

Université de Montréal

Développement d'applicateurs personnalisés pour la
curiethérapie gynécologique

par

Marie-Ève Roy

Département de physique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Physique

Orientation physique médicale

31 août 2023

Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

Développement d'applicateurs personnalisés pour la curiethérapie gynécologique

présenté par

Marie-Ève Roy

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jean-François Carrier

(président-rapporteur)

Stéphane Bedwani

(directeur de recherche)

Yuji Kamio

(codirecteur)

Arthur Lalonde

(membre du jury)

Résumé

Le cancer du col de l'utérus, le quatrième cancer le plus répandu chez la femme, affecte principalement les régions à faible et moyen revenu. Alors que les taux d'incidence et de mortalité sont les plus élevés dans les pays en développement, l'accessibilité aux systèmes de dépistage et traitement y est limitée. La curiethérapie (BT) à haut débit de dose (HDR) fait partie du traitement standard recommandé pour les cancers du col de l'utérus en stade localement avancé IIIB-IVA. Les applicateurs commerciaux pour les traitements de BT combinés intracavitaire et interstitiel (IC/IS) sont très chers et n'offrent que des positions et orientations fixes pour les aiguilles IS. L'applicateur à demi anneaux Montréal (MSR) propose la modification d'un applicateur IC commercial par l'ajout de capuchons Adaptiiv, imprimés 3D à faible coût avec la technologie de photopolymérisation (SLA) en résine stérilisable et biocompatible, permettant l'intégration et l'optimisation d'un maximum de 10 trajectoires IS.

Dans cette étude, une nouvelle génération de capuchons réduit le diamètre de l'applicateur MSR d'au plus 8.4 mm et introduit quatre positions d'aiguilles IS additionnelles à l'intérieur du demi anneau (SR), deux positions par SR. Ces capuchons sont imprimés avec la résine BioMed Clear sur l'imprimante SLA Form3B (Formlabs Inc., Massachusetts, États-Unis) et accommodent des angles d'aiguilles IS allant jusqu'à 45°. Les erreurs sur les trajectoires des aiguilles IS de l'applicateur MSR avec les nouveaux capuchons sont évaluées dans un fantôme gynécologique (GYN), développé dans le cadre de ce projet, et comparées dans une analyse statistique aux performances de l'applicateur Venezia (Elekta, Stockholm, Suède). Le fantôme GYN développé comprend une masse implantable en silicone, dont la texture est optimisée avec l'expérience clinique de deux radio-oncologues spécialisées en BT GYN pour simuler l'insertion d'implants cliniques, pouvant supporter un grand nombre d'aiguilles IS. L'étude sur ce fantôme a démontré que la performance de l'un des capuchons de la nouvelle génération ne présente pas de différence statistiquement et cliniquement significative avec l'applicateur Venezia. Les performances de ce capuchon sont reproductibles dans les différents milieux en silicone et en utilisant différents types d'aiguilles IS.

Mots clés: curiethérapie, cancer du col de l'utérus, impression 3D, conception 3D, silicone

Abstract

Cervical cancer, the fourth most common cancer in women, mainly affects low- and middle-income regions. While incidence and mortality rates are highest in developing countries, the accessibility to screening and treatments is limited in those regions. High dose rate (HDR) brachytherapy (BT) is part of the standard of care recommended for locally advanced cervical cancer. Commercial applicators for combined intracavitary-interstitial (IC/IS) BT treatments are very expensive and only offer fixed IS needle positions and orientations. The Montreal split ring (MSR) applicator modifies the CT/MR split-ring IC applicator by the addition of Adaptiiv caps, 3D printed at low cost with stereolithography apparatus (SLA) technology in biocompatible and sterilizable resin in order to allow integration and optimization of up to 10 IS trajectories.

In this study, a new generation of caps reduces the diameter of the MSR applicator by at most 8.4 mm and introduces four additional IS needle positions inside the split ring (SR), two positions per SR. These caps are 3D printed using BioMed Clear resin on the Form3B (Formlabs Inc., Massachusetts, USA) SLA printer and accommodate up to 45° IS needle angles. The errors on the IS needle trajectories of the MSR applicator with the new caps are evaluated in a gynecological (GYN) phantom, developed within the framework of this project, and compared in a statistical analysis to the performance of the Venezia applicator (Elekta, Stockholm, Sweden). The developed GYN phantom includes an implantable silicone structure, optimized according to the feedback of two radiation oncologists specialized in GYN BT to simulate clinical implants insertion, which can support a large number of IS needles. The study on this phantom showed that the performance of one of the caps from the new generation does not present a statistically and clinically significant difference with the Venezia applicator. The performance of this cap is reproducible in different silicone media and using different IS needle types.

Keywords: brachytherapy, cervical cancer, 3D printing, 3D design, silicone

Table des matières

Résumé	v
Abstract	vii
Liste des tableaux	xiii
Liste des figures	xv
Liste des sigles et des abréviations	xvii
Remerciements	xxiii
Introduction	1
Chapitre 1. Le col de l'utérus et son cancer	3
1.1. Anatomie	3
1.1.1. Le vagin, l'utérus et son col	3
1.1.2. Le cancer du col de l'utérus	4
1.2. Portrait du cancer du col de l'utérus	6
1.2.1. Impact à l'international et populations à risque	6
1.2.2. Prévention et détection	7
1.2.3. Statistiques de survie et options de traitement	8
Chapitre 2. Utilisation clinique des rayonnements et curiethérapie	11
2.1. Types de radiation et effets biologiques	11
2.1.1. Rayonnements ionisants et impact sur les cellules	11
2.1.2. Radiobiologie et optimisation des traitements	13
2.2. Curiothérapie	14
2.2.1. Différents types de traitements	15
2.2.2. Curiothérapie pour le cancer du col de l'utérus	17

Chapitre 3. Introduction à l'article sur la validation de l'applicateur Montréal	21
3.1. Mise en contexte	21
3.1.1. État de l'art de la curiethérapie gynécologique à faible coût	21
3.1.2. Applicateur à demi anneaux Montréal.....	22
3.1.3. État de l'art des fantômes gynécologiques implantables.....	24
3.1.4. Objectifs de l'étude	24
3.2. Sommaire des résultats et impacts	24
3.3. Contribution des auteurs.....	26
Chapitre 4. Development of a customizable gynecological phantom to study the impact of clinical implant conditions in combined intracavitary/interstitial brachytherapy using the Montreal split ring applicator.....	29
4.1. Introduction	30
4.2. Methods	33
4.2.1. Update of the MSR applicator's IS caps.....	33
4.2.2. Development of the silicone GYN phantom.....	36
4.2.3. Setup and acquisition of the IS needle trajectories.....	40
4.3. Results	42
4.3.1. Evaluation of the GYN phantom	42
4.3.2. Accuracy of the IS needle trajectories	43
4.3.3. Comparison of applicators' performance.....	44
4.3.4. Impact of various media on the applicators' performance.....	46
4.3.5. Impact of different IS needle types on the applicators' performance.....	48
4.4. Discussion	48
4.4.1. GYN phantom and applicator placement	48
4.4.2. Comparison between combined IC/IS applicators.....	49
4.4.3. Limitations of this analysis.....	51
4.5. Conclusion.....	52
Conclusion	53
Références bibliographiques	57

Annexe A. Classification des stades FIGO.....	63
Annexe B. Recalage des trajectoires	65

Liste des tableaux

1.1	Taux de survie au cancer du col de l'utérus par stade FIGO au Canada	8
2.1	Caractéristiques de divers radioisotopes utilisés en curiethérapie.....	12
3.1	Comparaison des trajectoires IS de différents applicateurs combinés IC/IS.....	23
4.1	Dimensions of the novel cap models.....	35
4.2	3D printing production of the new caps in comparison with the Adaptiiv caps...	36
4.3	Means and standard deviations of IS needle positioning errors in different media	45
A.1	Caractéristiques des stades FIGO du cancer du col de l'utérus.....	63

Liste des figures

1.1	Schéma de l'utérus et son col	4
1.2	Schéma des stades du cancer du col de l'utérus selon la FIGO	5
1.3	Exemple d'un horaire complet d'un traitement standard pour le cancer du col de l'utérus	9
2.1	Modèle linéaire-quadratique décrivant la survie cellulaire	14
2.2	Comparaison de la survie cellulaire avec délivration de la dose avec et sans fractionnement	15
2.3	Nouvelle génération d'applicateurs combinés IC/IS en plastique	19
3.1	Applicateur à demi anneaux Montréal avec des capuchons Adaptiiv	23
4.1	Components of the M1 caps and IS needle identification	34
4.2	3D and bottom views of CAD models at scale	35
4.3	CT/MR split ring applicator with 3D printed caps	36
4.4	GYN phantom design and conception	38
4.5	Imaging set-up	41
4.6	Oncentra reconstruction of the MSR applicator's source paths in the phantom ...	43
4.7	Means and standard deviations of IS needles positioning errors before and after modification of the ramp	44
4.8	Comparison of applicators in an IR-CTV mass mimicking cervical/soft tumor tissues	46
4.9	MSR applicator with M2 caps in various IR-CTV mass media	47

Liste des sigles et des abréviations

3D	Tridimensionnel	<i>Three-Dimensional</i>
AAPM	Association américaine des physiciens médicaux	<i>American Association of Physicists in Medecine</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
BB	Balle	<i>Ball</i>
BT	Curiethérapie	<i>Brachytherapy</i>
CAD	Conception assistée par ordinateur	<i>Computed-aided design</i>
CT	Tomodensitométrie	<i>Computed tomography</i>
CTV	Volume cible clinique	<i>Clinical target volume</i>
DALY	Années de vie corrigées de l'incapacité	<i>Disability Ajusted Life Years</i>
DICOM	Communication et gestion de l'imagerie médicale et de l'information connexe	<i>Digital Imaging and Communications in Medicne</i>

DTA	Distance au point de référence	<i>Distance-to-agreement</i>
DVH	Histogramme de volume de dose	<i>Dose volume histogram</i>
EBRT	Radiothérapie externe	<i>External beam radiotherapy</i>
FDM	Dépôt de fil fondu	<i>Fused deposition modelling</i>
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
Fx	Fraction	<i>Fraction</i>
GEC-ESTRO	Groupe Européen de Curiethérapie	<i>European Society for Radiotherapy and Oncology</i>
GT	Tube de guidage	<i>Guiding tube</i>
GTV	Volume cible brut résiduel	<i>Gross target volume</i>
GYN	Gynécologique	<i>Gynecological</i>
HDR	Haut débit de dose	<i>High-dose rate</i>
HR-CTV	Volume cible clinique à haut risque	<i>High-risk clinical target volume</i>

IC	Intracavitaire	<i>Intracavitary</i>
ICRU	Commission internationale des unités et mesures radiologiques	<i>International Commission on Radiation Units and Measurements</i>
IDH	Indice de développement humain	<i>Human development index</i>
IGABT	Curiethérapie adaptative guidée par images	<i>Image-guided adaptive brachytherapy</i>
IMRT	Radiothérapie avec modulation de l'intensité	<i>Intensity modulated radiation therapy</i>
IR-CTV	Volume cible clinique à risque intermédiaire	<i>Intermediate-risk clinical target volume</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique	<i>Magnetic resonance imaging</i>
IS	Interstitiel	<i>Interstitial</i>
ITS	Infection transmise sexuellement	<i>Sexually transmitted infection</i>
LDR	Bas débit de dose	<i>Low dose rate</i>
LET	Transfert d'énergie linéaire	<i>Linear energy transfer</i>

