffisante au diagnostic, les séquences fonctionnelles de perfusion et diffusion étant plus utiles en situation de suivi post-thérapeutique pour distinguer remaniements et reliquat/rechute tumorale. Le bilan est ensuite complété par un scanner thoraco-abdomino-pelvienne ou par un examen plus précis pour l'atteinte ganglionnaire : la TEP TDM (Tomographie par Émission de Positons). En effet, ces tumeurs ont une importante lymphophilie rendant, depuis quelques années, le recours à la TEP TDM indispensable dans les stades avancés (16). Une cystoscopie peut être réalisée selon l'atteinte initiale. Ce bilan permet une stadification précise de la maladie selon la dernière actualisation de la FIGO/TNM/AJCC Stage (<https://www.cancer.org/cancer/vaginal-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>).

AJCC Stage	Stage grouping	FIGO Stage	Stage description*
IA	T1a N0 M0	I	<p>The cancer is only in the vagina and is no larger than 2 cm (4/5 inch) (T1a).</p> <p>It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).</p>
IB	T1b N0 M0	I	<p>The cancer is only in the vagina and is larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T1b).</p> <p>It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).</p>
IIA	T2a N0 M0	II	<p>The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall and is no larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T2a).</p> <p>It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).</p>
IIB	T2b N0 M0	II	<p>The cancer has grown through the vaginal wall, but not as far as the pelvic wall and is larger than 2.0 cm (4/5 inch) (T2b).</p> <p>It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).</p>

III	T1 to T3 N1 M0	III	<p>The cancer can be any size and might be growing into the pelvic wall, and/or is growing into the lower 1/3 of the vagina, and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis) which is causing the kidneys to not work. (T1 to T3).</p> <p>It has also spread to nearby lymph nodes in the pelvis or groin (inguinal) area (N1) but not distant sites (M0).</p>
	OR		
	T3 N0 M0	III	<p>The cancer is growing into the pelvic wall, and/or is growing into the lower 1/3 of the vagina, and/or has blocked the flow of urine (hydronephrosis) which is causing the kidneys to not work. (T3).</p> <p>It has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant sites (M0).</p>
IVA	T4 Any N M0	IVA	<p>The cancer is growing into the bladder or rectum or is growing out of the pelvis (T4).</p> <p>It might or might not have spread to lymph nodes in the pelvis or groin (inguinal area) (Any N). It has not spread to distant sites (M0).</p>
IVB	Any T Any N M1	IVB	<p>The cancer has spread to distant organs such as the lungs, liver, or bones. (M1). It can be any size and might or might not have grown into nearby structures or organs (Any T).</p> <p>It might or might not have spread to nearby lymph nodes (Any N).</p>

Figure 1 — FIGO/TNM/AJCC

## I.4. Thérapeutique

Les cancers de localisations vaginales sont rares, avec peu de données permettant de guider la prise en charge. La plupart des données disponibles se sont par ailleurs intéressées uniquement au traitement des tumeurs vaginales primitives et peu de publications permettent de guider le traitement des rechutes vaginales d'autres cancers gynécologiques (ex. : col, endomètre), qui est le plus souvent réalisé en suivant les données issues de la prise en charge des cancers primitifs du vagin.

Par analogie avec le cancer du col utérin, le traitement des cancers primitifs du vagin est basé sur la chirurgie pour les stades précoces atteignant le tiers supérieur du vagin. L'atteinte des deux tiers inférieurs du vagin rend également difficile une chirurgie conservatrice en marges saines, et l'association d'une radiothérapie et d'une curiethérapie est habituellement proposée en première intention, y compris pour des stades précoces, afin d'éviter de cumuler les morbidités d'une chirurgie et d'une irradiation. Pour les tumeurs localement évoluées (atteinte péri-vaginale et/ou paramétriale et/ou ganglionnaire), l'association d'une radiochimiothérapie et d'une curiethérapie constitue le traitement de référence (17,18).

La radiothérapie et la curiethérapie guidée par imagerie 3D ont une place grandissante dans l'arsenal thérapeutique de ces lésions (19–23). En 2020, des recommandations sur le traitement des tumeurs du vagin par curiethérapie ont été éditées par le groupe de travail gynécologique du GEC-ESTRO (The Groupe Européen de Curiothérapie [GEC] and the European Society for Radiotherapy & Oncology [ESTRO]). (24)

Le traitement des cancers du vagin est complexe. En particulier, la localisation des lésions urétrales et péri-urétrales rend le traitement chirurgical particulièrement compliqué et rapidement morbide. Les chirurgies carcinologiques nécessitent des

marges de résections importantes, entraînant dans cette situation des délabrements conséquents et une préservation d'organe difficile. Le traitement de tumeurs urétrales et péri-urétrales doit donc prendre en compte l'histologie tumorale mais également la complexité de la localisation. Les tumeurs péri-urétrales se rencontrent aussi bien dans le cas de lésions primitives que de tumeurs secondaires (récidive/lésion secondaire d'un primitif plus fréquent comme un cancer du col de l'utérus, de l'endomètre ou du rectum).

Nous rapportons notre expérience de curiethérapie interstitielle +/- endocavitaire dans le traitement des tumeurs malignes gynécologiques péri-urétrales.

## I.5. Curiothérapie

La curiothérapie correspond à l'irradiation d'une tumeur au moyen de sources radioactives vectorisées par des cathéters implantés le plus souvent sous anesthésie générale. L'implantation peut être endocavitaire, correspondant à la mise en place d'un applicateur moulé vaginal ou bien d'un dispositif intra vaginal standardisé (ex. cylindre multichannel) ou associer une curiothérapie endocavitaire à la mise en place de cathéters interstitiels (25,26).

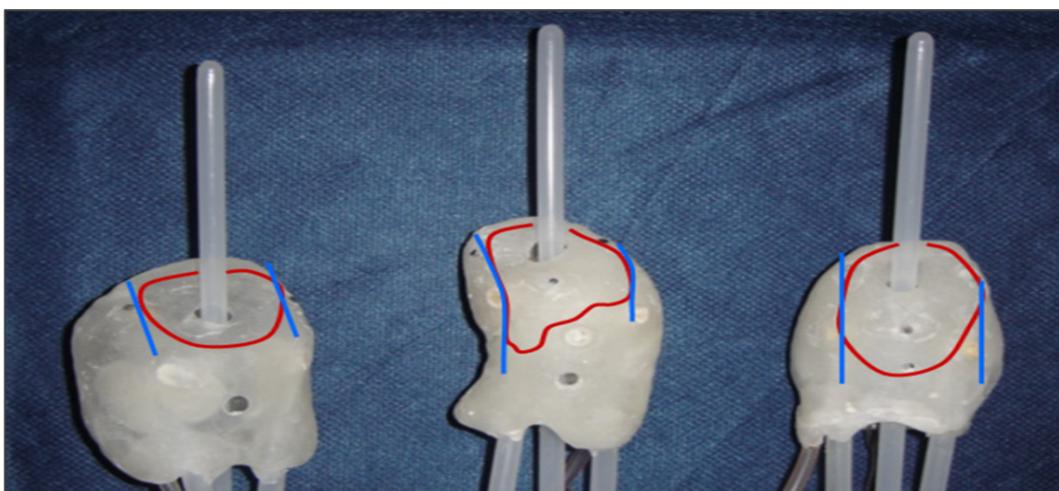


Figure 2 — Exemple d'applicateurs moulés vaginaux personnalisés

La curiethérapie peut être délivrée en haut débit de dose (HDR : High Dose Rate), bas débit de dose (LDR: Low Dose Rate) ou en débit pulsé (PDR: Pulse Dose Rate).

Le traitement par débit pulsé correspond à une irradiation de quelques minutes toutes les heures, sous forme de pulses continus.

Le traitement LDR correspond à une irradiation continue, au moyen de fils d'Iridium-192 ou de Césium 137. Il n'est plus utilisé en France depuis 2014 pour des raisons de radioprotection et de disparition des fils d'Iridium-192. Néanmoins, certaines des patientes de notre étude ont été traitées en LDR, compte tenu de la durée d'inclusion (27,28). Le traitement HDR correspond à l'administration d'une irradiation hypofractionnée, à raison de doses élevées par fraction. Cette technique peut être utilisée en gynécologie mais n'est pas pratiquée dans notre centre pour les tumeurs vaginales compte tenu de la supériorité théorique radiobiologique du PDR en termes d'épargne des tissus sains et de la fragilité vaginale exposant à des complications de type nécrose.

La curiethérapie en débit pulsé ou haut débit est un traitement où l'irradiation a lieu de manière différée par rapport à l'implantation. En premier lieu, des vecteurs non radioactifs sont mis en place au bloc opératoire, avec l'objectif de pouvoir réaliser la dosimétrie dans les meilleures conditions.

Sous anesthésie générale ou sous hyposédation (29), à l'aide d'aiguilles interstitielles et/ou d'applicateurs endocavitaires, des cathéters sont implantés à proximité immédiate ou dans la tumeur. L'implantation doit essayer de se conformer au mieux à la tumeur en place. Une échographie per opératoire permet une meilleure visualisation des organes et des tumeurs.



Figure 3 — *Exemple d'implantation interstitielle à main levée pour la réalisation d'une curiethérapie vaginale et péri-urétrale*



Figure 4 — *Exemple d'implantation interstitielle à main levée pour la réalisation d'une curiethérapie vaginale et péri-urétrale*

L'implantation va être reconstruite numériquement à l'aide d'un scanner de dosimétrie et/ou d'une IRM. L'IRM permet difficilement de visualiser les cathéters implantés, en particulier à leur extrémité supérieure ou au contact du matériel endocavitaire. Un scanner est donc le plus souvent également réalisé et fusionné avec l'IRM, qui en revanche est l'examen de référence pour la délimitation des organes à risques et des volumes cibles anatomocliniques. La dosimétrie sera ensuite réalisée par le binôme constitué d'un oncologue-radiothérapeute et d'un physicien médical, l'optimisation consistant à décider des positions de source activées et de leur durée d'activation dans les cathéters.

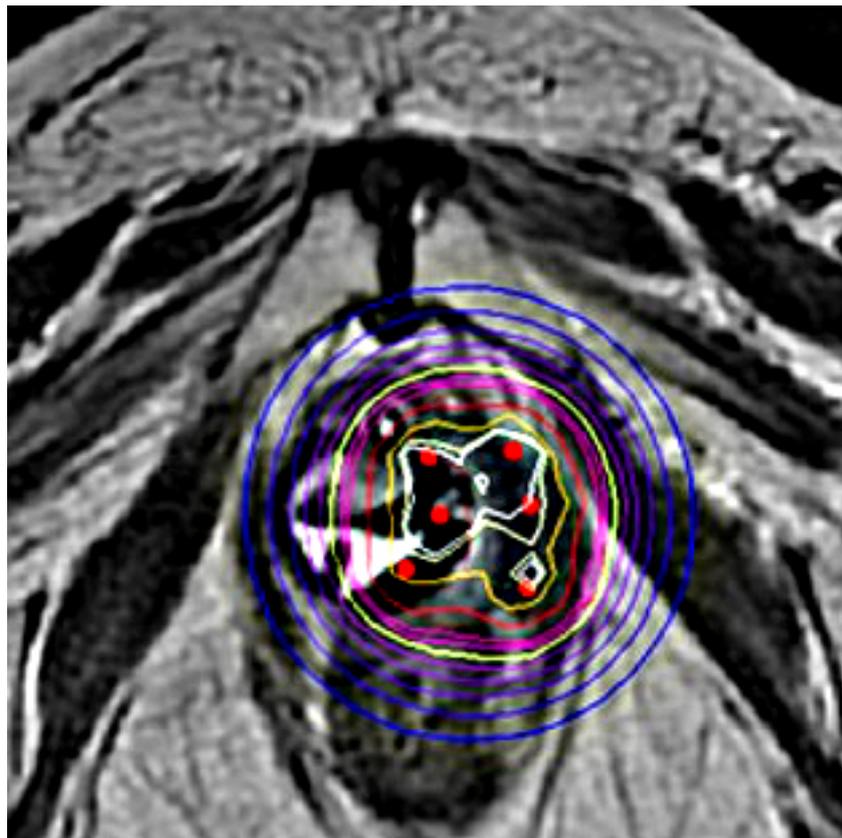


Figure 5 — *Exemple de distribution de la dose pour une implantation vaginale et péri-urétrale gauche.*

Une fois la dosimétrie finalisée et validée, le traitement sera délivré par l'intermédiaire d'un projecteur de sources : ce sont des dispositifs renfermant une source radioactive (le plus souvent de l'Iridium 192) qui va se déplacer dans les différents vecteurs implantés. L'irradiation se fera selon les différents temps d'arrêts prévus lors de la dosimétrie le long des vecteurs implantés, permettant de mettre en œuvre la dosimétrie prévue. L'irradiation est réalisée dans une chambre plombée.

