

# Détermination d'une dose-seuil prédictive de l'apparition de toxicités digestives et urinaires à partir de la vraisemblance du modèle de Cox chez des patientes traitées par curiethérapie PDR 3D pour un carcinome du col de l'utérus

V. Harter<sup>1</sup>, D. Peiffert<sup>1,2</sup>, M. Levitchi<sup>1</sup>, C. Charra-Brunaud<sup>1</sup>, E. Desandes<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centre Alexis Vautrin, Vandoeuvre-lès-Nancy

<sup>2</sup> EA4360 APEMAC, Faculté de médecine, Vandoeuvre-lès-Nancy

## Introduction

Deux avancées technologiques : la dosimétrie tridimensionnelle (3D) et la curiethérapie dose pulsée (PDR) permettent d'espérer une amélioration du contrôle tumoral tout en réduisant la fréquence et la gravité des effets secondaires

## Objectif

Déterminer des doses-seuils prédictives de la survenue de toxicités digestives ou urinaires chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et traitées par curiethérapie PDR 3D.

## Problématique statistique

Tenir compte des délais d'apparition des effets indésirables et des censures liées aux traitements de rattrapage ou au suivi des patientes

## Matériel et Méthodes

**Population** : 352 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, traitées par curiethérapie PDR 3D (essai de phase III multicentrique STIC PDR)

**Période d'inclusion** : Janvier 2005 à juin 2007

**Critères de jugement** : Les toxicités ont été recueillies durant 2 années et évaluées selon la CTCAE v3<sup>1</sup>

**Paramètres dosimétriques** :  $D_{0.1cc}$ ,  $D_{2cc}$  et  $D_{ICRU}$  aux organes à risque<sup>2,3</sup>

**Analyse statistique** : Détermination de doses-seuils prédictives par maximisation de la vraisemblance du modèle à risques proportionnels de Cox ajusté sur un paramètre dichotomisé

Table 2: Analyse des toxicités digestives de grade CTCAE  $\geq 2$  pour les paramètres dosimétriques au rectum

	RTE + PDR (n = 266)	PDR (n = 86)
<b>Rectum <math>D_{0.1cc}</math></b>		
Valeur seuil(Gy $_{\alpha/\beta 3}$ )	83.4 <sup>+</sup>	56.0
$n_1 - n_2$	241 - 25	58 - 28
Risque relatif	4.7 [1.9-11.4]	2.9 [0.7-13.2]
<b>Rectum <math>D_{2cc}</math></b>		
Valeur seuil(Gy $_{\alpha/\beta 3}$ )	68.2 <sup>+</sup> (Fig. 1)	34.9
$n_1 - n_2$	241 - 25	55 - 31
Risque relatif	5.5 [2.2-13.3]	2.4 [0.5-10.9]
<b>Rectum <math>D_{ICRU}</math></b>		
Valeur seuil(Gy $_{\alpha/\beta 3}$ )	86.2 <sup>+</sup>	39.9
$n_1 - n_2$	253 - 13	47 - 38
Risque relatif	7.1 [2.8-18.0]	0.2 [0.02-1.6]

Table 3: Analyse des toxicités urinaires de grade CTCAE  $\geq 2$  pour les paramètres dosimétriques à la vessie

	RTE + PDR (n = 266)	PDR (n = 86)
<b>Vessie <math>D_{0.1cc}</math></b>		
Valeur seuil(Gy $_{\alpha/\beta 3}$ )	109.0 <sup>+</sup>	140.7 <sup>+</sup>
$n_1 - n_2$	244 - 22	73 - 13
Risque relatif	3.5 [1.4-8.7]	7.8 [1.7-35.6]
<b>Vessie <math>D_{2cc}</math></b>		
Valeur seuil(Gy $_{\alpha/\beta 3}$ )	72.0	91.0 <sup>+</sup>
$n_1 - n_2$	216 - 50	72 - 14
Risque relatif	2.1 [0.9-4.8]	13.1 [2.5-68.4]
<b>Vessie <math>D_{ICRU}</math></b>		
Valeur seuil(Gy $_{\alpha/\beta 3}$ )	67.9 <sup>+</sup>	67.2 <sup>+</sup>
$n_1 - n_2$	207 - 59	74 - 11
Risque relatif	2.4 [1.1-5.3]	18.4 [3.4-100.0]

## Principaux résultats

266 patientes traitées par radiothérapie externe puis curiethérapie PDR (groupe RTE + PDR).

86 patientes traitées par curiethérapie PDR seule (groupe PDR).

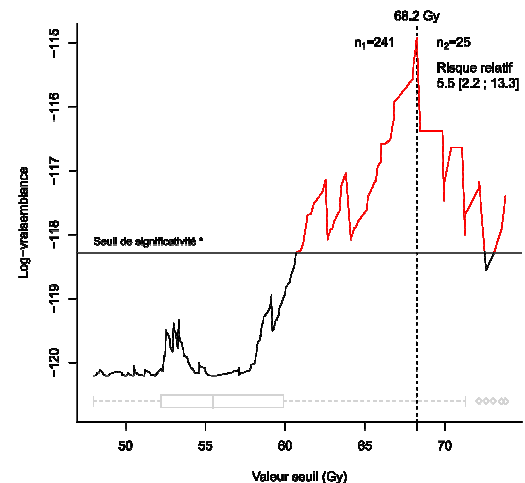
La médiane de suivi était de 23.4 mois.

Table 1: Risques cumulés à 2 ans (Kaplan-Meier)

	RTE + PDR	PDR
<b>Toxicité urinaire</b>		
de grade $\geq 2$	13.1% [7.7% - 18.5%]	8.1% [1.6% - 14.6%]
de grade $\geq 3$	3.5% [1.1% - 6.0%]	1.3% [0.0% - 3.9%]
<b>Toxicité digestive</b>		
de grade $\geq 2$	11.7% [6.7% - 16.7%]	7.7% [1.5% - 13.8%]
de grade $\geq 3$	3.1% [0.6% - 5.7%]	1.3% [0.0% - 3.7%]

Des doses-seuils ont été déterminées par sous-groupe et pour chaque paramètre dosimétrique au rectum (Table 2) et à la vessie (Table 3).

Fig. 1 – Log-vraisemblance du modèle de Cox ajusté sur la  $D_{2cc}$  reçue au rectum en fonction de valeurs seuils



\* Selon le test du rapport de vraisemblance

## Conclusion

L'utilisation de la vraisemblance du modèle de Cox comme critère de comparaison de modèles nous a permis de lier des doses-seuils à l'apparition de complications à long terme et en particulier de prendre en compte les censures lors du suivi des patientes. En l'absence d'a priori clinique, des valeurs seuils de  $D_{ICRU}$ , de  $D_{0.1cc}$  et de  $D_{2cc}$ , prédictives de la survenue de toxicités digestives et urinaires, ont pu ainsi être déterminées.

<sup>1</sup> CTCAE 3.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0

<sup>2</sup>  $D_{0.1cc}$  et  $D_{2cc}$  : Doses maximales reçues respectivement sur 0.1 et 2 cm<sup>3</sup> de l'organe à risque

<sup>3</sup>  $D_{ICRU}$  : Dose délivrée au point de référence ICRU (International Commission on Radiation Units)

Les risques cumulés et risques relatifs sont présentés avec leurs intervalles de confiance à 95%

<sup>+</sup> Statistiquement significatif sous le test du log-rank (p < 0.05)