MR	Résonance magnétique	<i>Magnetic resonance</i>
MSR	Demi-anneaux Montréal	<i>Montreal split ring</i>
MUPIT	Modèle interstitiel périnéal universel Martinez	<i>Martinez Universal Perineal Interstitial Template</i>
OAR	Organe à risque	<i>Organ at risk</i>
PDR	Débit de dose pulsé	<i>Pulsed dose rate</i>
PLA	Acide polylactique	<i>Polylactic acid</i>
PTV	Volume cible planifié	<i>Planned target volume</i>
RT	Radiothérapie	<i>Radiotherapy</i>
SBRT	Radiothérapie stéréotaxique corporelle	<i>Stereotactic body radiation therapy</i>
SLA	Photopolymérisation	<i>Stereolithography apparatus</i>
SOC	Traitement standard	<i>Standard of care</i>
SR	Demi anneau	<i>Split ring</i>

STL	Format de fichier de stéréolithogra- phie	<i>Standard Tessellation Language</i>
TEP	Tomographie par émission de posi- trons	<i>Positron emission tomography</i>
TG-43	Groupe de travail numéro 43	<i>Task Group No. 43</i>
T&C	Tige intra-utérine et cylindre	<i>Tandem and cylinder</i>
T&O	Tige intra-utérine et ovoïdes	<i>Tandem and ovoids</i>
TPS	Logiciel de planification de traite- ment	<i>Treatment planning software</i>
T&R	Tige intra-utérine et anneau	<i>Tandem and ring</i>
T&SR	Tige intra-utérine et demi-anneaux	<i>Tandem and split-ring</i>
VPH	Virus du papillome humain, ou pa- pillomavirus humain	<i>Human papillomavirus</i>

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mon directeur Stéphane et mon co-directeur Yuji pour votre rigueur scientifique et pour avoir dédié d'innombrables heures de leurs temps pour voir, encourager et échanger sur mes succès et mes échecs, autant dans les moments forts que décourageant durant mon parcours. Stéphane, je serai toujours reconnaissance de la confiance que tu m'as donnée dans le Carrefour d'impression 3D ainsi que dans tous les projets adjacents à ma maîtrise et mes stages avec toi. Yuji, ta dédication dans ton travail et tes projets n'a cessé de m'impressionner dans les dernières années, j'ai toujours eu beaucoup de plaisir à travailler des heures durant avec toi, que ce soit pour les protocoles cliniques ou simplement pour faire, pas juste une bonne photo, mais la meilleure photo pour l'article. Ensemble vous m'avez poussée à me dépasser et m'avez présenté des opportunités que je n'aurais pas cru accessibles. Merci à vous deux, ça a été un honneur de travailler avec vous pour ma maîtrise.

J'aimerais remercier Maroie Barkati et Marie-Claude Beauchemin d'avoir toujours pris le temps de me partager votre expertise clinique. Vos conseils ont eu un impact majeur sur ce projet en vue de son intégration clinique, un jour, espérons. Je tiens aussi à remercier Mathieu D'Amours pour ses conseils et encouragements à chacune de mes visites dans l'atelier, que ce soit pour l'impression 3D ou le silicone. Nos échanges sur nos expériences techniques et divers projets ont toujours été très enrichissants.

Finalement, je tiens à souligner toute ma reconnaissance à mes parents et amis. Merci à mes amis qui ont été là pour moi durant tout ce projet pour m'encourager à sortir de ma tête et garder les deux pieds sur terre. Le plus gros merci à ma mère Sylvie et mon père Jocelyn qui m'ont soutenue et encouragée de toutes les façons possibles durant ce mémoire surprenamment rocambolesque.

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus répandu chez la femme avec 604 127 nouveaux cas et 341 831 décès en 2020, soit 6.5% des nouveaux cas de cancers chez la femme et 7.7% des décès lui étant associés selon GLOBOCAN 2020 [1]. La méthode d'évaluation d'années de vie corrigées de l'incapacité, connue en anglais comme *Disability Adjusted Life Years* (DALY), identifie le cancer du col de l'utérus comme l'un des plus dangereux puisqu'il s'attaque à des jeunes femmes [2]. Le cancer du col de l'utérus possède un âge de décès moyen chez la femme de 54 ans et un haut taux de cas chez les femmes de 40 ans et moins [2]. Dans les pays à faible ou moyen revenus, le cancer du col de l'utérus est la première cause de mortalité due à un cancer chez les femmes [3].

L'amélioration des traitements, des programmes de dépistage et de l'accès aux services de santé ont causé une décroissance des taux d'incidence et de mortalité dans les 30 dernières années, avec un taux de décroissance internationale de 1.6% [1, 2]. Les programmes de dépistage permettent de diagnostiquer les pré-cancers et les cancers en stades précoces, ce qui favorise une intervention médicale rapide et procure de très bonnes chances de survie aux patientes, soit avec un taux de survie après cinq ans variants entre 80 et 93%. Pour les stades plus avancés où la tumeur s'est étendue hors de l'utérus et son col, le taux de survie après cinq ans chute rapidement. Pour les stades localement avancés ce taux de survie varie entre 63 et 32% alors que, pour les stades avancés, il varie entre 16 et 15% [4].

La curiethérapie (BT) à haut débit de dose (HDR) fait partie du traitement standard (SOC) proposé pour les stades localement avancés du cancer du col de l'utérus [5]. Ce type de traitement de radiothérapie interne se décompose en deux catégories; intracavitaire (IC) et interstitielle (IS). La BT IC, où un applicateur de BT dans lequel circule un radioisotope est inséré dans le vagin et l'utérus de la patiente, permet d'obtenir une distribution de dose avec la forme d'une banane ou d'une poire maximisant la radiation au col, au vagin et à l'utérus. Ce type de BT limite cependant la dose aux extensions tumorales plus en profondeur dans les tissus, par exemple dans le paramètre, dû aux contraintes sur les organes à risque (OARs), ce qui inclue la vessie, le rectum, le côlon sigmoïde et l'intestin grêle. La BT IS utilise plutôt des aiguilles insérées dans les tissus pelviens de la patiente pour faire circuler le radioisotope durant le traitement, offrant une distribution de dose beaucoup plus

flexible et adaptée à l'anatomie de la patiente. Par contre, ce type de BT est plus invasif et entraîne davantage de complications chez les patientes dues au nombre élevé d'aiguilles utilisées et aux différences entre les positions prévues et réelles des aiguilles insérées [6, 7, 8].

Les traitements de BT combinés IC/IS sont maintenant largement reconnus pour offrir une meilleure couverture du volume cible clinique à haut risque (HR-CTV). Ce type de BT utilise la géométrie d'applicateurs IC se plaçant dans le vagin et l'utérus à laquelle sont ajoutés des tunnels pour fixer des aiguilles IS à des positions et angles prédéfinis, permettant de conserver la distribution de dose cylindrique ou sous forme de poire, avec l'addition d'asymétries apportées par les aiguilles IS. Ceci offre une meilleure couverture du CTV sans augmenter la dose de radiation aux OARs [3, 8, 9, 10].

Dans la présente étude sera introduit un nouvel applicateur de BT combinée IC/IS à faible coût par le développement de capuchons IS, produit par impression 3D, à un applicateur IC commercial. Cet ajout permettra la personnalisation des trajectoires des aiguilles IS, en optimisant leurs positions et angles, utilisées dans le traitement en fonction de l'anatomie de chaque patiente. Les erreurs de positionnement des aiguilles IS insérées avec ce nouvel applicateur seront caractérisées à l'aide d'un fantôme gynécologique (GYN), développé à l'interne, simulant les conditions d'un implant clinique. Ces erreurs seront ensuite comparées à celles d'un applicateur IC/IS commercial utilisé dans la clinique de radio-oncologie du CHUM, soit l'applicateur Venezia (Elekta, Stockholm, Suède).

Ce mémoire se décompose en quatre chapitres. En premier lieu seront introduits l'anatomie de la région pelvienne chez la femme et du col de l'utérus ainsi que le dépistage, les statistiques de survie et les traitements du cancer du col de l'utérus. En second lieu sera présenté la physique derrière la BT, les différents types de traitements cliniques et les différentes techniques et types d'applicateurs utilisés en BT GYN. En troisième lieu sera introduit l'utilisation de l'impression 3D en BT GYN, l'applicateur Montréal et les techniques et modèles récent de fantômes GYN. En dernier lieu sera présenté, sous forme d'article, l'étendu des progrès et résultats obtenus dans la mise à jour et validation du l'applicateur Montréal ainsi que du développement d'un fantôme GYN simulant les implants cliniques.

Chapitre 1

Le col de l'utérus et son cancer

1.1. Anatomie

1.1.1. Le vagin, l'utérus et son col

Le vagin et l'utérus sont des organes internes de l'appareil reproducteur féminin, localisés dans la région pelvienne, soit la partie inférieure de l'abdomen entre les os du bassin. L'utérus, dont le rôle principal est d'assurer le développement du fœtus durant la grossesse, est d'en moyenne 7.6 cm de long par 4.5 cm de large et 3.0 cm d'épais et possède la forme d'une poire. Les dimensions du vagin varient grandement entre les individus, mais sont d'environ 7.5 cm le long du mur antérieur et 9.0 cm le long du mur postérieur. Cet organe est principalement constitué de muscles mous et de tissu conjonctif et sert de voie d'écoulement lors des menstruations, à recevoir le pénis et contenir le sperme durant les relations sexuelles et de voie de passage à l'accouchement [4, 11].

Le col de l'utérus se caractérise comme l'organe assurant la liaison entre l'utérus et le vagin. Tel que schématisé à la Figure 1.1, le col de l'utérus se divise en deux parties; l'endocol, tapissant le canal endocervical assurant le passage du vagin à l'utérus, et l'exocol, formant l'extrémité du col vers le vagin. Cet organe, long d'environ 3 cm avec un diamètre d'environ 2.5 cm, est composé de tissu conjonctif et de muscles. On y retrouve deux types de cellules principales: les cellules glandulaires et malpighiennes. Les cellules glandulaires sont de longues cellules ayant la forme de colonne, que l'on dit cylindriques, recouvrant le canal endocervical, alors que les cellules malpighiennes sont des cellules plates et minces semblables à des écailles de poisson, recouvrant l'exocol et le vagin. La jonction pavimento-cylindrique, aussi appelée zone de transformation, est la région intermédiaire du col où les cellules malpighiennes et glandulaires se rejoignent. Cette zone est l'endroit où les cellules cylindriques se transforment en cellules malpighiennes, principalement active durant la puberté et en période de fécondité [2, 4, 11].