La procédure de curiethérapie des tumeurs gynécologiques péri-urétrales est réalisée dans notre centre en se basant sur les données du cancer primitif du vagin par extension (24). Il n'existe pas de recommandations formelles pour la prise en charge de ces tumeurs péri-urétrales. Les possibilités chirurgicales dépendront de la taille de la lésion, de la morbidité attendue de la chirurgie et de la faisabilité d'une préservation de l'organe. En pratique, ces localisations sont souvent difficilement opérables et la radiothérapie externe constitue le plus souvent le traitement de référence, par analogie aux tumeurs vaginales localement évoluées. Plusieurs études et méta-analyses rapportent en effet de bons résultats oncologiques et fonctionnels lors du traitement par rayonnements ionisants dans le traitement du cancer du vagin, avec un bénéfice significatif à associer à la radiothérapie une curiethérapie pour réaliser une escalade de dose focale (21,23,30–33). La prise en charge doit également prendre en compte les traitements précédents. Ainsi, lorsque la lésion survient en contexte de rechute locorégionale chez une patiente précédemment traitée par irradiation externe (ex. : rechute du tiers inférieur du vagin après traitement préalable d'un cancer du col utérin), une curiethérapie exclusive peut se discuter. Il en est de même pour des rechutes vaginales tardives très limitées en extension. Dans tous les cas, ces tumeurs se traitent selon une approche personnalisée au cas par cas, les traitements étant en règle

générale du ressort de centres experts, avec accès à une technique de curiethérapie guidée par imagerie.

À partir de la SEER Database (Surveillance, Epidemiology, and End Results, base de surveillance américaine du cancer)(30), il a été montré que les patientes traitées pour un cancer primitif du vagin recevant une curiethérapie avaient une médiane de survie globale deux fois supérieure à celle des patientes traitées uniquement par radiothérapie externe, avec une diminution de 13 % du risque absolu de décès. Le groupe de patientes n'ayant pas reçu de curiethérapie avait une médiane de survie de 3.6 années (95 % CI, 3.0–4.2 années) contre 6.1 années (95 % CI 5.2–7.2 années) pour le groupe de patientes traitées par curiethérapie. En analyse multivariée, ces résultats étaient retrouvés, quels que soient le stade FIGO, la taille tumorale et le statut histologique.

Malgré l'aspect rétrospectif de cette étude, la curiethérapie est aujourd'hui considérée comme non optionnelle dans le traitement des cancers primitifs du vagin. Une récente revue de la littérature publiée en 2020 dans *Lancet Oncol* montre l'importance et le bénéfice de la curiethérapie dans les cancers du vagin (34). Cette revue reprend de nombreuses études sur le traitement du cancer du vagin par curiethérapie, à partir d'études sélectionnées, publiées entre 1990 et 2019. La plupart des études sont des études monocentriques et rétrospectives. Avec une analyse prudente de ces données, on observe une amélioration au fil du temps du contrôle local et du contrôle pelvien avec une augmentation d'environ 10 % en gain absolu sur le passage de la curiethérapie guidée par une imagerie 2D à une curiethérapie guidée par une imagerie 3D (35). Également, les toxicités semblent moins sévères avec l'amélioration des techniques de curiethérapie et notamment le passage à la 3D pour la réalisation de la planification des traitements.

Sur les 10 dernières années, plusieurs études montrent des résultats encourageant la poursuite de la curiethérapie guidée par l'imagerie dans le traitement du cancer primitif du vagin avec un contrôle local allant de 82 % à 93 % et une survie globale à 2 ans allant de 62 % à 91 % en fonction des études et des critères d'inclusion (36–42).

Il existe donc une place importante de la curiethérapie dans le traitement du cancer du vagin, malgré paradoxalement un recul de son utilisation au cours des dernières années, en raison de plusieurs barrières d'accès à la technique. Toujours à partir de la SEER Database, 83 % des patientes atteintes d'une tumeur localement avancée du col bénéficiaient d'une curiethérapie en 1998, contre seulement 58 % en 2003.

Cette étude rapporte notre expérience de prise en charge par curiethérapie de patientes atteintes de tumeurs péri-urétrales. Nous décrivons nos techniques, le contrôle local obtenu ainsi que les toxicités rapportées. Il s'agit de la plus large cohorte de patientes traitées pour une lésion péri-urétérale maligne par curiethérapie.

## II. ARTICLE

---

### II.1. Introduction

Malignant urethral and para urethral tumors are rare pathologies in women (1,2). Due to their location, these lesions constitute a therapeutic challenge. These lesions are located in the tissues around the urethral ostium and in the tissues surrounding the perineal urethra. Para-urethral tumors can be seen in the context of a primary tumor. In most of the cases, these tumors are primary vaginal cancers involving the lower third of the vagina or primary urethral cancer. However, para-urethral tumors are also frequently observed among patients having synchronous or metachronous vaginal metastasis from a genito-urinary tumor. Most often, vaginal tumors are squamous cell carcinoma or adenocarcinomas, though numerous histologies can be found (3–6). The para-urethral location makes treatment complicated and associated with a high risk of complications. Oncological surgery requires wide resection margins, leading in this situation to significant morbidity and poor possibilities in terms of organ preservation, and anterior pelvectomy is frequently the only possible surgical option. Radiation therapy is the only other curative-intent treatment and is the standard of care for locally advanced primary vaginal cancers. It is also proposed in cases of contra-indications for surgery, or when the patient refuses mutilating surgery. By analogy with primary cancers of the vagina, brachytherapy has an important role in the management of para-urethral tumors. It has been shown for primary vaginal tumors that brachytherapy boost was associated with a significant benefit in survival (19–24,34). The ability to minimize organs at risk doses with brachytherapy is also an advantage in terms of functional outcome. However, the risk of vaginal necrosis and fistula is to be taken into

consideration and interstitial brachytherapy procedures are challenging ones in this rare situation.

This study reports our experience of brachytherapy for conservative treatment of patients with para-urethral tumors. Treatment techniques are described, and patient outcome is examined, with focus on local control and treatment-related complications.

## **II.2. Materials and methods**

### **II.2.1. Patient selection**

Between 1990 and 2018, medical records of all consecutive patients with para-urethral histologically confirmed malignant tumors and treated with brachytherapy (+/—external beam radiotherapy) in our department were retrospectively reviewed. By empiric definition, patients were included if they had a tumor extending to less than one centimeter from urethral ostium. All histologies were included. Patients with vaginal recurrences from cervical or endometrial cancers were also included. Patients with para-urethral tumor occurring or recurring in a previously irradiated area (in-field relapses) were excluded. Those who had a history of previous pelvic irradiation were however included, if the vaginal tumor was located below the radiotherapy fields. All patients had their treatment delivered after a comprehensive primary staging including an abdominopelvic magnetic resonance imaging and a computed tomography of the abdomen and pelvis or a positrons emission tomography/computed tomography to check for regional lymph nodes and for distant metastases. An urethrocystoscopy was not systematically performed, but guided by symptoms and imaging to rule out intraluminal extension and exhaustive tumor cartography. All treatments were

performed after multidisciplinary discussion. This retrospective study was conducted in accordance with ethical standards.

## **II.2.2. Therapeutic indication**

The therapeutic indication was based on a case-by-case analysis, taking into account previous treatments and data from primary staging.

Patients referred for upfront treatment of a primary vaginal cancer received brachytherapy as a boost following external beam radiotherapy +/- concurrent chemotherapy. For those referred for treatment of para-urethral recurrences (e.g., recurrence from cervical or endometrial cancer), brachytherapy was proposed as a boost modality following external radiotherapy (if the patient had no history of pelvic lymph node irradiation) or as exclusive local treatment (if the patient had previously received pelvic radiotherapy). Locoregional lymph nodes (including the groins +/- the pelvic lymph nodes) could be included in external beam radiotherapy volumes if not previously irradiated, especially in the case the relapse occurred with synchronous lymph node metastases (e.g., in the groin), or if the tumor size was more than 4 cm. In these situations, brachytherapy was delivered as a boost modality. Concurrent chemotherapy, cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> weekly, could be delivered concomitantly with external beam radiotherapy in patients with adequate renal and hematological function. In case of contra-indication to cisplatin, carboplatin Area Under Curve 2 was proposed. An additional cycle of chemotherapy was discussed at time of brachytherapy in order to deliver a total of at least 5 cycles of chemotherapy.

### **II.2.3. Brachytherapy Procedure**

For all patients, a personalized vaginal mold applicator was built from a vaginal impression. As previously published, this technique allows adaptation of the number and positions of the brachytherapy catheters according to the tumor shape and to its extents. Brachytherapy implant was performed under general anesthesia, allowing a careful gynecological examination to decide for implant geometry. In addition to endocavitary treatment, transperineal free-hands interstitial needles were implanted for patients with a tumor thickness more than 5 mm. At time of implant, fiducial seeds could be implanted to show tumor extents on radiographs or on CT. Prior to 2014, treatments were delivered through continuous low dose rate brachytherapy. Thereafter, treatments were delivered through pulse-dose rate technology. For patients treated at time of low dose rate brachytherapy, brachytherapy treatment planning was based on 2D radiographs. For patients treated with PDR, a 3D imaging (MRI and/or CT) was performed with applicator in place. Clinical target volumes were defined according to clinical and radiological findings. For patients treated with brachytherapy as a boost, a brachytherapy dose of 15–20 Gy was prescribed, with the objective to deliver a total dose of at least 60 Gy to initial sites of disease, taking into account the contribution of external beam radiotherapy and with dose escalation at the level of residual disease. For patients treated with exclusive brachytherapy, the objective was to deliver at least 60 Gy to the tumor plus a 3D anatomical margin of 5 mm - 10 mm. No dose constraint was applied for the urethra.

Two isotopes were used. For applications performed prior to 2014, Cesium-137 was used for endocavitary applications and Iridium-192 wires were used as interstitial sources. After 2014, pulse-dose rate brachytherapy was used and stepping source Iridium-192 was used for both endocavitary and interstitial treatments.

## **II.2.4. Statistical Analysis**

Patients were followed as per usual protocols, with a first assessment of tumor response at 6–8 weeks following brachytherapy through gynecological examination and pelvic MRI. Thereafter, patients were seen clinically every 3 months for 2 years, then every 6 months for 3 years. Systematic MRI was not performed in the follow-up, but guided by clinical symptoms and by data from gynecological examination. First sites of relapse were examined and classified into local (primary tumor site), regional (pelvic and/or inguinal lymph nodes) or distant (metastases). Survival rates were calculated from treatment completion to the occurrence of the studied event. The Kaplan Meier method was used to obtain curves of disease-free survival (DFS), overall survival (OS), pelvic and local control. Five-year OS, DFS, and local control were estimated with 95% confidence interval (95 % CI). Only univariate analyses were performed. Patients with missing follow-up data were excluded for local control and survival analyses. Statistical analyses were performed using R version 4.0.4. (R Core Team [2021]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.)

## **II.3. Results**

### **II.3.1. Patients and tumors**

Between 1990 and 2018, a total of 44 patients were treated with brachytherapy as part of conservative treatment of a urethral or para urethral malignant tumor with or without prior external beam radiotherapy.

Patients and tumors characteristics are presented in Table 1.

Table 1 — *Patients and tumors characteristics*

<b>Female Patients</b>		44
<b>Age (median [IQR])</b>		65.04 [54.49, 78.12]
<b>Histology (%)</b>	Adenocarcinoma	20 (45.5)
	Squamous cell carcinoma	14 (31.8)
	Urothelial carcinoma	5 (11.4)
	Neuroendocrine carcinoma	1 (2.3)
	Pagetoid carcinoma	1 (2.3)
	Sarcomatoid carcinoma	1 (2.3)
	Adenoid cystic carcinoma	1 (2.3)
	Leiomyosarcoma	1 (2.3)
<b>If relapse, initial anatomical site (%)</b>	Cervix	7 (15.9)
	Uterus	11 (25.0)
	Uterine sarcoma	1 (2.3)
	Bladder	2 (4.5)
	Vulva	1 (2.3)
	Primitive	22 (50.0)
<b>Radiation therapy (%)</b>	Post-radiotherapy boost	19 (43.2)
	Exclusive brachytherapy	25 (56.8)
<b>Surgery (%)</b>	No	31 (70.5)
	Yes	13 (29.5)
<b>Previous irradiation (other location) (%)</b>	No	26 (59.1)
	Yes	18 (40.9)
<b>Size of tumor in mm (median [IQR])</b>		20.00 [2.50, 30.00]
<b>Nodal status (%)</b>	Node negative	34 (77.3)
	Node positive	10 (22.7)
<b>Follow up period in months (median [IQR])</b>		21.50 [7.50, 60.75]
<b>Cohorte (%)</b>	Primitive	22 (50.0)
	Recurrent tumor	22 (50.0)

Median age was 65 years (range 54–78). The main histologies found were adenocarcinomas (45.5%), including 10 patients treated for a metachronous para-urethral distant relapse of a uterine endometrioid adenocarcinoma. A total of 14 patients (31.8%) had squamous cell carcinomas, including eight patients with primary vaginal tumor and five patients referred for metachronous para-urethral relapse (five from a cervical cancer and one from a vulvar cancer) mean tumor size was 20 mm (range 2.5-30) at the time of treatment.

Tumor extension was only local in 34 patients (77.3%). Ten patients also had regional extension, with lymph node metastases to the groin in 6 (13.6%) patients, to the pelvic lymph node area in 5 (11.4%) patients and to para-aortic area in 3 (6.8%) patients. Among the 10 patients with regional extension, 2 patients had combination of pelvic and para-aortic lymph node metastases and one had inguinal, pelvic and para-aortic lymph node extension.

Among the 22 patients treated for primary lesion (primary treatment group), 16 patients received external radiotherapy (including 10 with concurrent chemotherapy) prior to brachytherapy. Six patients were treated with exclusive brachytherapy. Those presented a localized tumor, without regional distant extension, of tumor size  $\leq 30$  mm, and had no sign of regional lymph node extension. Five of them were referred for brachytherapy after being treated with conservative excision of the tumor: 2 did not have residual disease and brachytherapy was considered as adjuvant, and 3 had early local relapse and brachytherapy was therefore considered as salvage treatment.

Among the 22 patients referred for salvage treatment of a para-urethral recurrence of a gynecological cancer (recurrence group), 18 were treated with exclusive brachytherapy, two had EBRT (without chemotherapy) prior to brachytherapy, 1 had brachytherapy boost following chemoradiation (because of synchronous pelvic lymph node relapse), and 1 had exclusive brachytherapy of para-urethral tumor site, associated with external beam radiotherapy to treat bilateral groins. This patient had macroscopic lymph node disease in the groins and a past history of pelvic irradiation for bladder cancer contra-indicating the delivery of pelvic irradiation.

### II.3.2. Treatments

A conservative partial tumor debulking was performed for diagnostic purpose in 11 patients. This surgery did not aim at being complete, but rather at providing histological confirmation.

Table 2 details brachytherapy characteristics in the whole cohort and according to clinical situation (primary treatment or salvage treatment).

Table 2 — *Brachytherapy characteristics*

		Primitive	Recurrence	p
<b>n</b>		22	22	
<b>Brachytherapy modality (%)</b>	Boost after EBRT	16 (72.7)	3 (13.6)	<0.001
	Exclusive Brachytherapy	6 (27.3)	19 (86.4)	
<b>EBRT Technique (%)</b>	No	6 (27.3)	19 (86.4)	0.001
	3D	11 (50.0)	2 (9.1)	
	IMRT	5 (22.7)	1 (4.5)	
<b>Interstitial implantation (%)</b>	No	2 (9.1)	5 (22.7)	0.412
	Yes	20 (90.9)	17 (77.3)	
<b>Dose in Gy (median [IQR])</b>		20.00 [15.00, 56.25]	60.00 [60.00, 60.00]	0.005
<b>Brachytherapy Technique (%)</b>	Wires	8 (36.4)	10 (45.5)	0.760
	PDR	14 (63.6)	12 (54.5)	
<b>v100% LDR cm3 (median [IQR])</b>		51.87 [23.64, 97.57]	63.10 [56.00, 182.14]	0.361
<b>v100% PDR (median [IQR])</b>		47.91 [18.95, 82.81]	59.20 [38.15, 63.62]	0.897

In the recurrence group, 19/22 patients (86%) received exclusive brachytherapy, versus 6/22 patients (27%) in the primary treatment group ( $p < 0.01$ ).

There was no significant difference in the use of interstitial needles between the primary and recurrent group (91 vs 77%,  $p = 0.412$ ). Brachytherapy dose was higher in the context of recurrence, in relationship with the fact that the majority of patients treated at time of relapse underwent exclusive brachytherapy. Median brachytherapy dose was 20 Gy (Interquartile [IQ] range: 15–56.25 Gy) in the group of patients treated for primary cancer versus 60 Gy (IQ Range 60-60 Gy) in the recurrence group. Treated

volumes (body volume receiving the prescription isodose) were significantly larger in the recurrence group.

At first post-treatment assessment (6–8 weeks following brachytherapy completion), 33 patients (75%) achieved complete clinical and radiological remission. In detail, complete remission was observed among 17/22 patients (77%) treated for primary tumor and 16/22 patients (72%) referred for treatment of a relapse (table 3) (not significant).

Table 3 — Tumors size at brachytherapy and complete remission

		Primitive	Recurrence	p
<b>n</b>		22	22	
<b>Tumor Size (median [IQR])</b>		15.00 [0.00, 27.50]	20.00 [10.00, 30.00]	0.212
<b>Complete remission (%)</b>	No	1 (4.5)	1 (4.5)	1.000
	Yes	17 (77.3)	16 (72.7)	
	NA	4 (18.2)	5 (22.7)	
		Wires	PDR	p
<b>n</b>		18	26	
<b>Complete remission (%)</b>	No	1 (5.6)	1 (3.8)	0.454
	Yes	15 (83.3)	18 (69.2)	
	NA	2 (11.1)	7 (26.9)	

### II.3.3. Local control and survival results

Median follow-up was 21.5 months (range 7.5–60.75). Kaplan-Meier estimated local control probability was 80% at 2 years in the whole cohort (95%CI: 67.3–94.4%). (Figure 6)

In detail, 2-year local control probability was 77% (95%CI: 59.1 – 99.6 %) among patients treated for primary treatment, versus 83% (95%CI: 66.3 – 100 %) for patients treated for a recurrent gynecological tumor (p = 0.72). (Figure 7)