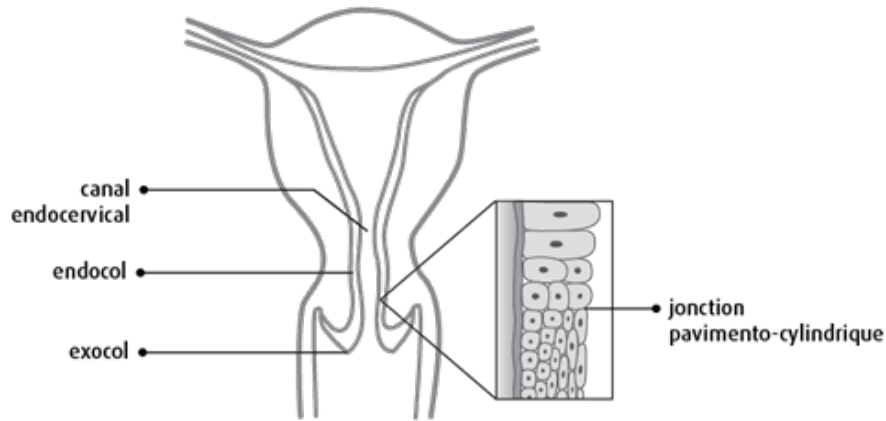


Fig. 1.1. Schéma de l'utérus et son col, extrait de "Le col de l'utérus", mis en ligne par la Société canadienne du cancer [4].

Cet organe a un impact sur la protection de l'utérus, sur diverses étapes du cycle menstruel, ainsi qu'à l'accouchement. Son revêtement contient des glandes fabricant un mucus épais empêchant le sperme d'entrer dans l'utérus durant les grossesses et presque toute la durée du cycle menstruel. Ce mucus protège aussi l'utérus et les organes reproducteurs supérieurs de la femme face aux bactéries nocives. Lors des périodes d'ovulation, ce mucus devient moins épais et le sperme passe par le col de l'utérus avant d'atteindre l'utérus. Durant les menstruations, l'évacuation du revêtement de l'utérus passe par le col de l'utérus. Pendant la grossesse, le col sert de barrière soutenant et protégeant le fœtus, alors qu'à l'accouchement, le col se dilate pour permettre le passage du bébé par la filière pelvi-génitale [4, 11].

1.1.2. Le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer le plus fréquent chez les femmes de 25 à 44 ans au Québec [12]. Sur la scène internationale, il représente 6.5% des nouveaux cas de cancers chez la femme 7.7% des décès lui étant associés en 2020 [1]. Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus sont en décroissance depuis les 30 dernières années dans la majorité des régions, avec un taux annuel de décroissance internationale de 1.6%. Malgré la réduction du taux d'incidence, ce type de cancer reste la première cause de mortalité associée au cancer chez les femmes dans les pays à faible et moyen revenus, responsable de 11.8% des morts associées au cancer en Afrique sub-saharienne [3]. Trois pathologies découlent du cancer du col de l'utérus; les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les tumeurs neuroendocrines [13].

Pour les femmes ayant été affectées par une infection au VPH, la transformation des cellules cylindriques en cellules malpighiennes dans la jonction pavimento-cylindrique n'est pas sans danger. L'infection au VPH interfère avec les mécanismes moléculaires de la métaplasie pour induire la dysplasie du col, état précurseur d'une néoplasie cervicale intra-épithéliale.

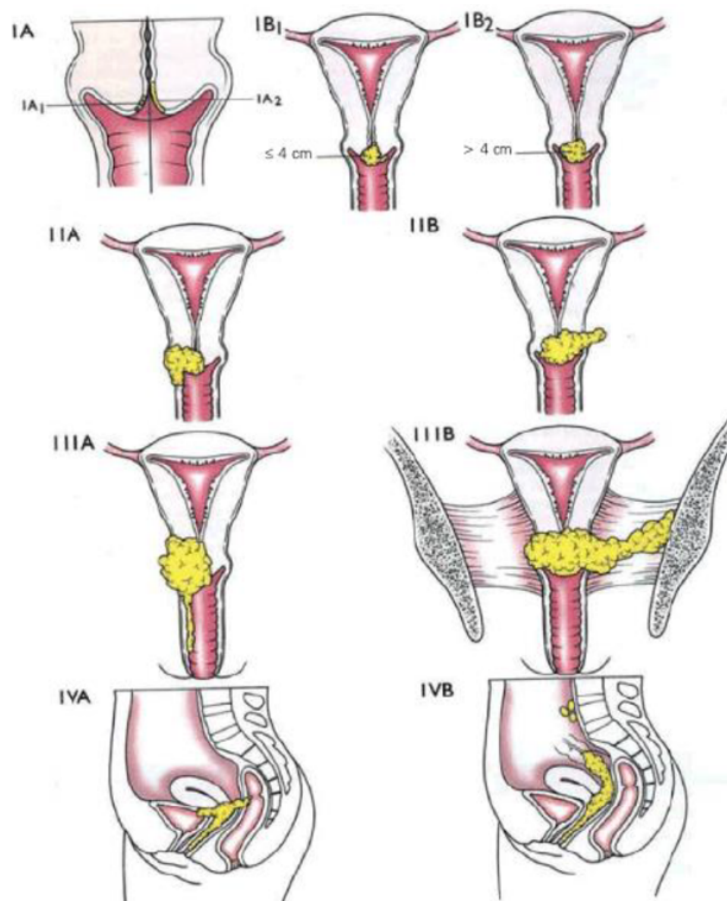


Fig. 1.2. Schéma des stades du cancer du col de l'utérus selon la FIGO, extrait de *Gynaecological Oncology* (2e éd., p. 150), par Ahmed Ahmed, 2010, Cambridge University Press [13].

La néoplasie peut engendrer un cancer épidermoïde dans l'exocol en se développant dans la jonction pavimento-cylindrique. Le cancer épidermoïde est la forme de néoplasme malin la plus commune pour la région du col de l'utérus, représentant environ 69% des cancers du col. Ce type de tumeur est caractérisé par des anomalies cytologiques occupant l'épaisseur complète de l'épithélium et brisant la membrane basale. L'adénocarcinome du col de l'utérus, comptant pour environ 25% des cancer du col, se développe dans l'épithélium de l'endocol à la hauteur du canal endocervical. Environ 80% des adénocarcinomes du col sont caractérisés par un cytoplasme éosinophile et des anomalies mitotiques. L'adénocarcinome mucineux, le type d'adénocarcinome le plus commun, est caractérisé par la ramification de l'épithélium glandulaire. Les tumeurs neuroendocriniennes représentent moins de 2% des cancers du col de l'utérus. Le carcinome à petites cellules est le type de tumeur neuroendocrinienne le plus commun. Ce type de tumeurs est caractérisé par une grande étendue de métastases locales et distales associée à un mauvais pronostic malgré l'utilisation de thérapie multimodale. Les tumeurs mixtes épithéliales et stromales ou les sarcomes purs du col de l'utérus sont très rares [13, 14].

La Figure 1.2 présente de façon schématique l'ensemble des stades du cancer du col de l'utérus tel que défini par la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO). Les stades IA, IB et IIA sont dit précoces et se propagent localement dans l'utérus et son col, les stades IIB, III et IVA sont dit localement avancés et présentent une extension dans le paramètre alors que le stade IVB est le stade avancé du cancer et a développé des métastases distantes. Le Tableau A.1 de l'Annexe A explicite les caractéristiques de chacun de ces stades [4, 13].

1.2. Portrait du cancer du col de l'utérus

1.2.1. Impact à l'international et populations à risque

Plusieurs facteurs de risques sont en cause du cancer du col de l'utérus. Le plus important est l'infection au virus du papillome humain (VPH), ou papillomavirus humain, principalement les types 16, 18 et 45. En 2010, une étude menée par Silvia de Sanjose dans 38 pays a évalué à 85% les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ayant déjà eu le VPH [15]. Alors que les taux normalisés selon l'âge mondiaux d'incidence et mortalité sont de 13.3 et 7.3 par 100 000 femmes, les statistiques d'incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus par région montre qu'il y a une forte dépendance avec les pratiques culturelles et religieuses des populations modifiant les comportements sexuels et ainsi la transmission du VPH, en plus d'avoir une forte dépendance avec le niveau de développement des pays, alors qu'environ 90% des mortalités se produisent dans les pays en développement. L'Afrique de l'Est possède les taux les plus élevés avec ajustement pour l'âge, soit de 40.1 nouveaux cas et 28.6 décès par 100 000 femmes, alors qu'en Afrique du Nord, où les contacts sexuels sont limités pour des raisons religieuses et culturelles, les taux sont de 6.3 nouveaux cas et 3.7 décès par 100 000 femmes. Dans les pays de l'Ouest où le dépistage connaît du succès, soit l'Amérique du Nord, l'Europe de l'Ouest et l'Océanie, les taux avec ajustement pour l'âge sont entre 5.6 et 7.0 nouveaux cas et entre 1.6 et 2.0 décès par 100 000 femmes [1, 2].

Une grande variation entre les taux d'incidence et de mortalité est aussi présente à l'intérieur d'un même pays. Ces taux sont plus élevés chez les femmes pauvres et marginalisées, celles-ci étant plus exposés aux facteurs de risque du cancer du col de l'utérus et ayant moins accès aux soins de santé, ce qui limite l'impact des campagnes de prévention et détection sur ces populations. Entre autres, aux États-Unis, les nouveaux cas et décès de cancer du col de l'utérus sont faibles et en déclin depuis les dernières décennies. Cependant, on dénombre une importante différence entre le nombre de cas et décès chez les femmes blanches et les femmes de couleur ainsi que chez les femmes de différents statuts sociaux-économiques. En 2012 était évalué 84 DALY ajustés selon l'âge par 100 000 femmes dans les populations ayant

un indice de développement humain (IDH) élevé et de 595 DALY ajustés selon l'âge par 100 000 femmes dans les régions avec un faible IDH [1, 2].

1.2.2. Prévention et détection

Le cancer du col de l'utérus peut être détecté avant la manifestation des premiers symptômes. Les symptômes les plus communs sont les saignements vaginaux irréguliers entre les menstruations, à la suite de relations sexuelles ou après la ménopause. L'exécution d'une cytologie aux 1 à 3 ans chez la femme dès 21 ans permet une détection des pré-cancers et cancers aux premiers stades, avant l'apparition des premiers symptômes. La cytologie, ou le test Pap, consiste en un prélèvement de cellules à la surface du col et leur étude au microscope par un médecin pour vérifier si ces cellules sont normales ou anormales. Un test de dépistage du VPH est aussi réalisé pour déterminer si la patiente est à risque plus élevé de développer le cancer du col de l'utérus. Le test du VPH cherche à déterminer si les cellules prélevées au col de l'utérus de la patiente contiennent l'acide désoxyribonucléique (ADN) des types de VPH 16 et 18 principalement, soit les types les plus à risque de causer un cancer [4, 13, 16].

Lorsque les cellules prélevées produisent un test de dépistage du VPH positif ou que la cytologie montre un état précancéreux ou cancéreux, une colposcopie est nécessaire. Si le médecin observe une région anormale, il peut faire une biopsie durant la colposcopie en enlevant un peu de tissu dans les régions suspectes du col de l'utérus pour analyse en laboratoire. Un curetage endocervical, examen où le médecin gratte délicatement le canal endocervical pour prélever des tissus et cellules, peut aussi être exécuté durant la colposcopie. D'autres types de biopsie sont possible dépendant du cancer suspecté; soit la biopsie de l'endomètre, la biopsie conique, où l'on prélève un tissu en forme de cône, et la biopsie du ganglion sentinelle. Plusieurs autres examens peuvent être passés pour déterminer le stade du cancer et la présence de métastases, dont la formule sanguine complète et une analyse biochimique sanguine [4, 16].