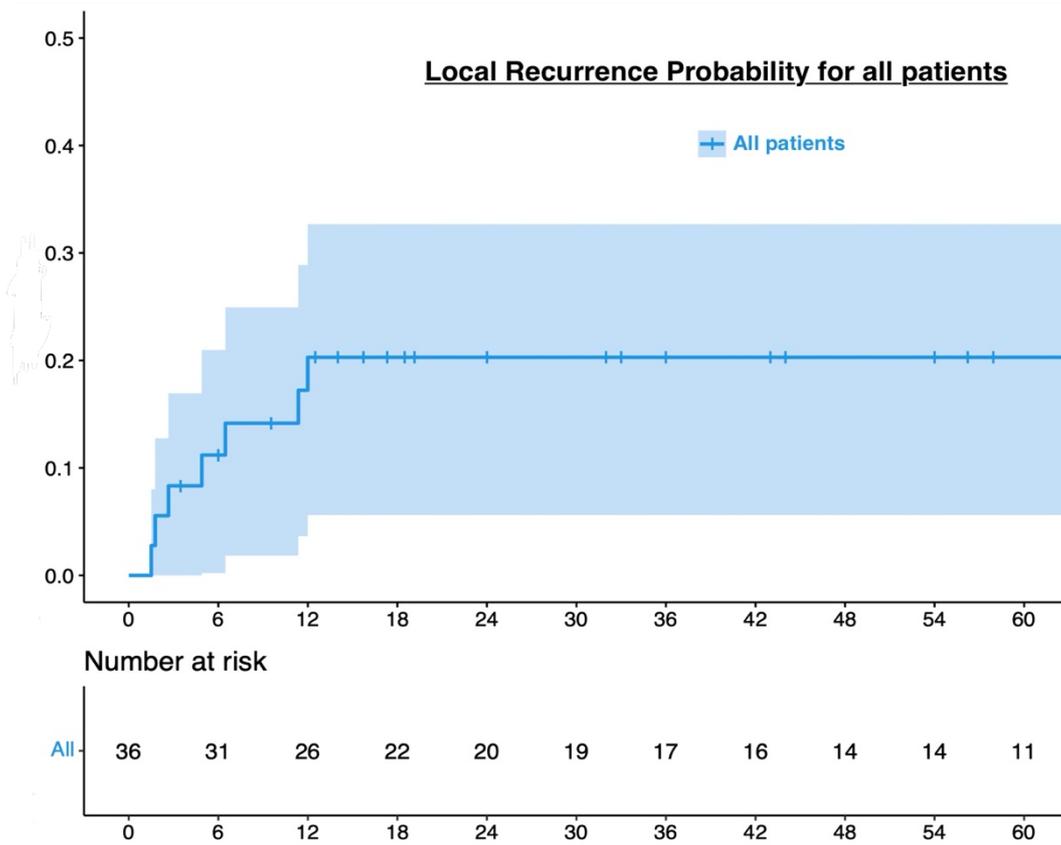


Figure 6 — Local Recurrence Probability for all patients

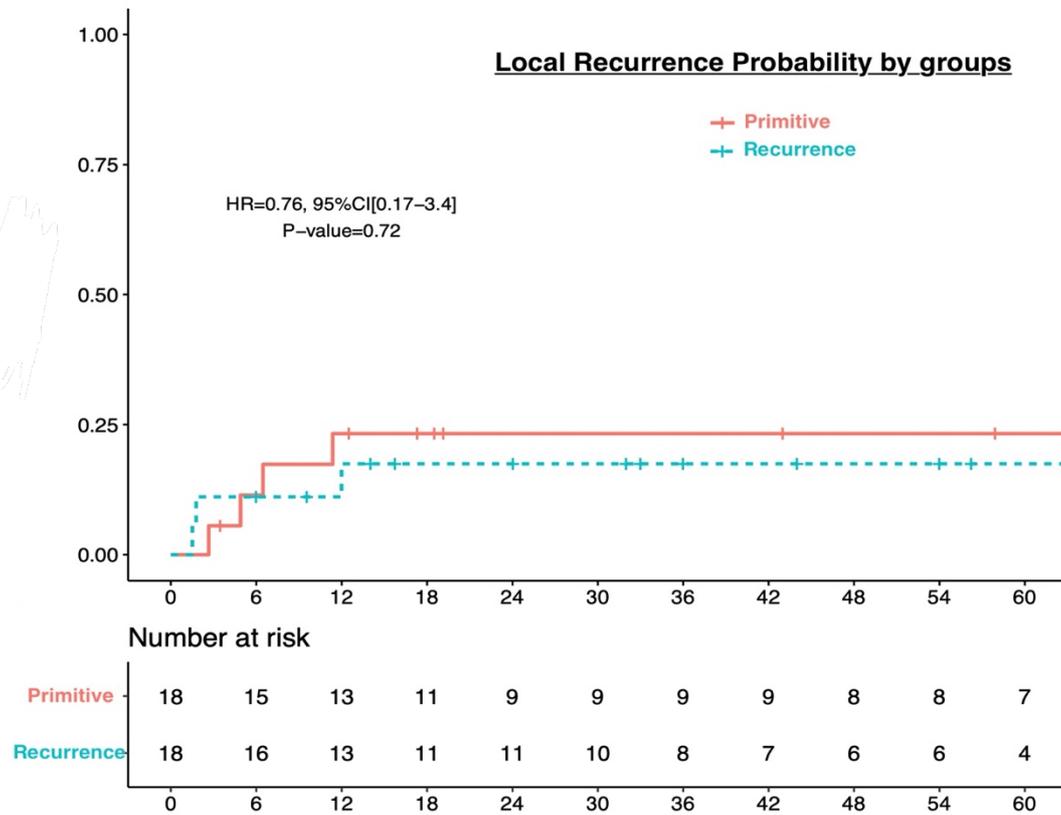


Figure 7 — Local Recurrence Probability by groups

Kaplan-Meier estimated progression-free survival was 49% at 2 years in the whole cohort (95%CI: 35 – 68.7 %). In detail, 2-year PFS probability was 44% (95%CI: 26.5 – 74.5 %) among patients treated for primary treatment, versus 54% (95%CI: 34.4 – 83.3 %) for patients treated for a recurrent gynecological tumor (p = 0.86). (Figures 8 and 9)

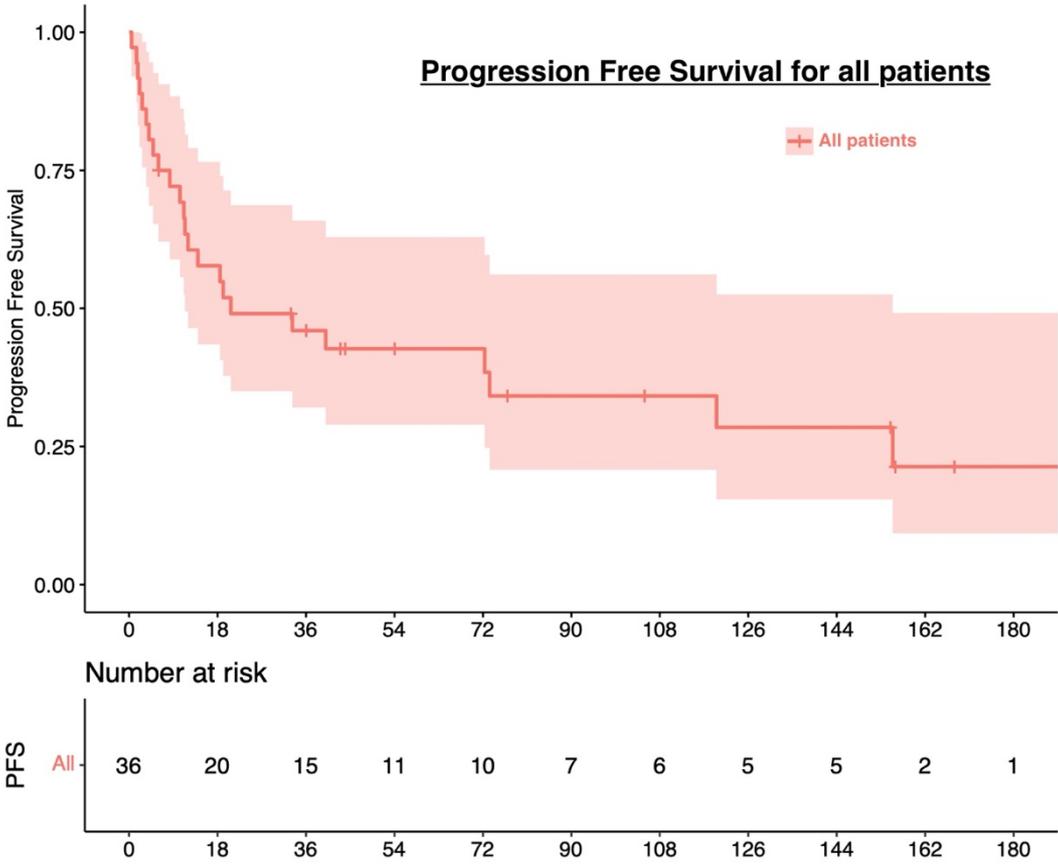


Figure 8 — Progression Free Survival for all patients

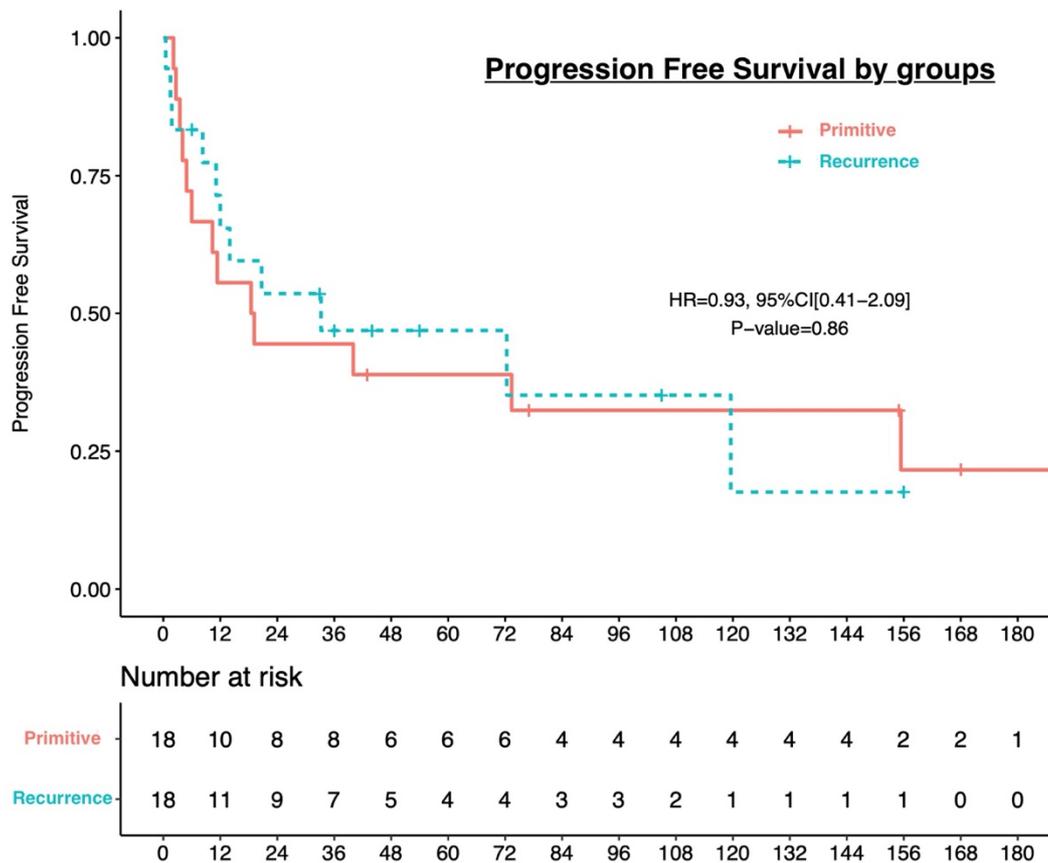


Figure 9 — *Progression Free Survival by groups*

Kaplan-Meier estimated metastatic progression-free survival was 55% at 2 years in the whole cohort (95%CI: 40.2 – 75.7 %). In detail, 2-year mPFS probability was 53% (95%CI: 33.2 — 85.6%) among patients treated for primary treatment, versus 57% (95%CI: 36.7 – 86.8 %) for patients treated for a recurrent gynecological tumor ( $p=0.96$ ). (Figures 10 and 11)