L'imagerie médicale joue un rôle majeur dans le diagnostic du cancer du col de l'utérus puisqu'il permet facilement d'évaluer et catégoriser le cancer. L'imagerie permet de confirmer la présence de la tumeur, sa dimension et s'il y a extension au vagin, au paramètre, à la vessie, au rectum et aux parois pelviennes. Elle permet aussi de détecter les métastases et s'il y a invasion des ganglions. L'imagerie sert aussi au suivi de la progression et régression du cancer pendant le traitement. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique de préférence pour les diagnostics du cancer du col dû à son excellent contraste dans les tissus mous. Les ultrasons sont aussi utilisés, mais leur performance est inférieure aux images obtenues par IRM. La tomographie par émission de positron (TEP) et la tomographie par émission de positron (TEP) sont utilisées principalement pour détecter les métastases distantes et l'invasion des ganglions. Une image rayons-X de l'abdomen est réalisé pour confirmer ou

infirmier la présence de métastases aux poumons. L'endoscopie est employée pour valider s'il y a invasion à la vessie ou au rectum. Son utilisation est recommandée uniquement si ces invasions sont suspectées suite à l'acquisition d'images [16].

1.2.3. Statistiques de survie et options de traitement

Le stade FIGO est l'une des variables les plus importantes au pronostic des cancers du col de l'utérus. Les taux de survie de ce cancer au Canada par stade FIGO sont présentés au Tableau 1.1. La masse de la tumeur est aussi un important facteur affectant le pronostic; plus la tumeur est petite, meilleur est le pronostic. Les tumeurs ayant un diamètre inférieur à 4 cm, soit les tumeurs de stade IB1 et plus bas, incluant le stade IIA1, ont un pronostic nettement meilleur que les tumeurs plus grosses, de stade IIA2 ou plus haut, incluant le stade IB2. L'invasion des ganglions est une autre importante variable au pronostic de ce cancer. En règle générale, il est assumé que la présence de ganglions cancéreux dans la région pelvienne réduit le taux de survie de 50% pour chaque stade, alors que la présence de ganglions para-aortiques cancéreux réduit ce taux de 75%. L'anémie est un facteur majeur au pronostic des cancers traités par radiothérapie dû à la basse concentration d'oxygène dans le sang, augmentant la résistance des tumeurs aux traitements. La présence de métastases dans les ganglions lymphatiques, l'envahissement lymphovasculaire et une extension de la tumeur dans le paramètre sont associés à un plus haut taux de récurrence du cancer et diminuent le taux de survie [4, 13].

Le traitement administré varie en fonction du stade du cancer, de l'état de santé et des préférences de la patiente, principalement si elle désire tomber enceinte suite aux traitements. Les patientes peuvent subir une chirurgie, de la radiothérapie (RT) ou de la chimiothérapie, dépendant de leur situation. Plusieurs chirurgies sont possibles pour enlever la tumeur du corps de la patiente, certaines sont très simple, comme la biopsie conique où une petite

Tableau 1.1. Taux de survie au cancer du col de l'utérus par stade FIGO au Canada, extrait de "Statistiques de survie pour le cancer du col de l'utérus", mis en ligne par la Société canadienne du cancer [4].

Stade FIGO	Survie après 5 ans (%)
IA	93
IB	80
IIA	63
IIB	58
IIIA	35
IIIB	32
IVA	16
IVB	15

quantité de tissu est prélevé, alors que d'autres sont beaucoup plus intrusives, comme l'hystérectomie où l'utérus et son col sont complètement retirés. La chimiothérapie fait souvent parti du traitement donné pour les cancers de stades IB2, II, III et IV. Ce traitement consiste à injecter des agents chimiothérapeutiques dans la patiente, qui circulent dans le sang et détruisent les cellules cancéreuses dans tout le corps. La cisplatine est l'agent principalement utilisé dans les traitements du cancer du col de l'utérus. La RT peut être administré à tous les stades du cancer du col de l'utérus. Ce type de traitement peut être administrer seul ou combiner à la chirurgie et/ou à la chimiothérapie. Deux types de RT peuvent être administrées, soit la RT externe (EBRT) et la RT interne à haut débit de dose, la BT IC et/ou IS [4, 13, 16].

Le protocole EMBRACE II a été établi en 2015, basé sur les résultats publiés par le rapport 89 de la Commission internationale des unités et mesures radiologiques (ICRU) [17] et des études EMBRACE et RetroEMBRACE [18], pour structurer les traitements du cancer du col de l'utérus en stade localement avancé. Il offre un protocole complet pour l'étude clinique internationale servant à valider le bien fondé des limitations de doses sur les organes à risques (OARs) des traitements de RT, réduire la durée du traitement et normaliser l'utilisation de la BT adaptative guidée par images (IGABT). Le traitement standard proposé par EMBRACE II est composé de 25 fractions de EBRT, 5 fractions par semaine durant 5 semaines, concomitants avec 5 sessions de chimiothérapie. Le tout est suivi de 4 fractions de BT à HDR, pour une durée de traitement de 6 à 7 semaines, sur un maximum de 50 jours. Ce traitement standard est schématisé à la Figure 1.3 tel que présenté par le protocole EMBRACE II [5].

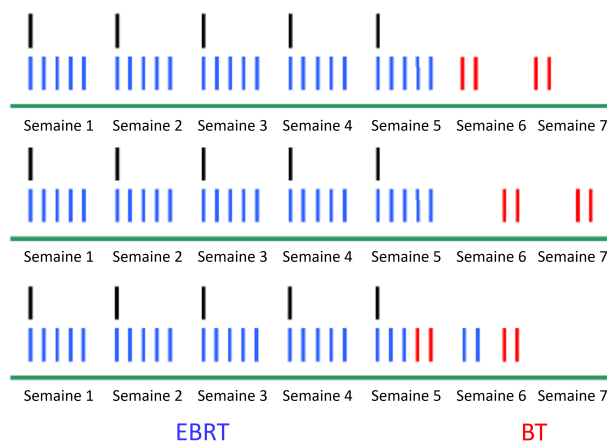


Fig. 1.3. Exemple d'un horaire complet d'un traitement standard pour le cancer du col de l'utérus selon le protocole EMBRACE II, composé de 25 fraction de EBRT (bleu) avec 5 cours concomitant de chimiothérapie (noir) et 4 fraction de BT HDR (rouge), sur une durée de 7 ou 6 semaines. Figure 10.1 extraite du protocole EMBRACE II [5].

Chapitre 2

Utilisation clinique des rayonnements et curiethérapie

2.1. Types de radiation et effets biologiques

Les rayonnements ionisants se divisent en deux catégories: les radiations électromagnétiques, soit l'émission de rayons X ou gamma (γ), et de particules ionisantes, soit l'émission d'électrons, particules beta (β), particules alpha (α) et autres particules chargées, dans l'objectif de se désintégrer en un isotope stable. Les radioisotopes sont des isotopes instables libérant de l'énergie sous forme de radiations ionisantes, principalement avec l'émission de particules α et β ainsi que de rayons γ . Les radioisotopes possèdent un temps de demi-vie et une énergie moyenne qui diffèrent largement d'un radioisotope à un autre. Ces éléments ont divers types d'interaction avec les matières biologiques, menant à leur utilisation clinique dans plusieurs sphères de la médecine moderne, entre-autres en radiologie, médecine nucléaire et radio-oncologie.

2.1.1. Rayonnements ionisants et impact sur les cellules

Lorsqu'un atome absorbe de l'énergie, un ou plusieurs électrons peuvent être excités vers une orbitale atomique supérieure, ou, si l'énergie absorbée est assez grande, l'électron est éjecté de l'atome. Le phénomène où l'électron est éjecté de l'atome après absorption d'énergie s'appelle l'ionisation, alors que les radiations possédant une énergie assez grande pour ioniser l'atome sont dites ionisantes. L'effet Compton, l'effet photoélectrique et la production de paires sont les principaux phénomènes décrivant les interactions entre les radiations ionisantes et la matière. Les radiations ionisantes sont divisées en deux catégories; les radiations électromagnétiques et les particules ionisantes. Les radiations électromagnétiques regroupent les rayons X, des photons produits par la perte d'énergie abrupte d'électrons en mouvement, et les rayons γ , des photons émis par la désintégration du noyau d'un radioisotope vers une

forme plus stable. Les radiations ionisantes composées de particules comprennent des électrons, protons, particules α , neutrons et ions lourds. Les faisceaux d'électrons, les rayons X et les rayons γ sont tous utilisés en radio-oncologie à des fins thérapeutiques. Les rayons X et γ sont aussi employés pour l'imagerie, soit en radiologie et en médecine nucléaire respectivement. Les faisceaux de protons ont un grand potentiel clinique en cancérologie puisqu'ils permettent de déposer un grand pourcentage de dose localement à une profondeur ciblée, mais ne sont pas encore largement répandus au Canada [19].

Les principaux effets biologiques de l'exposition à un rayonnement ionisant sont les bris causés à l'ADN. Pour les cellules exposées à de faibles doses de radiation avec un bas transfert d'énergie linéaire (LET), défini comme l'énergie transférée par unité de longueur sur le long d'une trajectoire, un bris unique peut être créé sur un brin d'ADN. Ces bris uniques ont peu de conséquences réelles puisque la cellule répare le bris assez rapidement, en utilisant la séquence intacte sur la seconde branche des doubles hélices comme modèle. Une mutation peut être introduite dans la séquence d'ADN par cette réparation. Par contre, si la dose de radiation ou le LET est plus élevée, la probabilité d'introduire des double-bris augmente, brisant l'ADN en deux pièces et pouvant entraîner la mort cellulaire, la cancérogénèse ou une mutation. La radiation ionisante interagit aussi avec les autres atomes et molécules de la cellule, dont l'eau, produisant des radicaux libres. Les bris des brins d'ADN peuvent être causés par des actions directes ou indirectes. Les actions directes sont lorsque les rayons ou particules ionisantes sont la cause direct des bris de l'ADN, alors que les actions indirectes signifient que le bris de l'ADN a été causé par un radical libre créé par le rayonnement ionisant [19].

Alors que la EBRT prend des faisceaux de rayons X ou d'électrons accélérés comme source de radiation dans les traitements de radio-oncologie, la BT prend avantage de l'instabilité des radioisotopes pour traiter les patients avec les rayons γ naturellement émis par la désintégration de l'isotope. Les rayons γ étant produit par le noyau des atomes, chaque radioisotope possède une énergie moyenne et un temps de demi-vie propre. L'énergie moyenne caractérise l'énergie des photons produits, normalement en keV, alors que le temps

Tableau 2.1. Caractéristiques de divers radioisotopes utilisés en curiethérapie, extrait de *Radiobiology for the Radiologist* (8e éd, p. 159), par Eric J. Hall *et al.*, 2019, Wolters Kluwer [19].

Radioisotope	Énergie moyenne du photon émis (keV)	Temps de demi-vie	Couche de demi-atténuation (mm de plomb)
Césium-137	662	30 ans	5.5
Iridium-192	380	74.2 jours	2.5
Iode-125	28	60.2 jours	0.025

de demi-vie représente le temps nécessaire à ce que la moitié d'un échantillon d'un radioisotope se soit désintégré en un isotope stable. Le Tableau 2.1 présente les caractéristiques de quelques radioisotopes utilisés dans les traitements de BT, il y est entre-autres montré que les énergies et temps de demi-vie peuvent varier beaucoup d'un radioisotope à l'autre. La couche de demi-atténuation illustre la pénétration des photons dans un matériau, ce qui dépend de l'énergie des photons émis. La variabilité des énergies, demi-vies et couches de demi-atténuation des différents radioisotopes permet une flexibilité dans le débit de dose des sources de rayonnements, permettant l'utilisation de différents types de BT. Les débits de dose ont des effets différents sur les tissus biologiques exposés [19].