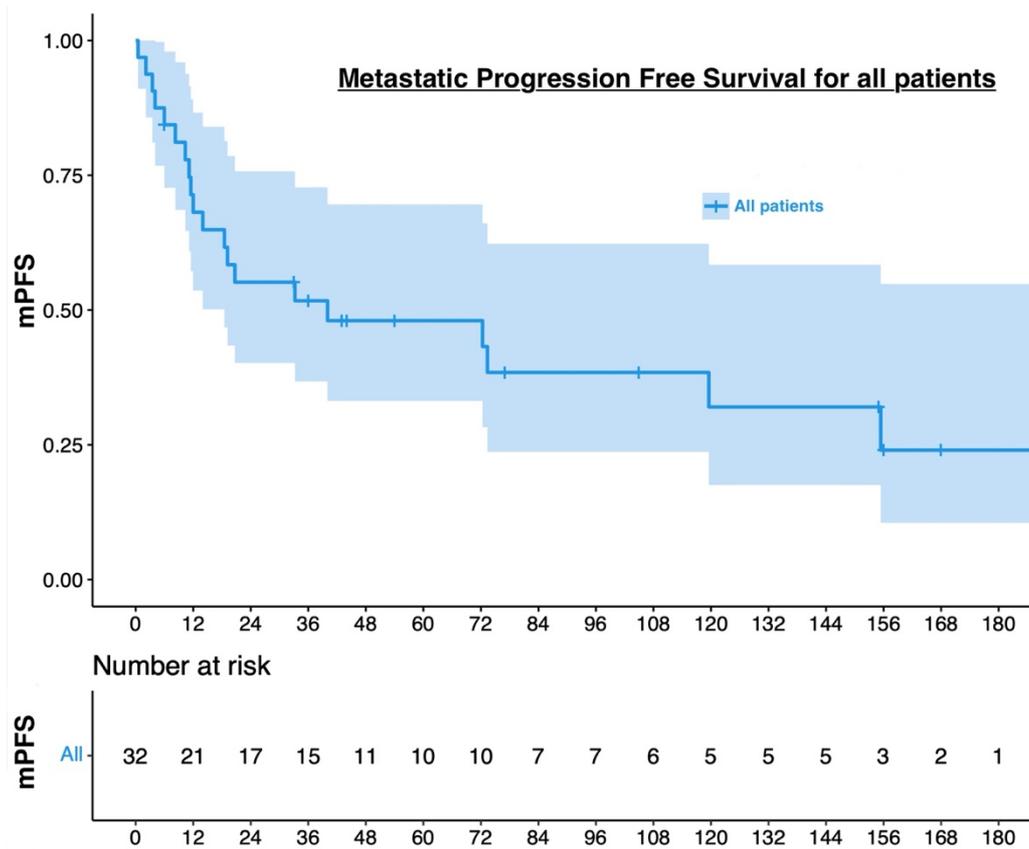


Figure 10 — Metastatic Progression Free Survival for all patients

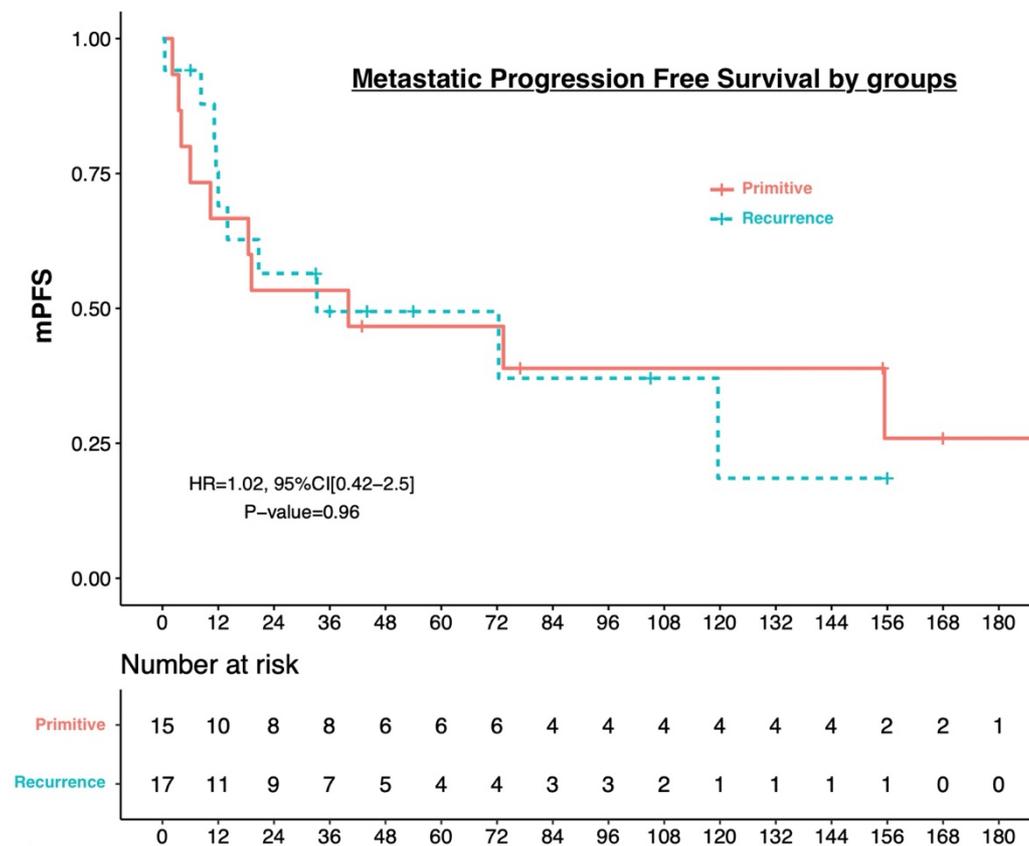


Figure 11 — Metastatic Progression Free Survival by groups

Overall survival probability was 63% at 2 years in the whole cohort (95%CI: 49.2 – 81.4 %). (Figure 12) In details, 2-year survival probability was 58% (95%CI: 39.5–85%) among patients treated for primary treatment, versus 70% (95%CI: 50.9–96%) for patients treated for a recurrent gynecological tumor (p = 0.97). (Figure 13)

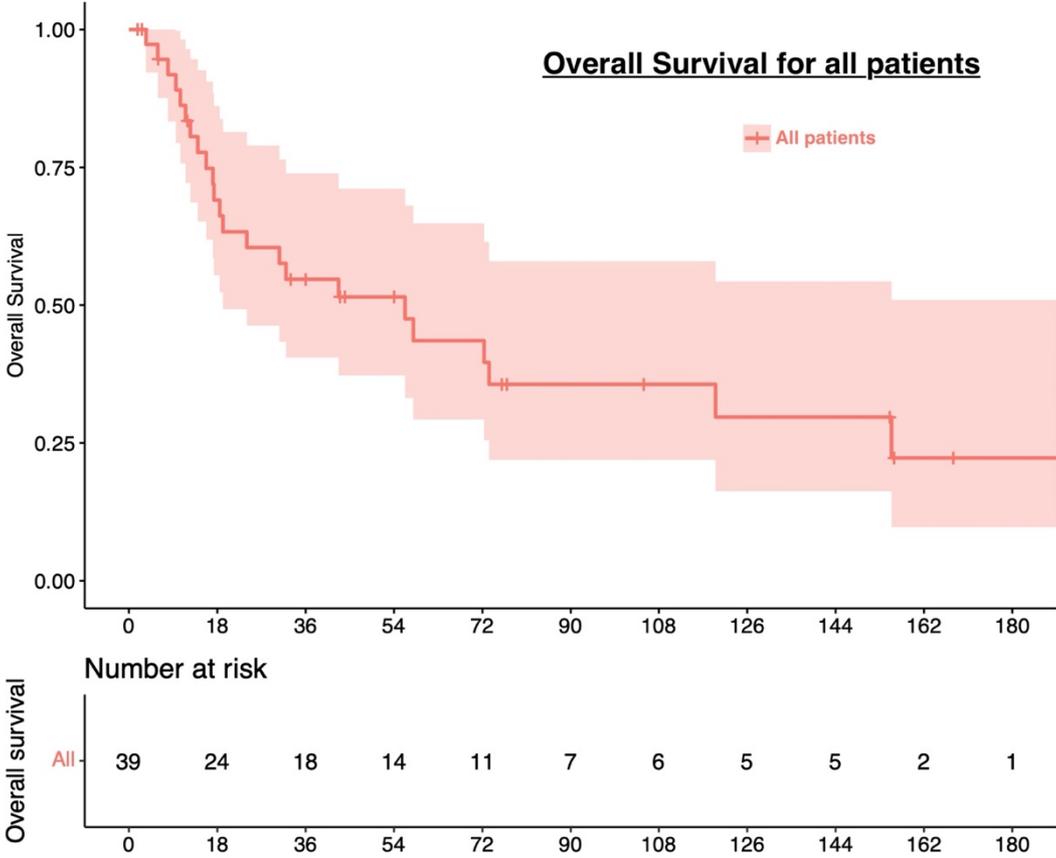


Figure 12 — Overall Survival for all patients

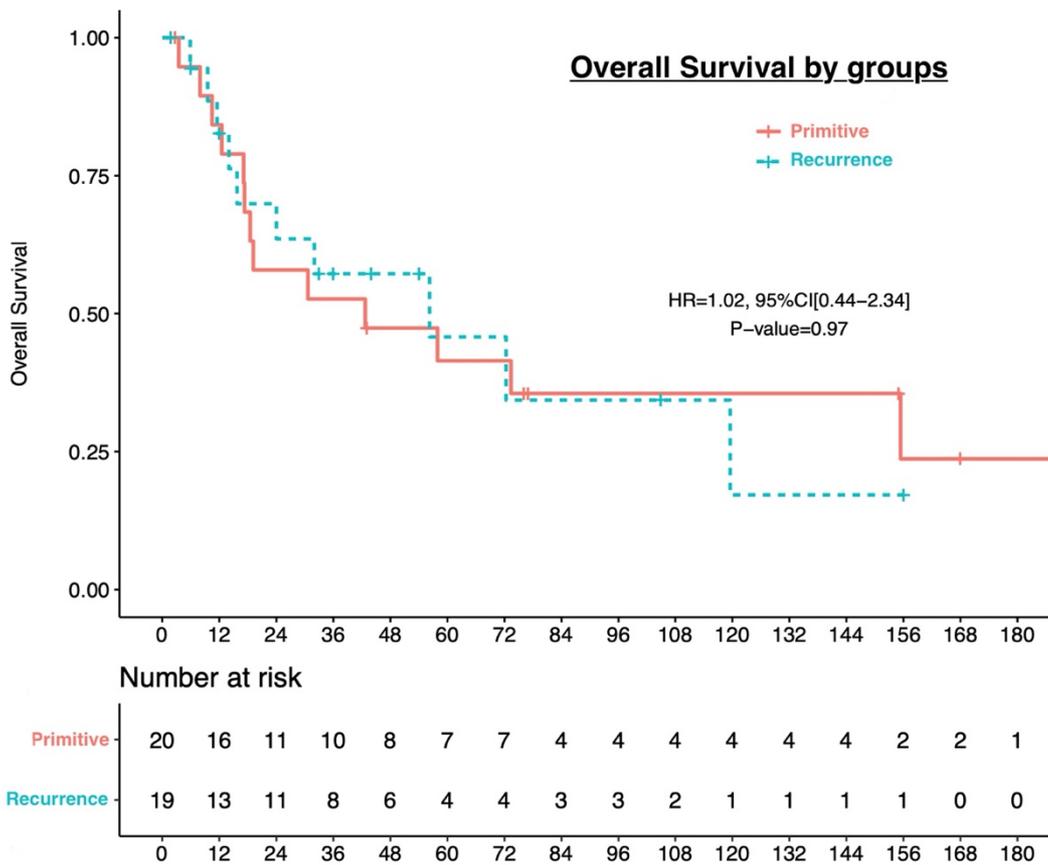


Figure 13 — Overall Survival by groups

When examining patient outcome according to the brachytherapy technique used (image-guided PDR versus LDR), there was a difference in overall survival that did not reach significance (hazard ratio: 0.44, 95 % CI [0.19-1];  $p=0.055$ ). (Figure 14) At two years, overall survival probability was significantly poorer among patients with local relapse (HR: 5.2 95 % CI [1.6-18];  $p=0.017$ ). (Figure 15)