2.1.2. Radiobiologie et optimisation des traitements

L'objectif de l'utilisation des substances radioactives dans les traitements de cancérologie est donc d'optimiser la dose pour engendrer la mort des cellules tumorales tout en permettant la survie des cellules saines, limitant les effets secondaires sur le patient. La mort cellulaire est définie selon le type de cellule. Pour les cellules qui ne prolifèrent pas, comme les nerfs et les muscles, celle-ci est définie par la perte de la fonction spécifique de la cellule. Pour les autres cellules pouvant proliférer, dont les cellules souches et l'épithélium intestinal, la mort cellulaire est définie par la perte du pouvoir reproductif de la cellule. Lorsqu'exposée à des radiations ionisantes, les cellules absorbent une dose correspondant à la quantité d'énergie (E) absorbée par unité de masse (m) de tissu, en Gy, où $1\text{Gy} = 1\frac{\text{J}}{\text{kg}}$. Cette dose absorbée (D) permet d'estimer le taux de survie cellulaire (S) par le modèle linéaire-quadratique (2.1.1), caractérisé par les constantes α et β propres au type de radiation et à l'énergie utilisée.

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad \text{où} \quad D = \frac{E}{m} \quad (2.1.1)$$

La Figure 2.1 illustre l'impact des constantes α et β sur le modèle, soit le ratio α/β permet de caractériser l'épaule de la courbe de survie cellulaire. Pour les ratios α/β faibles, les tissus sont décrits par une épaule étroite et courbée dans le modèle, due à une réaction tardive et lente à l'exposition à la radiation et à une réparation plus lente des cellules, alors que les ratios α/β élevés présentent plutôt une épaule large, due à une réaction accrue et rapide à la radiation et une réparation élevée des tissus. Par exemple, pour le cancer du col de l'utérus, il est recommandé de choisir des ratios α/β de 10 Gy pour la tumeur et de 3 Gy pour les tissus normaux, avec un temps de demi-vie de la réparation cellulaire de 1.5 heure. Une baisse de dose par fraction permet aux tissus pelviens normaux qui ont une réaction lente et se réparent plus lentement de rester dans la partie linéaire de la courbe de survie [5, 19, 20].

Le fractionnement, une technique proposée pour la première fois en 1934 par Henri Coutard [21], consiste à répartir la dose totale prescrite au volume clinique cible (CTV) sur

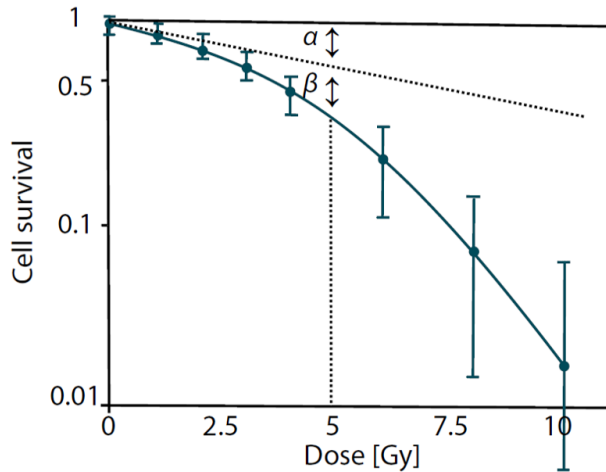


Fig. 2.1. Modèle linéaire-quadratique décrivant la survie cellulaire selon la dose absorbée et les constantes α et β , extrait du mémoire *Robotized 4D Ultrasound for cardiac Image-Guided Radiation Therapy* (p. 18), par Nikolaus Alexander Ammann, 2012, Universität zu Lübeck [20].

plusieurs séances espacés dans le temps. Cette technique permet d’estimer la survie cellulaire des tissus à la fin du traitement comme la somme de la survie à chaque séance. Ceci permet d’exploiter les différentes formes d’épaule de la survie cellulaire des tissus, déterminées par le ratio α/β , pour amplifier l’écart entre la survie cellulaire des tissus à ratio faible des tissus à ratio élevé. Cette technique permet donc aux tissus sains d’avoir un meilleur taux de survie cellulaire que celui des tumeurs, puisque les tissus tumoraux possèdent généralement un ratio α/β plus élevé que les tissus normaux, signifiant que l’épaule du modèle de la survie cellulaire est plus large dans les tissus normaux. La Figure 2.2 illustre l’impact du fractionnement de la dose sur le taux de survie des cellules chez les tissus sains et tumoraux. Dans le cadre d’un traitement fractionné, sa durée doit être optimisée pour que les séances soient assez espacées pour permettre aux cellules normales de se réparer, mais assez rapprochées pour éviter la réparation des cellules tumorales. Des contraintes temporelles sont normalisées dans les traitements de radio-oncologie pour guider l’optimisation des traitements avec le fractionnement, entre-autres pour le cancer du col de l’utérus où les fractions de EBRT et de BT recommandées ont été présentées à la Figure 1.3 et doivent être données dans un maximum de 50 jours, idéalement en 6 à 7 semaines [5, 19, 20].

2.2. Curiethérapie

La curiethérapie consiste à mettre une source radioactive à proximité de la tumeur, que ce soit en la plaçant dans une cavité du corps pour un traitement intracavitaire (IC) ou en utilisant une source radioactive circulant dans des cathéters insérés dans le CTV pour un traitement interstitiel (IS). Ce type de traitement, contrairement à la EBRT, permet d’avoir

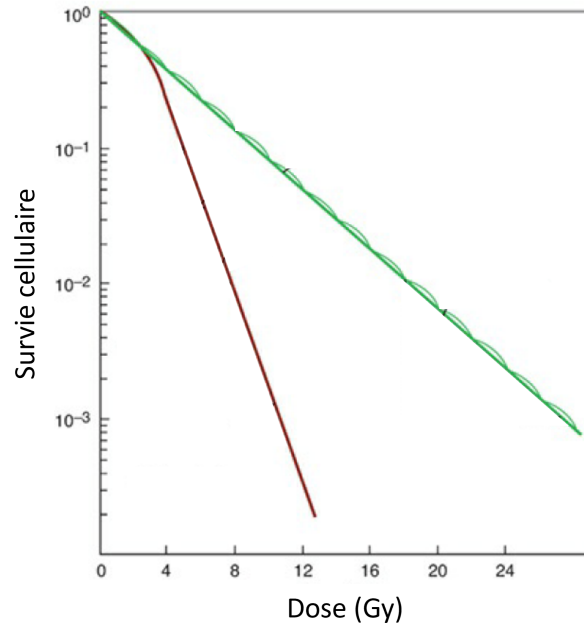


Fig. 2.2. Comparaison de la survie des cellules en délivrant la totalité de la dose en une seule séance (en rouge) et par fractionnement (en vert), extrait de *Radiobiology for the Radiologist* (8e éd, p. 110), par Eric J. Hall *et al.*, 2019, Wolters Kluwer [19].

une exposition maximale de la région tumorale et minimale des organes à risques (OARs) grâce au positionnement de la source de radiation directement dans le CTV. Les sources de radiothérapie utilisée en BT sont des radioisotopes ayant divers niveaux d'activité, ce qui permet d'offrir des traitements à haut débit de dose (HDR), bas débit de dose (LDR) et à débit de dose pulsé (PDR). Le groupe de travail numéro 43 (TG-43) de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) a développé en 1995, et mis à jour en 2004, un formalisme dosimétrique pour la curiethérapie [19, 22].

2.2.1. Différents types de traitements

La BT à HDR utilise une source à haute activité afin de donner une forte dose rapidement aux tissus. Ses sources sont des radioisotopes, comme l'iridium-192, dans des grains scellés cylindriques d'au plus 5 mm de long et de 0.8 mm de diamètre [22]. Les traitements de BT à HDR utilisent un applicateur et des cathéters dans lesquels circule la source radioactive soudé à un fil métallique. À chaque fraction du traitement, plusieurs points d'arrêt sont définis dans l'applicateur et les cathéters afin d'offrir une couverture complète du CTV. La dose est livrée localement en quelques secondes à chaque point d'arrêt. Après avoir parcouru chacun des points d'arrêt, la source est retirée et confinée. Une fraction complète dure ainsi quelques minutes, après quoi aucune substance radioactive n'est présente dans le patient. Ce type de traitement procure une très grande optimisation de la zone irradiée, par le contrôle

des positions et des temps d'arrêt de la source, malgré que la dose absorbée en un court laps de temps soit grande, pouvant entraîner des effets secondaires. Les traitements à HDR sont entre-autres utilisés pour les cancers de l'œsophage, du sein, du poumon (bronches), de la prostate, du col de l'utérus et du rectum [19, 22].

La BT à LDR emploie plutôt une source à basse activité afin que la dose absorbée soit répartie en continue sur une longue période. Pour ce type de traitement, des radioisotopes à basses énergies avec une courte demi-vie, dont l'iode-125, sont intégrés à des implants permanents ou temporaires. La pénétration des rayonnements ionisants est faible puisque les rayons γ émis par les radioisotopes utilisés possèdent une faible énergie, ce qui assure que la radiation est contenue dans le CTV et ne dépasse pas vers les OARs. Avec ce type de traitement, les patients ne subissent qu'une seule chirurgie dans le cas des implants permanents, où les implants sont insérés et ne sont jamais retirés du corps, et deux chirurgies dans le cas des implants temporaires, où l'implant doit être retiré après quelques jours. En effet, les patients peuvent garder leurs implants permanents à long terme sans danger puisque les radioisotopes utilisés deviennent inactifs après avoir donné la dose totale aux tissus grâce à leur courte demi-vie. Ce type de traitement offre une plus faible irradiation, minimisant les risques sur les tissus sains et OARs, mais l'implant est à une position fixe, limitant l'irradiation aux extrémités de la tumeur si celle-ci a des extensions ou une forme irrégulière. La BT à LDR est principalement utilisée dans les cancers de la prostate et du sein [19].

La BT à PDR utilise la technologie de la BT à HDR, soit la circulation d'une source radioactive dans le CTV pendant un court laps de temps à l'aide d'un applicateur et/ou de cathéters, mais avec des débits de doses moyens similaires à la BT à LDR. Pour reproduire les effets radiobiologiques des traitements à LDR, il est recommandé que la BT à PDR utilise la même dose totale qu'un traitement à LDR, au même débit de dose moyen (généralement environ 0.5 Gy/h), avec des pulses d'au moins 10 minutes et en répétant le pulse aux quelques heures. Ce type de traitement offre les avantages des traitements à HDR et à LDR, mais implique un long temps d'hospitalisation, puisque le patient doit recevoir un nouveau pulse aux quelques heures jusqu'à avoir reçu la dose totale prescrite. La BT à PDR peut être utilisée entre-autres pour les cancers du sein, de la tête, du cou et du rectum. Ce type de traitement n'est presque plus utilisé en clinique, au profit de la BT à HDR [23].

La BT s'administre de plusieurs façons différentes, dont les méthodes IC et IS utilisées dans les traitements gynécologiques. Avec la BT IC, la source radioactive est placée dans une cavité du corps, par exemple, pour le cancer du col de l'utérus, un applicateur est positionné dans le vagin et l'utérus, dans lequel circule la source radioactive durant le traitement. Avec la BT IS, des cathéters sont insérés dans le CTV et la source circule dans ceux-ci durant le traitement, par exemple, pour les cancers du sein, où plusieurs cathéters sont insérés dans le sein pour permettre le passage de la source. La BT IS inclut aussi les implants permanents, dont les grains d'iode-125 utilisés pour le cancer de la prostate [19].

2.2.2. Curiethérapie pour le cancer du col de l'utérus

Le premier applicateur de BT IC pour le cancer du col de l'utérus, développé en 1901, était composé d'une plaque cylindrique, se plaçant contre le col de l'utérus, et d'une tige intra-utérine. Cet applicateur semblable à un parapluie était préchargé de radium-226 pour offrir un traitement à LDR. Plusieurs systèmes subséquents ont modifié la géométrie de l'applicateur, introduisant l'utilisation d'ovoïdes, et augmente la concentration de Radium-226 afin de permettre un traitement plus rapide et qui couvre mieux le CTV. Parmi ces systèmes, le système Manchester a été introduit en 1938, présentant un applicateur avec une tige utérine et deux ovoïdes (T&O) et des normes claires pour réguler les calculs et optimisations des distributions de dose avec la définition du point A, un point à une distance latérale de 2 cm du canal central de l'utérus et une distance de 2 cm supérieur au col de l'utérus [6].

L'utilisation d'applicateur préchargé apportait diverses problématiques de radioprotection, principalement quant à l'exposition du personnel aux radiations ionisantes. Pour y remédier, de nouveaux applicateurs ont été développés dans les années 1960 supportant le chargement de sources radiatives après l'insertion dans la patiente. L'applicateur Fletcher (T&O) a été modifié pour devenir l'applicateur Fletcher-Suit, conservant la même géométrie, mais accommodant maintenant le chargement après insertion du Radium, ainsi que du césium-137. L'utilisation du cobalt-60 comme radioisotope a été introduit avec l'applicateur Henschke par le développement d'un système de chargement flexible. Plusieurs applicateurs composés d'une tige intra-utérine et d'un anneau (T&R) étaient aussi disponibles pour les traitements avec chargement après l'insertion. Ce type d'applicateurs était disponible avec plusieurs diamètres d'anneau (26, 30 et 34 mm), longueurs de tige (20, 40 et 60 mm) et angle d'inclinaison (30° , 45° et 60°), permettant de produire une distribution de dose ayant la forme d'une poire ou d'une banane, tout comme les applicateurs T&O. L'introduction d'applicateurs spécifiques à l'anatomie des patientes est arrivée en 1966 avec l'applicateur moulé, où un applicateur en acrylique était moulé, à partir d'une empreinte de la voûte vaginale, dans laquelle était percés des canaux pour permettre l'insertion de la source radioactive. L'avantage des applicateurs moulées, soit que l'applicateur soit fait sur mesure pour l'anatomie de la patiente, c'est avéré être aussi son plus grand désavantage puisque les coûts et temps de production associés à l'applicateur pour chaque patiente en limitait sont intégration. Les applicateurs tige intra-utérine et cylindre (T&C) ont ainsi été introduit pour imiter les applicateurs moulés tout en permettant sa réutilisation [6].

La miniaturisation de la source permise par l'utilisation de l'iridium-192 au lieu des radioisotopes précédents a permis la réduction des dimensions des applicateurs T&O, T&R et T&C, manifestée entre-autre par une réduction du diamètre de la tige intra-utérine de 6 mm à 3 mm, et la normalisation des traitements de BT à HDR. Les applicateurs T&O

permettaient une insertion plus confortable pour la patiente puisque les ovoïdes se plaçaient un à la fois, mais n’offraient une distribution de dose uniforme uniquement latérale, alors que les applicateurs T&R permettaient d’uniformiser la dose sur le col aussi dans la direction antérieur-postérieur. Pour combiner les bienfaits des deux applicateurs, l’applicateur tige intra-utérine et demi anneaux (T&SR) a été introduit, où les deux demi anneaux permettaient des ajustements indépendant tout en conservant la forme d’anneau [6].

Pour les tumeurs asymétriques, les applicateurs IC ne permettent pas une couverture complète du CTV tout en respectant les limitations recommandées au point A et aux OARs. L’introduction de l’utilisation d’aiguilles IS dans les traitements de BT pour le cancer du col de l’utérus, du vagin et de la vulve est arrivée en 1984 avec le modèle interstitiel périnéal universel Martinez (MUPIT), de l’anglais *Martinez Universal Perineal Interstitial Template* [24]. Ce modèle est composé d’une grille octogonale offrant une série de trou pour guider le passage d’aiguilles IS à travers le périnée. Le modèle gynécologique Syed-Neblett, de l’anglais *Syed-Neblett Gynecological Template*, permet aussi les traitements IS avec l’utilisation d’une grille guidant les aiguilles IS à travers le périnée [6, 24].

L’introduction de la BT adaptative guidée par image (IGABT) avec l’imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodesitométrie dans les années 1990 a permis la personnalisation des distributions de dose en fonction des images 3D de l’anatomie de la patiente, menant au remplacement de la dose prescrite au point A par l’utilisation des histogrammes de volume de dose (DVH) 3D [6, 25, 26]. L’IGABT a créé de nouveaux enjeux quant aux matériaux composant les applicateurs, entraînant la réduction des applicateurs métalliques au profit de l’utilisation du plastique afin de fournir des instruments compatibles avec l’IRM [6]. Le Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO), a défini des limitations par rapport à l’IGABT sur le DVH des OARs et des cibles en se basant sur les résultats obtenus par les études EMBRACE et retroEMBRACE [6, 17]. L’étude clinique en cours EMBRACE II, commencée en 2016, intègre ces contraintes et objectifs pour les traitements du cancer du col de l’utérus en stade localement avancé sur les volumes cibles, principalement le volume cible brut résiduel (GTV), les HR- et IR-CTV ainsi que les OARs, comprenant la vessie, l’intestin grêle, le colon sigmoïde et le rectum, comme limitations dans l’optimisation des distributions de dose en BT [27, 28]. Cette étude suit le SOC pour les patientes souffrant d’un cancer du col de l’utérus en stade localement avancé qui est composé de 25 fractions (Fx) de EBRT à 1.8 Gy par Fx, pour une dose totale de 45 Gy sur 5 semaines (5 Fx par semaine), concomitant avec 5 à 6 sessions de chimiothérapie (40 mg/m² de Cisplatine), suivi de 4 fractions de dose donné par curiethérapie, pour une dose totale de 28 Gy, tel que présenté précédemment à la Figure 1.3 [5]. La curiethérapie permet d’escalader la dose sur le CTV à haut risque (HR-CTV) sans toutefois dépasser les limites sur les OARs.

La combinaison des traitements de BT IC et IS offre une meilleure couverture du CTV pour le stade localement avancé IIIB-IVA, surtout chez les tumeurs présentant des extensions aux paramètres, tout en épargnant davantage les OARs que les traitements de BT IC seuls [3]. La nouvelle génération d'applicateur de BT à HDR pour le cancer du col de l'utérus, présentée à la Figure 2.3, est ainsi composée d'applicateurs principalement en plastique suivant les géométries précédemment utilisées (T&O, T&R, T&SR et T&C) tout en ayant des canaux supportant les aiguilles IS directement dans l'ovoïde, comme l'applicateur Utrecht, l'anneau, comme l'applicateur Vienna, le demi anneau, comme l'applicateur Venezia, ou le cylindre. Cependant, ces applicateurs en plastique brisent davantage que les modèles précédents en métal, augmentant le fardeau financier des cliniques.

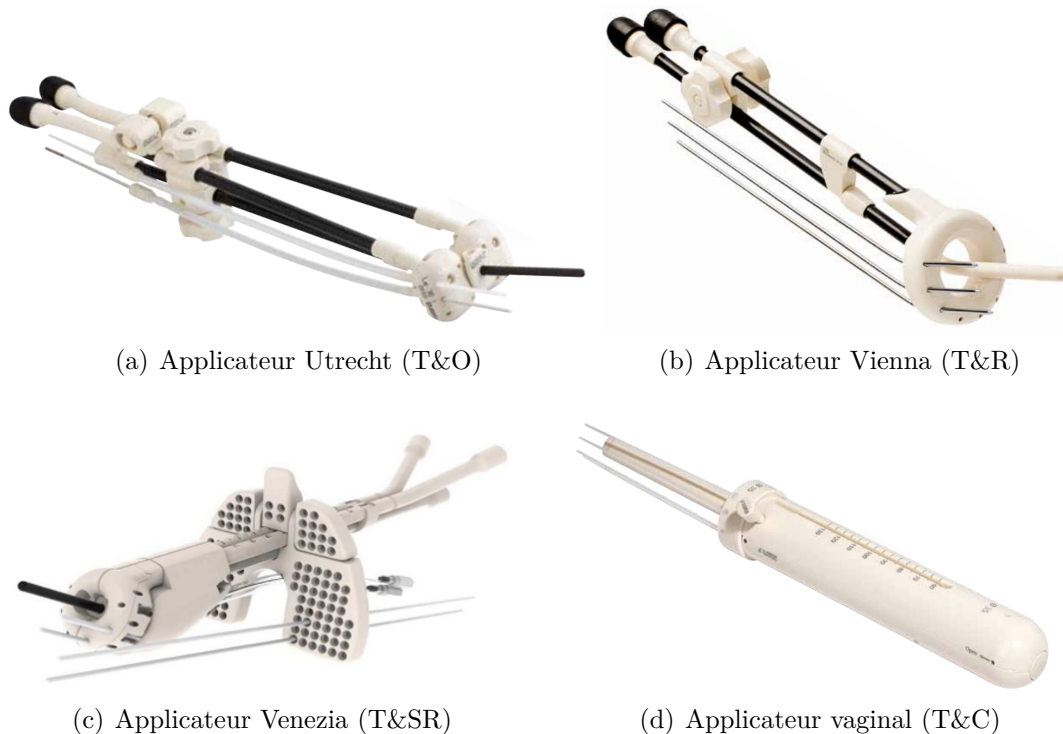


Fig. 2.3. Nouvelle génération d'applicateurs combinés IC/IS en plastique supportant les aiguilles IS directement au col de l'utérus. (a), (b) et (d) extraits de *Brachytherapy applicators and accessories*, par Nucletron, 2012 [29]. (c) extrait de *Commissioning of the Venezia Cervix Hybrid Applicator*, par Natasa Milickovic, 2019 [30].

Chapitre 3

Introduction à l'article sur la validation de l'applicateur Montréal

3.1. Mise en contexte

3.1.1. État de l'art de la curiethérapie gynécologique à faible coût

Les applicateurs commerciaux permettant la combinaison des traitements de BT combinée IC/IS sont très dispendieux et supportent des positions et angles d'aiguilles IS limités. Par exemple, l'applicateur Venezia (T&SR) supporte un maximum de 16 aiguilles IS, 8 par demi anneau (SR), à des positions fixes avec des angles qui alternent entre 0° et 20° , alors que les applicateurs Utrecht (T&O) et Vienna (T&R) ne supportent que des aiguilles droites en moindre nombres. Les trajectoires imposées par ces applicateurs limitent l'optimisation des traitements et restreint le traitement des larges extensions tumorales dans le paramètre. De plus, l'accès à ces applicateurs est limité dans les pays à faible et moyen revenu, où les taux d'incidence et de décès associés au cancer du col de l'utérus sont les plus élevés, dû à leur coût. Plusieurs groupes de recherche veulent ainsi à trouver des moyens d'offrir des applicateurs IC/IS à faible coût par la modification d'applicateur commerciaux et par l'intégration de l'impression 3D [3, 6].