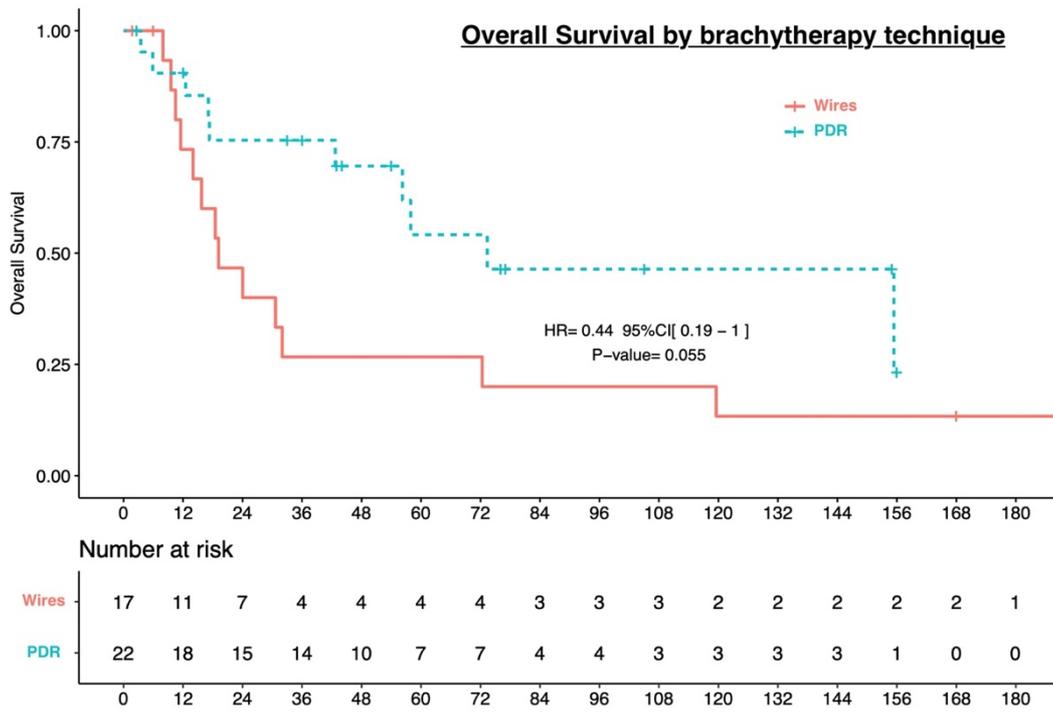


Figure 14 — Overall Survival by brachytherapy technique

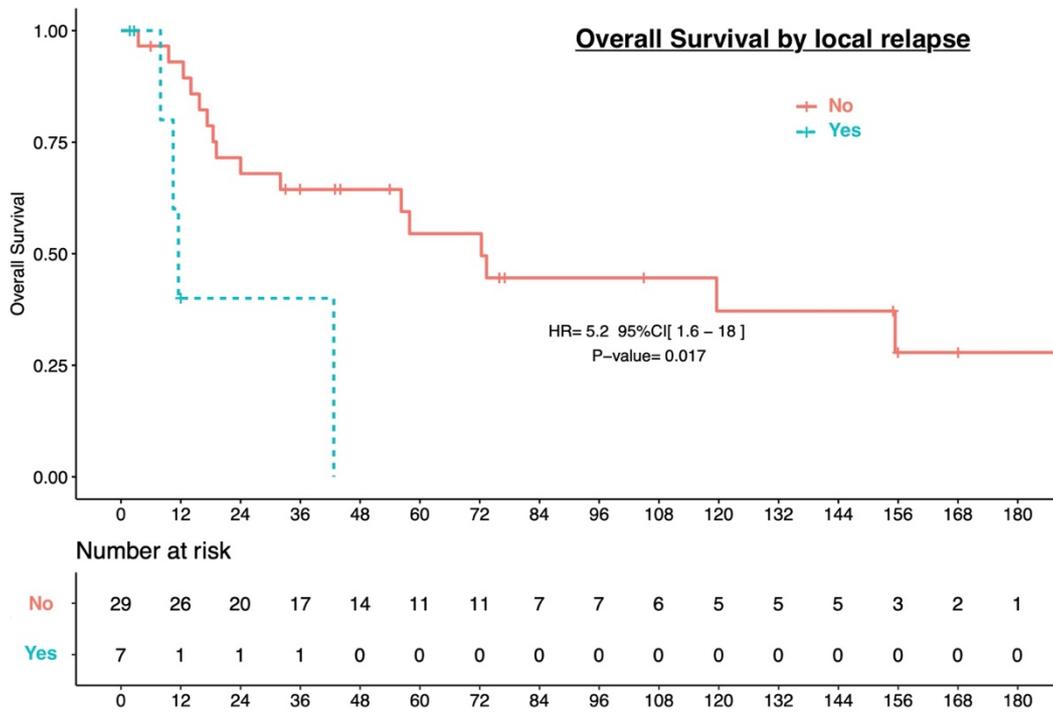


Figure 15 — Overall Survival by local relapse

### II.3.4. Toxicity

Table 4 details acute and late toxicities.

The main acute toxicities were represented by vaginal mucositis and urinary toxicity. Urinary toxicities were absent in 36% of patients and grades 1–2 were reported in 43%. There were no acute grades 3–4 complication. Acute vaginal grade 2 mucositis was observed in 34% of patients. One patient presented acute grade 3 vaginal toxicity.

Most late toxicities were of low grade. Late urinary incontinence was observed in 16% of patients, grades 1–2 in all of them. No patient had grade 3 or more urinary complication.

Vaginal stenosis was infrequent. Two patients had late vaginal stenosis, one treated for a primary vaginal tumor and one for a vaginal relapse. Both had received exclusive brachytherapy with 60 Gy prescribed. Irradiated volume was similar to other patients (61 and 71cm<sup>3</sup>). Acute toxicities were minimal with urinary and vaginal mucositis grade 1 for both of them. There had no previous irradiation.

Late urethral stenosis was infrequent. Two patients had urethral stenosis, one with a primary vaginal cancer treated with brachytherapy boost and one treated with exclusive brachytherapy for a para-urethral recurrence. Irradiated volume was similar to other patients (97cm<sup>3</sup> for the first patient and 45cm<sup>3</sup> for the second one). The patient treated by exclusive brachytherapy had a previous irradiation by EBRT and brachytherapy boost for cervical cancer.

Four patients had late severe complications, with focal vaginal necrosis. Three were treated with 2D LDR brachytherapy, one was treated with 3D-guided PDR brachytherapy. Among these four patients, two had an irradiated volume > 150 cm<sup>3</sup> (153cm<sup>3</sup> and 182cm<sup>3</sup>).

There was no significant difference between the primary and recurrent groups in terms of complications. However, there was a significant difference in terms of vaginal necrosis according to the brachytherapy technique that was used: three patients treated with iridium wires had focal necrosis of the vagina during their follow-up, versus only one patient in the PDR group ( $p = 0.022$ ).

Table 4 — *Toxicities*

	Grade	
<b>n</b>		44
<b>Acute toxicity</b>		
<b>Urinary bladder toxicity (%)</b>	0	16 (36.4)
	1	12 (27.3)
	2	7 (15.9)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
	NA	9 (20.5)
<b>Vaginal inflammation (%)</b>	0	19 (43.2)
	1	6 (13.6)
	2	9 (20.5)
	3	1 (2.3)
	4	0 (0)
	NA	9 (20.5)
<b>Rectal inflammation (%)</b>	0	34 (77.3)
	1	1 (2.3)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
	NA	9 (20.5)
<b>Late toxicity</b>		
<b>Necrosis (%)</b>	0	20 (45.5)
	1	4 (9.1)
	NA	20 (45.5)
<b>incontinence (%)</b>	0	16 (36.4)
	1	6 (13.6)
	2	1 (2.3)
	3	0 (0)
	NA	21 (47.7)
<b>Vaginal stenosis (%)</b>	0	19 (43.2)
	1	2 (4.5)
	2	1 (2.3)
	3	1 (2.3)
	4	0 (0)
	NA	21 (47.7)
<b>Telangiectasia (%)</b>	0	20 (45.5)
	1	3 (6.8)
	2	0 (0)
	NA	21 (47.7)
<b>Vaginal Dryness (%)</b>	0	20 (45.5)
	1	3 (6.8)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
	NA	21 (47.7)

## II.4. DISCUSSION

Para-urethral tumors are mainly seen in the context of a primary vaginal cancer or of para-urethral metastases from uterine cancers.

The treatment of primary vaginal cancer has been based for several years on the data from locally advanced cervical cancer, which has many similarities. Radiation therapy with brachytherapy is the standard treatment for patients with vaginal cancer, in the setting of an organ-sparing strategy.

Several large studies confirmed that external radiotherapy treatment (normofractionated irradiation delivering 45–50 Gy in 1.8-2Gy per fraction) followed with a brachytherapy boost up to a total dose of 75–80 Gy, concomitant with chemotherapy, is the reference treatment for vaginal tumors (19,24).

The place of brachytherapy in the treatment is essential. In fact, in a study based on the analysis of the SEER database, it was observed a doubling of the median overall survival when using brachytherapy in addition to external radiotherapy in the treatment of cancers of the vagina (30).

Recently, large retrospective studies reported that pelvic control was obtained in approximately 75% (range 39–92%) of patients, with 5-year overall survival probability of around 58% (range 34–86%) (34). Still by analogy with cervical cancer, the place of adaptive image-guided brachytherapy is increasing, with retrospective series suggesting a benefit in terms of local control and treatment-related morbidity (35,43).

Few studies exist concerning the specific treatment of vaginal tumors with para-urethral locations from a vaginal cancer. The two main ones were published by Greven in 1998 and Sharma in 2016 (44,45). Our study aims at providing data on this extremely rare entity and examining the possibility to perform a conservative treatment for these

tumor locations. Our series includes 50% para-urethral primary tumor and 50% para-urethral relapse. Greven reported on a series of 10 patients with para-urethral recurrence of endometrial cancer (seven patients) or cervical cancer (three patients). Five of them had previously received pelvic radiotherapy. The tumor size varied from 1 to 6 cm. Six patients were treated with a combination of external radiotherapy and LDR (Low Dose Rate) brachytherapy and four patients with exclusive LDR brachytherapy. The mean total dose received was 40–65 Gy for previously irradiated patients and 65–75 Gy for non-irradiated patients. The median follow-up was 34 months (range 1–64 months). Four patients were alive with no sign of local or metastatic recurrence at the end of the follow-up. One patient recurred at a distance after 60 months and received chemotherapy, one patient died of pelvic recurrence and four patients died from metastatic progression. Authors observed only one severe toxicity with a rectovaginal fistula occurring at 21 months from brachytherapy (44).

Sharma 2016 reported on a cohort of 10 patients with para-urethral tumors, five patients with primary tumor and five patients having a para-urethral, treated by brachytherapy with or without external radiotherapy. The tumor size varied from 1.5 to 5 cm. Brachytherapy implantation was done using a free hand interstitial procedure. Five patients received a combination of external radiotherapy (range 36–50 Gy) and brachytherapy (range 18–21 Gy) and five others received exclusive brachytherapy (range 37–42 Gy). The median follow-up was 25 months (4–74 months). At last follow-up, 6/10 patients were disease free. Seven patients presented with acute grade 3 mucositis. No late grades 3–4 toxicity was reported.

Two patients had inguinal recurrence, one had local recurrence and one had both local and inguinal recurrence.

The three patients with inguinal recurrences had been treated with exclusive brachytherapy. The patient with isolated local recurrence underwent salvage surgery. Local control rate at last follow-up was 80% (45).

In our series, we report a local control probability of 80% at 2 years, comparable to data provided by Greven (100%) and Sharma (80%). However, these two studies had a smaller number than ours. We therefore confirm that good local control can be achieved with brachytherapy whether for primary tumors or for treatment of para-urethral recurrences. Overall survival at 2 years was 63%, also in line with data reported by Sharma and colleagues (54% at 2 years). As previously reported by Greven and colleagues, the main pattern of relapse was distant failure. In our series, the distant failure probability was reported in 45% of patients, highlighting the need for systemic intensification in these patients. The prognosis was clearly poorer than in cervical cancer or than reported in other series of primary vaginal tumors. First, local control was lower than what is seen in locally advanced cervical cancer, in line with the fact that the dose escalation capability was lower in this highly sensitive anatomical area. Second, almost half of our patients had a previous history of pelvic radiotherapy, precluding delivering a prophylactic pelvic lymph node irradiation, possibly explaining the high frequency of distant events.

In our study, only one patient presented severe acute toxicity, with occurrence of a severe mucositis. Although acute toxicities probability was therefore acceptable, we observed four focal vaginal necrosis, predominantly in the group treated prior to 3D imaging and stepping source technology use. Among these four patients having

vaginal necrosis, we have information on the treated volume for only two patients and the brachytherapy V100% was greater than 150 cm<sup>3</sup> in both of them (153cm<sup>3</sup> and 182cm<sup>3</sup>). Dose and volume have a big impact on severe toxicities, though data in this specific clinical situation are still uncertain and our study does not allow drawing definitive conclusion on dose/volume parameters (46,47).

Our study has multiple limitations. The collection is retrospective and monocentric, with an inclusion period of 30 years. This time span leads to selection bias, with patients probably not staged in an equivalent way with the advancement of diagnostic tools. In addition, there is a strong evolution of brachytherapy, especially with the shift from 2D to 3D treatments, and from low dose rate to remote afterloading technology. These technological improvements may have a major impact in terms of oncological and functional outcome.

Gustave Roussy Cancer Campus is also one of the main reference centers for brachytherapy in France and Europe and the majority of patients are referred to the Institute for brachytherapy only, after having received their primary treatment in another center. Follow-up is sometimes performed in the referring center for these patients and therefore a lack of data exists for some follow-ups.

This study reports the largest cohort of patients treated in the same center for a primary or recurrent urethral or para-urethral tumor treated by brachytherapy. Our study shows a very good local control with brachytherapy with in most of the cases moderate toxicities. However, mortality is mainly related to metastatic relapse. These results are consistent with the limited data available in the literature on this pathology. These data are similar to those for cervical cancer, encouraging the development of novel strategies based on immunomodulation or systemic intensification.

In the EMBRACE I study, at a median follow-up of 51 months, actuarial 5-year local control was 92% (95% CI 90-93) with a PFS of 68% (95% CI 65-70) at 5 years and an overall 5-year survival of 74% (95% CI 72-77%). Metastatic relapse has a large impact on patient survival, despite an extremely high local control rate (48).

Several studies have tried to show that there may be a place for intensification of treatment to reduce metastatic relapse by adding induction chemotherapy. None of them has yet shown any benefit, and a randomized phase two trial showed deleterious effect of induction chemotherapy (49,50).

There are currently studies underway to try to prove the benefit of intensified therapy in the cervix, such as ATEZOLACC, a phase 2 trial that compared standard chemoradiotherapy + brachytherapy in locally advanced cervical cancer with chemoradiotherapy + brachytherapy combined with 1 year of ATEZOLIZUMAB (51). If positive data come out of this study, it would be interesting to conduct an intensification study in vaginal cancer, as prognosis in this tumor location is poorer, as compared to cervical cancer patients.