La modification d'applicateurs existants demeure la solution la plus abordable assurant la qualité du traitement donné. La modification des applicateurs IC pour ajouter des canaux pour les aiguilles IS présente ainsi une solution rapide et efficace pour faire de la BT combinée IC/IS. Plusieurs groupes de recherche proposent alors de percer des trous droits dans différents modèles d'applicateurs IC, comme l'applicateur MIAMI (T&C) tel que réalisé par Patel *et al.* [31], ou dans un ajout s'attachant à l'applicateur original, par exemple dans un anneau (T&R) ou demi anneau (T&SR) se fixant sur un applicateur IC commercial tel que publiés par Petric *et al.* [32] ainsi que Fredman *et al.* [33].

L'impression 3D permet d'obtenir plus de liberté quant à la personnalisation des applicateurs pour les patients. Afin de faciliter l'intégration de cette technologie, certaines recherches se sont intéressées aux impacts des pourcentages de remplissage avec l'impression par dépôt de fil fondu (FDM) sur les doses en BT et la qualité des impressions de canaux pour les cathéters et aiguilles IS [34, 35]. Avec l'accès aux logiciels de conception assistée par ordinateur (CAD), il est possible de générer des composantes d'applicateur sur mesure pour l'anatomie de la patiente et du HR-CTV, rendant entre-autre la production d'applicateur moulé dans la voûte vaginale beaucoup plus accessible. Ce type d'applicateurs peut être dessiné directement à partir des images 3D de la patiente et produit par impression 3D, réduisant largement le temps de travail du personnel et de la présence du patient en clinique. Différentes études ont conçu et évalué des applicateurs moulés pour les voûtes vaginales des patientes avec des canaux supportant les aiguilles IS droites et à angles variés [36, 37, 38, 39]. D'autres groupes de recherche ont préféré exploiter la géométrie de l'applicateur T&C afin d'y combiner une grille pour les aiguilles IS, où les emplacements et angles des aiguilles sont optimisés pour chaque patiente, ou simplement afin de développer des modèles s'adaptant aux plus petites anatomies [40, 41, 42, 43, 44]. Bien que peu dispendieuse à long terme, cette technologie nécessite l'accès à une imprimante 3D, soit à l'interne ou par l'intermédiaire d'une firme externe spécialisée. Pour réduire les coûts et faciliter l'intégration des traitements personnalisés à l'aide de l'impression 3D, des chercheurs ont eu l'initiative de modifier des applicateurs commerciaux en leurs ajoutant une composante imprimée 3D supportant les aiguilles IS. C'est entre-autre le cas de Marar *et al.* [45], qui ont développé le TARGIT, une petite grille compacte supportant les aiguilles IS droites et à angles variés remplaçant le bouchon cervical sur un applicateur T&O.

3.1.2. Applicateur à demi anneaux Montréal

L'équipe de Fredman *et al.* [33] a modifié l'applicateur IC à demi anneaux CT/IRM compatible (BEBIG Medical, Berlin, Allemagne) afin de lui permettre de supporter des aiguilles IS droite en métal, en changeant les capuchons des SR par les capuchons Ellis. Ces capuchons sont faits en polyrésine et contiennent 10 canaux pour des aiguilles IS droites, 5 canaux à l'extérieur du SR et 5 à l'intérieur. À l'instar des capuchons Ellis, les capuchons Adaptiiv proposés par Kamio *et al.* [46] substituent les capuchons originaux de cet applicateur IC pour permettre l'attachement d'aiguilles IS afin de créer l'applicateur à demi anneau Montréal (MSR) présenté à la Figure 3.1. Les capuchons Adaptiiv sont produits par impression 3D avec la photopolymérisation (SLA) sur l'imprimante Form 3 en résines stérilisables biocompatibles BioMed Clear ou BioMed Amber (Formlabs Inc., Massachusetts, États-Unis) et contiennent un maximum de 5 aiguilles IS flexibles en plastique. Sur chaque SR, les aiguilles IS ProGuide (Elekta, Stockholm, Suède) sont sécurisées par les tubes de

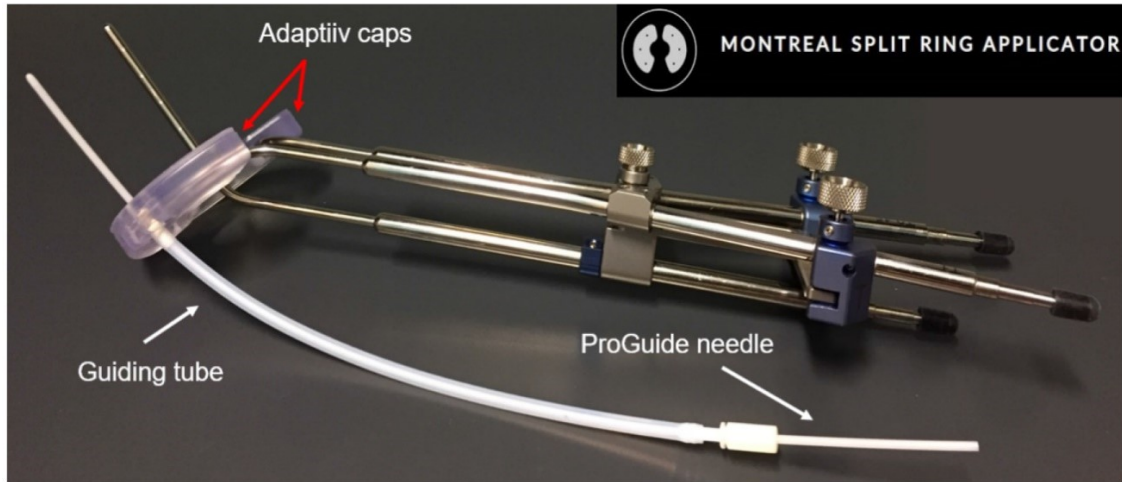


Fig. 3.1. Applicateur à demi anneaux Montréal avec des capuchons Adaptiiv imprimés en résine BioMed Clear, extraite de *The Montreal split ring applicator: Towards highly adaptive gynecological brachytherapy using 3D-printed biocompatible patient-specific interstitial caps*, par Yuji Kamio et *al.*, 2023 [46].

guidage. En exploitant les avantages de l'impression 3D, les capuchons Adaptiiv permettent d'optimiser les trajectoires IS en changeant les positions et orientations des aiguilles à la sortie du capuchon vers le col de l'utérus. Kamio et *al.* ont aussi collaboré avec la compagnie Adaptiiv Medical Technologies Inc. (Halifax, Canada) pour mettre au point un logiciel optimisant automatiquement ces trajectoires à partir des images 3D de la patiente et générant le modèle de capuchon imprimable personnalisé [47]. L'exactitude des trajectoires produites par l'applicateur MSR n'a été évaluée que dans l'air, alors qu'une étude sur fantôme permettrait d'avoir un aperçu plus réaliste de ces performances. De plus, une limitation des capuchons Adaptiiv est leur grande taille, soit 1 cm plus large que les capuchons originaux de l'applicateur IC, pour une augmentation du diamètre minimal de l'applicateur de 2 cm. Les trajectoires d'aiguille IS supportées par différents applicateurs commerciaux combinés IC/IS est comparée à celles des capuchons Ellis et des capuchons Adaptiiv de l'applicateur MSR au Tableau 3.1.

Tableau 3.1. Comparaison des trajectoires IS supportées par différents applicateurs commerciaux combinés IC/IS et l'applicateur MSR

Applicateur Type	Utrecht T&O	Vienna T&R	Venezia T&SR	Capuchons Ellis T&SR	Capuchons Adaptiiv T&SR
Nombre maximal d'aiguilles IS	10	9	16	20	10
Angles supportés	15°	0°	0° et 20°	0°	0° à 45°

3.1.3. État de l’art des fantômes gynécologiques implantables

De nombreux groupes de recherche ont développé des fantômes gynécologiques (GYN) pour simuler l’insertion d’applicateurs pour la BT du col de l’utérus et en valider son positionnement avec diverses méthodes d’imagerie. Pour l’insertion d’applicateurs IC, certaines équipes ont priorisé de simuler la flexibilité des organes, par exemple en utilisant l’impression 3D de matériaux élastiques pour faire des organes génériques [48], alors que d’autres ont préféré optimiser le fantôme afin d’avoir des images CT, IRM ou ultrason (US) réalistes, en utilisant par exemple du silicone et de l’uréthane pour reproduire les organes imagés d’un cas réel [49]. Uniquement quelques équipes ont développé des fantômes supportant l’insertion d’aiguilles IS, dont le nombre maximum d’aiguilles est souvent très faible, voire limité à une ou deux. Ces chercheurs ont principalement travaillé avec la gélatine comme milieu pour l’insertion d’aiguilles, utilisant l’impression 3D et le silicone comme moule ou enveloppe pour la gélatine [50, 51]. Parmi l’ensemble des fantômes faits à l’interne par diverses équipes présentés dans la revue de littérature de Wilby et *al.* [52], aucun ne supporte la simulation d’un traitement comprenant l’insertion d’un grand nombre d’aiguilles IS. De plus, malgré que la gélatine demeure le milieu le plus utilisé pour l’insertion d’aiguilles IS dans les fantômes, il a été mentionné que ce matériau entraîne la propagation de fissures créées par l’insertion d’aiguilles, en plus d’avoir une courte durée de vie, puisque la gélatine sèche, se fragilise et rétrécit avec le temps, alors que l’utilisation du silicone ne nécessiterait pas d’entreposage spécial, n’aurait pas une courte durée de vie et ne se fissurerait pas avec l’insertion d’aiguilles [53].

3.1.4. Objectifs de l’étude

Cette étude a pour but de développer un fantôme GYN supportant un applicateur de BT pour le col de l’utérus et l’insertion d’un grand nombre d’aiguilles IS. En plus, ce fantôme doit simuler l’insertion d’implants cliniques en BT GYN en utilisant le silicone comme milieu implantable. Un autre objectif de ce travail est de mettre à jour les design des capuchons Adaptiv afin d’en réduire la taille et d’y ajouter des positions d’aiguilles IS à l’intérieur du SR. Cette mise à jour doit rendre l’applicateur MSR accessible à la majorité des patientes. Le fantôme GYN développé est par la suite utilisé pour évaluer les erreurs sur les trajectoires des aiguilles IS insérées avec l’applicateur MSR.