It would be also interesting to conduct a study similar to EMBRACE in vaginal cancer to have a prospective study validating our survival and toxicity data. EMBRAVE study will be initiated soon, to prospectively test the implementation of image-guidance in these patients, and better understand how to improve the therapeutic index by still increasing local control without excessive morbidity

## **II.5. CONCLUSION**

In this cohort of LDR/PDR BT for para-urethral cancer, we observed a high probability of local control with acceptable morbidity. Survival was however poor, with high metastatic relapse probability, encouraging strategies testing systemic intensification to improve patients' outcome. There is an increasing place for 3D image guidance in these tumors, that should be referred to expert centers for modern brachytherapy procedures as part of organ conservative strategies.

### III. DISCUSSION

---

Les tumeurs péri-urétrales sont principalement observées dans le cadre d'un cancer primitif du vagin ou de métastases péri-urétrales de cancers utérins.

Le traitement du cancer primitif du vagin est basé depuis plusieurs années sur les données du cancer du col de l'utérus localement avancé, qui présente de nombreuses similitudes. La radiothérapie par curiethérapie est le traitement standard des patientes atteintes d'un cancer du vagin, dans le cadre d'une stratégie de préservation d'organe. Plusieurs grandes études ont confirmé que le traitement par radiothérapie externe (irradiation normofractionnée délivrant 45-50 Gy en 1,8 -2 Gy par fraction) suivi d'un boost de curiethérapie jusqu'à une dose totale de 75-80 Gy, concomitant à une chimiothérapie, était le traitement de référence des tumeurs vaginales (19,24).

La place de la curiethérapie dans le traitement est essentielle. En effet, dans une étude basée sur l'analyse de la base de données SEER, il a été observé un doublement de la médiane de survie globale lors de l'utilisation de la curiethérapie en complément de la radiothérapie externe dans le traitement des cancers du vagin (30).

Récemment, de grandes études rétrospectives ont rapporté que le contrôle pelvien était obtenu chez environ 75 % (range 39-92 %) des patientes, avec une probabilité de survie globale à 5 ans d'environ 58 % (fourchette 34 - 86 %) (34). Toujours par analogie avec le cancer du col de l'utérus, la place de la curiethérapie adaptative guidée par l'image est croissante, avec des séries rétrospectives suggérant un bénéfice en termes de contrôle local et de morbidité liée au traitement (35,43).

Peu d'études existent concernant le traitement spécifique des localisations péri-urétrales d'un cancer du vagin. Les deux principales ont été publiées par Greven en 1998 et Sharma en 2016 (44,45). Notre étude vise à fournir des données sur cette entité extrêmement rare et à examiner la possibilité de réaliser un traitement conservateur de ces localisations tumorales. Notre série comprend 50 % de tumeurs primaires péri-urétrales et 50 % de rechutes péri-urétrales. Greven a rapporté une série de 10 patientes présentant une récurrence péri-urétrale d'un cancer de l'endomètre (sept patientes) ou du col de l'utérus (trois patientes). Cinq d'entre elles avaient déjà reçu une radiothérapie pelvienne. La taille de la tumeur variait de 1 à 6 cm. Six patientes ont été traitées par une association de radiothérapie externe et de curiethérapie LDR (Low Dose Rate) et quatre patientes par une curiethérapie LDR exclusive. La dose totale moyenne reçue était de 40-65 Gy pour les patientes précédemment irradiées et de 65-75 Gy pour les patientes non irradiées. Le suivi médian était de 34 mois (de 1 à 64 mois). Quatre patientes étaient en vie et ne présentaient aucun signe de récurrence locale ou métastatique à la fin du suivi. Une patiente a récidivé à distance après 60 mois et a été traitée par chimiothérapie, une patiente est décédée d'une récurrence pelvienne et quatre patientes sont décédées d'une progression métastatique. Les auteurs ont observé une seule toxicité sévère avec une fistule rectovaginale survenue à 21 mois de la curiethérapie (44).

Sharma 2016 a rapporté une cohorte de dix patientes avec une tumeur péri-urétrale, cinq patientes avec une tumeur primaire et cinq patientes ayant une péri-urétrale, traitées par curiethérapie avec ou sans radiothérapie externe. La taille de la tumeur variait de 1,5 à 5 cm. L'implantation de la curiethérapie a été réalisée par une procédure interstitielle à main levée. Cinq patientes ont reçu une association de radiothérapie externe (36-50 Gy) et de curiethérapie (18-21 Gy) et cinq autres ont reçu

une curiethérapie exclusive (37-42 Gy). Le suivi médian était de 25 mois (4-74 mois). Au dernier suivi, six patientes étaient indemnes de la maladie. Sept patientes ont présenté une mucite aiguë de grade 3. Aucune toxicité tardive de grade 3-4 n'a été signalée. Deux patientes ont présenté une récurrence inguinale, une a présenté une récurrence locale et une patiente a présenté une récurrence à la fois locale et inguinale.

Les trois patientes présentant des récurrences inguinales avaient été traitées par curiethérapie exclusive. La patiente présentant une récurrence locale isolée a bénéficié d'une chirurgie de sauvetage.

Le taux de contrôle local au dernier suivi était de 80 % (45).

Dans notre série, nous rapportons une probabilité de contrôle local de 80 % à 2 ans, comparable aux données présentées par Greven (100 %) et Sharma (80 %). Cependant, ces deux études portaient sur un nombre de patientes inférieur au nôtre. Nous confirmons donc qu'un excellent contrôle local peut être obtenu avec la curiethérapie, que ce soit pour les tumeurs primaires ou pour le traitement des récurrences péri-urétrales. La survie globale à 2 ans était de 63 %, ce qui correspond également aux données rapportées par Sharma et ses collègues (54 % à 2 ans). Comme l'ont précédemment rapporté Greven et ses collègues, le principal motif de rechute était l'échec à distance. Dans notre série, la probabilité d'échec à distance a été rapportée chez 45 % des patientes, soulignant la nécessité d'une intensification systémique chez ces patientes. Dans notre étude, une seule patiente a présenté une toxicité aiguë grave, avec apparition d'une mucite sévère. Bien que la probabilité de toxicités aiguës soit donc acceptable, nous avons observé quatre nécroses vaginales focales, principalement dans le groupe de patientes traitées avant l'utilisation de l'imagerie 3D et de la technologie des sources avec position d'arrêt. Sur ces quatre patientes, nous ne connaissons le volume d'irradiation que pour deux patientes

et il était supérieur à 150 cm<sup>3</sup> pour ce qui est de la v100 % au moment de la curiethérapie (153 cm<sup>3</sup> et 182 cm<sup>3</sup>). La dose et le volume ont probablement un grand impact sur les toxicités sévères, mais notre étude ne permet pas de le confirmer (46,47).

Notre étude présente de multiples limites. Le recueil est rétrospectif monocentrique, avec une durée d'inclusion de 30 ans. Cet étalement entraîne des biais de sélection, avec des patientes probablement non stadées de manière équivalente avec l'avancement des outils diagnostiques. De plus, il existe une forte évolution de la curiethérapie, ne serait-ce que par la technique fils VS PDR, qui modifie les résultats et les toxicités.

Par ailleurs, Gustave Roussy est l'un des principaux centres de référence en curiethérapie en France et en Europe et la majorité des patientes sont adressées à l'Institut uniquement pour la réalisation de leur curiethérapie. Le suivi est parfois réalisé dans le centre adresseur pour ces patientes et donc un manque de données existe pour certains suivis.

Cette étude rapporte la plus grande cohorte de patientes traitées dans un même centre pour une tumeur urétrale ou péri-urétrale primitive ou en récurrence traitée par curiethérapie. Notre étude retrouve un très bon contrôle local grâce à la curiethérapie avec des toxicités modérées. Cependant, une importante mortalité est liée à la rechute métastatique. Ces résultats concordent avec le peu de données disponibles dans la littérature sur cette pathologie. Ces données s'apparentent à ceux du cancer du col utérin.

Dans l'étude EMBRACE I, avec un suivi médian de 51 mois, le contrôle local à 5 ans est de 92 % (95 % CI 90-93) avec une PFS à 68 % (95 % CI 65-70) à 5 ans et une survie globale à 5 ans de 74 % (95 % CI 72-77 %). La rechute métastatique impacte

largement la survie des patientes, malgré un taux de contrôle local extrêmement élevé (48).

Plusieurs études ont essayé de montrer qu'il existerait peut-être une place pour une intensification des traitements pour diminuer ces rechutes métastatiques par adjonction de chimiothérapie néo-adjuvante. Aucune n'a montré pour le moment son bénéfice et certaines montrent au contraire un effet délétère de la chimiothérapie d'induction en termes de survie globale (49,50). Il existe actuellement des études en cours pour évaluer l'utilité de l'intensification thérapeutique par immunothérapie dans le col, comme par exemple ATEZOLACC, essai de phase 2 comparant un traitement standard par radiochimiothérapie + curiethérapie dans le cancer du col localement avancé VS radiochimiothérapie + curiethérapie associé à 1 an d'ATEZOLIZUMAB (51). Si des données positives venaient à sortir de cette étude, il serait intéressant de réaliser une étude d'intensification dans les cancers du vagin, compte tenu d'un pronostic qui demeure moins bon que celui des cancers du col utérin.

L'étude EMBRAVE, qui va bientôt débiter, teste par ailleurs de manière prospective l'intégration de l'imagerie 3D dans la planification des cancers du vagin traités par curiethérapie, pour essayer de mieux comprendre comment améliorer l'index thérapeutique en améliorant le contrôle local sans majoration de la morbidité significative.

## IV. CONCLUSION

---

Dans cette cohorte de curiethérapie bas débit et débit pulsé pour des tumeurs péri-urétrales, nous avons observé une forte probabilité de contrôle local avec une morbidité acceptable. La survie était cependant faible, avec une forte probabilité de rechute métastatique, encourageant les stratégies testant l'intensification systémique pour améliorer les résultats des patientes. Il existe une place croissante pour le guidage de la curiethérapie par imagerie 3D dans ces tumeurs, qui devraient être référées aux centres experts pour que les patientes puissent bénéficier des outils modernes de curiethérapie dans le cadre de stratégies conservatrices d'organe.

## Références bibliographiques

---

1. Wu X, Matanoski G, Chen VW, Saraiya M, Coughlin SS, King JB, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2873–82.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
3. Kato H, Kobayashi S, Islam AM, Nishizawa O. Female para-urethral adenocarcinoma: histological and immunohistochemical study. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2005 Jan;12(1):117–9.
4. Dodson MK, Cliby WA, Pettavel PP, Keeney GL, Podratz KC. Female urethral adenocarcinoma: evidence for more than one tissue of origin? *Gynecol Oncol*. 1995 Dec;59(3):352–7.
5. Gangadhar P, Pai MR, Sandhya I. A rare case of primary female urethral adenocarcinoma: Columnar type with colonic adenocarcinoma features. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018 Jan 1;61(1):127.
6. Magné N, Pacaut C, Auberdic P, Jacquin J-P, Chargari C, Chauleur C, et al. Sarcoma of vulva, vagina and ovary. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Dec;25(6):797–801.
7. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol*. 2009 Apr;113(4):917–24.
8. Balamurugan A, Ahmed F, Saraiya M, Kosary C, Schwenn M, Cokkinides V, et al. Potential role of human papillomavirus in the development of subsequent primary in situ and invasive cancers among cervical cancer survivors. *Cancer*. 2008;113(S10):2919–25.
9. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Apr 1;124(7):1626–36.
10. Neumann F, Jégu J, Mouglin C, Prétet J-L, Guizard A-V, Lapôtre-Ledoux B, et al. Risk of second primary cancer after a first potentially-human papillomavirus-related cancer: A population-based study. *Prev Med*. 2016 Sep;90:52–8.
11. Buttmann-Schweiger N, Deléré Y, Klug SJ, Kraywinkel K. Cancer incidence in Germany attributable to human papillomavirus in 2013. *BMC Cancer*. 2017 Oct 16;17(1):682.
12. Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on cancer of the vagina. *Cancer*. 1998;83(5):1033–40.

13. Chaudhari VV, Patel MK, Douek M, Raman SS. MR Imaging and US of Female Urethral and Periurethral Disease. *RadioGraphics*. 2010 Nov 1;30(7):1857–74.
14. Del Gaizo A, Silva AC, Lam-Himlin DM, Allen BC, Leyendecker J, Kawashima A. Magnetic resonance imaging of solid urethral and peri-urethral lesions. *Insights Imaging*. 2013 Aug;4(4):461–9.
15. Gardner CS, Sunil J, Klopp AH, Devine CE, Sagebiel T, Viswanathan C, et al. Primary vaginal cancer: role of MRI in diagnosis, staging and treatment. *Br J Radiol*. 2015 Aug;88(1052):20150033.
16. Lamoreaux WT, Grigsby PW, Dehdashti F, Zoheri I, Powell MA, Gibb RK, et al. FDG-PET evaluation of vaginal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):733–7.
17. Mazon R, Petit C, Rivin E, Limkin E, Dumas I, Maroun P, et al. 45 or 50 Gy, Which is the Optimal Radiotherapy Pelvic Dose in Locally Advanced Cervical Cancer in the Perspective of Reaching Magnetic Resonance Image-guided Adaptive Brachytherapy Planning Aims? *Clin Oncol*. 2016 Mar 1;28(3):171–7.
18. Yu C, Zhu W, Ji Y, Guo J, Pan P, Han J, et al. A comparative study of intensity-modulated radiotherapy and standard radiation field with concurrent chemotherapy for local advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(3):278–82.
19. Beriwal S, Demanes DJ, Erickson B, Jones E, De Los Santos JF, Cormack RA, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Brachytherapy*. 2012 Feb;11(1):68–75.
20. Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, et al. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):386–401.
21. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1;62(1):138–47.
22. Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, Harris JP, Tran PT, Kapp DS, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol*. 2013 Nov;131(2):380–5.
23. Stock RG, Mychalczak B, Armstrong JG, Curtin JP, Harrison LB. The importance of brachytherapy technique in the management of primary carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol*. 1992 Jan 1;24(4):747–53.
24. 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*. 2020 Apr;145:36–44.

25. Albano M, Dumas I, Haie-Meder C. Curiethérapie à l'institut Gustave-Roussy : applicateur moulé vaginal personnalisé : modification et amélioration techniques. *Cancer/Radiothérapie*. 2008 Dec 1;12(8):822–6.
26. Magné N, Chargari C, SanFilippo N, Messai T, Gerbaulet A, Haie-Meder C. Technical aspects and perspectives of the vaginal mold applicator for brachytherapy of gynecologic malignancies. *Brachytherapy*. 2010 Jul 1;9(3):274–7.
27. Gupta AK, Vicini FA, Frazier AJ, Barth-Jones DC, Edmundson GK, Mele E, et al. Iridium-192 transperineal interstitial brachytherapy for locally advanced or recurrent gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 15;43(5):1055–60.
28. Mayles WPM, Mayles HMO, Turner PCR. Physical aspects of interstitial therapy using flexible iridium-192 wire. *Br J Radiol*. 1985 Jun 1;58(690):529–35.
29. Kissel M, Andraud M, Duhamel A-S, Boulle G, Romano E, Achkar S, et al. Hypnosedation for endocavitary uterovaginal applications: A pilot study. *Brachytherapy*. 2020 Aug;19(4):462–9.
30. Orton A, Boothe D, Williams N, Buchmiller T, Huang YJ, Suneja G, et al. Brachytherapy improves survival in primary vaginal cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Jun;141(3):501–6.
31. Nonaka T, Nakayama Y, Mizoguchi N, Onose R, Kato H, Nakayama H. Definitive radiation therapy for invasive carcinoma of the vagina: impact of high-dose rate intracavitary brachytherapy. *Int J Clin Oncol*. 2013 Apr;18(2):314–20.
32. Lalisca C, Gadducci A, Fabrini MG, Barcellini A, Guerrieri ME, Parietti E, et al. Definitive Radiotherapy for Primary Squamous Cell Carcinoma of the Vagina: Are High-Dose External Beam Radiotherapy and High-Dose-Rate Brachytherapy Boost the Best Treatment? Experience of Two Italian Institutes. *Oncol Res Treat*. 2017;40(11):697–701.
33. de Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A, Morice P, Pomel C, Castaigne D, et al. Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2007 Dec;85(3):362–70.
34. Westerveld H, Nesvacil N, Fokdal L, Chargari C, Schmid MP, Milosevic M, et al. Definitive radiotherapy with image-guided adaptive brachytherapy for primary vaginal cancer. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):e157–67.
35. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Sep;120(3):428–33.
36. Westerveld H, Schmid MP, Nout RA, Chargari C, Pieters BR, Creutzberg CL, et al. Image-Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT) for Primary Vaginal Cancer: Results of the International Multicenter RetroEMBRACE Cohort Study. *Cancers*. 2021 Mar 23;13(6):1459.

37. Huertas A, Dumas I, Escande A, Rivin Del Campo E, Felefly T, Canova C-H, et al. Image-guided adaptive brachytherapy in primary vaginal cancers: A monocentric experience. *Brachytherapy*. 2018 Jun;17(3):571–9.
38. Dimopoulos JCA, Schmid MP, Fidarova E, Berger D, Kirisits C, Pötter R. Treatment of locally advanced vaginal cancer with radiochemotherapy and magnetic resonance image-guided adaptive brachytherapy: dose-volume parameters and first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):1880–8.
39. Fokdal L, Tanderup K, Nielsen SK, Christensen HK, Røhl L, Pedersen EM, et al. Image and laparoscopic guided interstitial brachytherapy for locally advanced primary or recurrent gynaecological cancer using the adaptive GEC ESTRO target concept. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011 Sep;100(3):473–9.
40. Gebhardt BJ, Vargo JA, Kim H, Houser CJ, Glaser SM, Sukumvanich P, et al. Image-based multichannel vaginal cylinder brachytherapy for the definitive treatment of gynecologic malignancies in the vagina. *Gynecol Oncol*. 2018 Aug;150(2):293–9.
41. Manuel MM, Cho LP, Catalano PJ, Damato AL, Miyamoto DT, Tempany CM, et al. Outcomes with image-based interstitial brachytherapy for vaginal cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2016 Sep;120(3):486–92.
42. Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes of high-dose-rate interstitial gynecologic brachytherapy using real-time CT guidance. *Brachytherapy*. 2013 Aug;12(4):303–10.
43. Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, Juul-Christensen J, Tanderup K. MRI-guided adaptive radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2013 Oct;52(7):1510–9.
44. Greven KM. Interstitial radiation for recurrent cervix or endometrial cancer in the suburethral region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Jul 1;41(4):831–4.
45. Sharma DN, Gandhi AK, Bhatla N, Kumar S, Rath GK. High-dose-rate interstitial brachytherapy for female peri-urethral cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2016 Feb;8(1):41–7.
46. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, Gil KM, Wenzel L, Westin SN, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2538–44.
47. Magné N, Chargari C, Pointreau Y, Haie-Meder C. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : le vagin. *Cancer/Radiothérapie*. 2010 Jul 1;14(4):369–72.
48. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021 Apr 1;22(4):538–47.

49. Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer Res.* 2020 Sep;40(9):4819–28.
50. da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG, Aranha AS, Dias Genta MLN, Miranda VC, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019 Nov 20;37(33):3124–31.
51. 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](https://clinicaltrials.gov); 2021 Feb [cited 2021 Aug 12]. Report No.: NCT03612791. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791>

## Serment d'Hippocrate

---

*« En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »*

## Tumeurs urétrales et péri-urétrales de la femme traitée par curiethérapie

---

Les tumeurs péri-urétrales chez la femme sont une pathologie cancéreuse rare. La curiethérapie, seule ou associée à une radiothérapie externe, est un traitement privilégié pour éviter la morbidité chirurgicale et permettre une préservation d'organe maximale. Nous rapportons, à notre connaissance, la plus grande expérience de curiethérapie dans le traitement des tumeurs péri urétrales de la femme.

Toutes les patientes traitées par curiethérapie pour une tumeur péri-urétrale entre 1990 et 2018 ont été examinées. La curiethérapie était délivrée en bas débit (LDR) ou débit pulsé (PDR) avec ou sans radiothérapie externe associée. Les patientes ont bénéficié d'une implantation interstitielle à main levée associée ou non à un applicateur moulé vaginal personnalisé.

Au total, 44 patientes atteintes de tumeurs péri-urétrales (22 primaires et 22 récidivants) ont été identifiées. Les histologies les plus fréquentes étaient l'adénocarcinome (n = 20), le carcinome épidermoïde (n = 14) et le carcinome urothélial (n = 5). Au total, 24 patientes ont été traitées par curiethérapie seule. La dose médiane prescrite était de 20 Gy (IQR: 15 – 56.25 Gy) lorsque la curiethérapie était utilisée comme modalité unique et de 60 Gy (IQR : 60 - 60 Gy) lorsqu'elle était associée à une irradiation externe. Avec un suivi médian de 21.5 mois (7.5-60.75), six patientes au total ont présenté une rechute locale (17.5 %). La probabilité de survie globale était de 63 % à 2 ans dans l'ensemble de la cohorte (95%CI : 49.2 – 81.4 %). Les toxicités les plus courantes étaient aiguës génito-urinaires de grade 1-2. Au dernier suivi, les séquelles graves étaient marquées par la survenue de quatre nécroses focales.

Dans cette cohorte de curiethérapie bas débit et débit pulsé pour des tumeurs péri-urétrales, nous avons observé une probabilité élevée de contrôle local avec une morbidité acceptable. La survie était cependant faible, avec une probabilité élevée de rechute métastatique.

---

Mots-clés : CURIETHÉRAPIE, CANCER DU VAGIN, CANCER DE L'URÈTRE, RADIOTHÉRAPIE, FEMME

## Low and Pulse Dose-Rate brachytherapy for female peri-urethral carcinoma

---

Peri-urethral cancer (PUC) in females is a rare malignancy. Brachytherapy (BT), either alone or combined with radiation therapy, is a preferred treatment option to spare the morbidity of surgery and achieve organ preservation. We report, to our best knowledge, the largest experience of brachytherapy as part of the treatment of female vaginal PUC.

Medical records of all consecutive female patients receiving BT between 1990 and 2018 as part of their treatment for a PUC were examined. Patients were treated with low-dose rate (LDR) or pulse-dose rate (PDR) BT, with or without external beam radiotherapy. Patients were treated with interstitial needles (freehand implantation) +/- a personalized vaginal mold applicator. Patterns of relapse as well as morbidity were examined.

A total of 44 patients with PUC (22 primary and 22 recurrent) were identified. Most frequent histologies were adenocarcinoma (n = 20), squamous cell carcinoma (n = 14) and urothelial carcinoma (n = 5). A total of 24 patients were treated with BT alone and 20 patients were treated in combination with EBRT. The median prescribed dose was 20 Gy (IQ range: 15–56.25 Gy) when BT was used as single modality and 60 Gy (IQ range: 60 - 60 Gy) when combined with EBRT. With a median follow-up of 21.5 months (range 7.5–60.75), a total of six patients experienced local relapse (17.5%). Overall survival probability was 63% at 2 years in the whole cohort (95%CI : 49.2 – 81.4 %) Most common toxicities were patients acute genito-urinary grade 1–2 toxicities. At last follow-up, severe morbidities were as follows: four patients experienced focal necrosis.

In this cohort of LDR/PDR BT for PUC, we observed a high probability of local control with acceptable morbidity. Survival was however poor, with high metastatic relapse probability.