3.2. Sommaire des résultats et impacts

Trois recettes de silicone ont été optimisées avec deux radio-oncologistes spécialisées en BT GYN. Le mélange au poids Dragon Skin 10NV 1:2 Slacker (Smooth-on) a été développé pour simuler l’insertion d’aiguilles IS dans la paroi vaginale, alors que les mélanges au poids

Ecoflex 00-30 4:1 Slacker (Smooth-on) et Ecoflex 00-20 FAST 4:1 Slacker (Smooth-on) imitent respectivement les implants dans les tissus cervicaux sains et tumoraux, voir fibrotiques, ainsi que dans les tumeurs plus dures. Le fantôme GYN développé est composé d'une coquille externe en plastique dure obtenue d'un modèle pour le port du condom féminin commercial de 3B Scientific, en plus de structures en silicone représentant la paroi vaginale et une masse implantable dont les dimensions représentent des bornes maximales d'un CTV à risque intermédiaire (IR-CTV). La conception a coûté environ 328\$ CA avant taxes et tout implant nécessite de remplacer la masse représentant l'IR-CTV, entraînant des coûts additionnels d'environ 20\$ CA avant taxes. Ce fantôme s'adapte à différentes inclinaisons de l'utérus et supporte l'insertion d'un grand nombre d'aiguilles. De plus, il permet de simuler plusieurs scénarios en changeant le silicone utilisé dans la masse implantable, soit en produisant une masse représentant le tissu cervical, une tumeur plus dure ou une tumeur avec des couches hétérogènes. Le fantôme est compatible pour l'imagerie et permet la reconstruction de l'applicateur et des aiguilles IS dans les logiciels de planification de traitement (TPS). Le fantôme développé présente donc une solution implantable à faible coût en silicone nécessitant peu d'entretien.

La mise à jour du capuchon Adaptiiv a à la conception de deux nouveaux modèles de capuchons; les capuchons M1 et M2. Le capuchon M1 accommode deux positions d'aiguilles additionnelles à l'intérieur du SR, augmentant le nombre total d'aiguilles supportées par l'applicateur MSR à 14. Avec ce nouveau modèle, le diamètre de l'applicateur avec les capuchons est réduit de 7 mm et supporte des aiguilles IS avec des angles allant de 0° à 45° pour les aiguilles IS à l'intérieur du SR et de 0° à 30° pour celles à l'extérieur. Le capuchon M2 modifie la position d'attache des aiguilles et des tubes de guidage, qui se trouve à être en dessous du SR au lieu d'être sur son rayon externe. Cette modification permet de réduire le diamètre de l'applicateur MSR de 16.8 mm, le rendant à peine 3.2 mm plus large que les capuchons 5×5 originaux de l'applicateur IC à demi anneaux CT/IRM compatible. Ce modèle intègre aussi les deux positions d'aiguilles IS à l'intérieur du SR en plus de supporter des angles d'aiguilles allant de 0° à 45° pour les aiguilles IS à l'intérieur du SR et de 0° à 20° pour celles à l'extérieur. Les deux modèles sont imprimables en environ 3h15 et coûtent environ 8,50\$ en résine.

Les erreurs sur les trajectoires des aiguilles IS dans le fantôme développé par rapport aux trajectoires prévues dans le modèle CAD des capuchons ont été caractérisées avec la distance au point de référence (DTA) et les variations des angles autour des axes de tangage, de lacet et de roulis. Une analyse statistique a été menée sur les erreurs résultantes afin de voir s'il y a des différences notables entre les différents capuchons et l'applicateur IC/IS commercial Venezia, entre les différents milieux pour un même applicateur, ainsi qu'entre les aiguilles IS à bout rond et à bout pointu. Une différence a été notée entre l'applicateur MSR avec les capuchons M1 et les deux autres applicateurs, ses performances étant moindre

que celles avec les capuchons M2. Des différences cliniquement négligeables ont été observées entre l'applicateur MSR avec les capuchons M2 et l'applicateur Venezia ainsi qu'entre les différentes masses implantables avec les capuchons M2. Aucune différence n'a été observée entre les types d'aiguilles. Les capuchons M2 ont démontré être davantage appropriés pour la clinique que les capuchons M1, dû à leur plus petite taille et leur performance similaire à celle de l'applicateur commercial Venezia. L'applicateur MSR avec ces capuchons a présenté des déviations dans des masses implantables simulant le tissu cervical de (1.1 ± 0.4) mm, $(0.6 \pm 1.2)^\circ$, $(-1.1 \pm 1.3)^\circ$ et $(0.1 \pm 3.4)^\circ$ pour le DTA et les variations de tangage, de lacet et de roulis respectivement.

3.3. Contribution des auteurs

(1) Marie-Ève Roy

- Développement des nouveaux capuchons de l'applicateur Montréal
- Développement du fantôme gynécologique
- Mesures expérimentales sur fantôme
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

(2) Maroie Barkati

- Optimisation des silicones pour simuler l'implant clinique
- Expertise clinique pour le design des nouveaux capuchons
- Mise en valeur de l'impact scientifique de l'article
- Révision de l'article

(3) Marie-Claude Beauchemin

- Optimisation des silicones pour simuler l'implant clinique
- Expertise clinique pour la validation du fantôme gynécologique
- Mise en valeur de l'impact scientifique de l'article
- Révision de l'article

(4) Yuji Kamio

- Codirection du projet
- Idée originale du projet
- Support scientifique
- Expertise clinique pour le design des nouveaux capuchons
- Expertise clinique pour l'acquisition des données CT
- Reconstruction des images CT
- Révision de l'article

(5) Stéphane Bedwani

- Direction du projet

- Idée originale du projet
- Support scientifique
- Apport en matériau et matériel
- Acquisition des données CT
- Révision de l'article

Chapitre 4

Development of a customizable gynecological phantom to study the impact of clinical implant conditions in combined intracavitary/interstitial brachytherapy using the Montreal split ring applicator

Marie-Ève Roy^{1,2}, Maroie Barkati², Marie-Claude Beauchemin², Yuji Kamio^{2,3} and Stéphane Bedwani^{2,3,4}

¹*Département de physique, Université de Montréal, Complexe des sciences, 1375 Avenue Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal, Québec H2V 0B3, Canada*

²*Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

³*Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec H2X 0A9, Canada*

⁴*Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry, 2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

Purpose: The previously reported Montreal split ring (MSR) applicator has interstitial (IS) caps that are still too wide to fit most patient’s anatomy and uncertainties in IS needle positioning have not been thoroughly characterized. The aim of this work is to update the Adaptiiv caps, in order to reduce its outer radius and improve its design, as well as to validate the positioning of the IS needles in an in-house gynecological (GYN) phantom simulating clinical implant conditions.

Methods: Two new Adaptiiv caps, M1 and M2 caps, were modeled using Fusion 360™ to reduce their outside radii by up to 8.4 mm and add two new IS needle positions on the inside of the split ring (SR), supporting angles of up to 45°, for a maximum of seven IS needles per cap. Both models were 3D printed using a biocompatible sterilizable BioMed Clear (Formlabs Inc., Massachusetts, USA) photopolymer. To simulate clinical implant conditions in patients, a silicone GYN phantom was developed and three formulations were optimized, using Ecoflex 00-20 FAST, Ecoflex 00-30, Dragon Skin 10NV and Slacker™. The GYN phantom with the applicator in place was CT-scanned and the IS needle trajectories were reconstructed in Oncentra® Brachy (Elekta, Stockholm, Sweden). Measured IS needle trajectories were registered with the CAD model for error analysis. The distance-to-agreement (DTA) as well as the pitch, yaw and roll angle deviations of each IS needle trajectories were calculated at every 5 mm depth. A statistical analysis using an ANOVA test with Tukey HSD post-hoc test was performed on the DTA and the pitch, yaw and roll angle deviations obtained by implantation of two types of needle in multiple tissue masses using either the MSR or the Venezia applicator (Elekta, Stockholm, Sweden).

Results: The GYN phantom proved to be realistically implanted with IS needles in silicone formulations simulating cervical, hard and heterogeneous tumor tissues. No significant statistical difference was measured between the M2 caps and the commercial Venezia applicator, while a significant one was found with the M1 caps. At a depth of 3 cm, the M2 cap IS needles in silicone simulating cervical tissue have errors of (1.1 ± 0.4) mm in DTA and deviations in pitch, yaw and roll of $(0.6 \pm 1.2)^\circ$, $(-1.1 \pm 1.3)^\circ$ and $(0.1 \pm 3.4)^\circ$ respectively.

Conclusions: The MSR applicator now includes four new IS needle positions and its size was reduced to fit smaller patient’s anatomies. The silicone GYN phantom successfully simulated clinical implant conditions. No differences are observed between the MSR applicator with M2 caps and the Venezia applicator.

Keywords: Brachytherapy, Cervical cancer, GYN phantom, 3D printing, Custom-made and personalized medical devices, Silicone

4.1. Introduction

With 604 127 new cases and 341 831 deaths in 2020, cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide and one of the leading causes of death in women in

developing countries [1, 2, 25]. In sub-Saharan Africa, cervical cancer is the leading cause of cancer mortality in women and in low Human Development Index countries, the mortality represented 69% of new diagnosis for the year 2020 [1, 3, 25]. The standard of care (SOC) for locally advanced cervical cancer includes external beam radiotherapy (EBRT) to the pelvic area paired with cisplatin chemotherapy, which is then followed by high-dose rate (HDR) brachytherapy (BT) over a course of 6 to 7 weeks [5]. In recent years, the increased use of intensity modulated radiation therapy (IMRT) or stereotactic body radiation therapy (SBRT) boost as a replacement for BT has been shown to have a lower 4-year overall survival rate, proving BT to be essential to the SOC [54, 55, 56].

Intracavitary (IC) BT for cervical cancer involves an applicator composed of an intrauterine tandem and an intravaginal component, either ovoids (T&O), a ring (T&R), split rings (T&SR) or a cylinder (T&C), giving a cylindrical or pear-shaped dose distribution [25]. IC BT applicators are problematic in the treatment of locally advanced tumors with extensions to the parametrium and/or lower vagina since their dose distributions are symmetric. Therefore treating larger asymmetrical clinical target volumes (CTVs) involves increasing the dose to the organs at risk (OAR) beyond the prescribed limits [6]. The addition of interstitial (IS) needles to IC BT applicators allows the creation of asymmetric dose distributions for optimal covering of the CTV and minimal dose to the OARs in stage IIIB-IVA cervical cancer with infiltrative, asymmetric tumor growth and vaginal spread [6, 7, 25, 57]. Combined IC/IS BT has been shown to improve survival rates of patients with advanced stage cervical cancer involving tumor extensions in the parametrium and is now recommended to be used in at least 20% of patients treated [7, 27].

While early combined IC/IS BT used a transperineal template like the MUPIT and the Syed-Neblett template to guide metallic IS needles in tissues, recent combined IC/IS applicators adapt the IC applicator components to guide IS needle positioning at the cervix [6, 25]. Most of commercially available combined IC/IS BT applicators offer IS needle trajectory angulations that are straight (ex. T&O commercial Utrecht applicator and T&R Vienna applicators) or more recently alternating between straight and 20° oblique (ex. T&SR commercial Venezia applicator). Since the IS needle angles and positions are limited to a generic design, these applicators have a limited adaptability to shape the dose distribution for each patients. Furthermore, the high cost of these applicators is prohibitive for their implementation in low- and middle-income countries. Since mid-2000's, numerous research groups have worked on the use of 3D printing in the conception of novel combined IC/IS BT applicators, in order to reduce costs and increase quality of treatments. Song *et al.* provides a comprehensive review of these applicators [58].

With the intent of making combined gynecological (GYN) IC/IS BT more widely available, both Fredman *et al.* and Kamio *et al.* developed upgraded versions of the IC-only CT/MR split ring applicator by using build-up caps (BEBIG Medical, Berlin, Germany)

modified to support IS needles [33, 46, 47]. Fredman *et al.* developed the Ellis caps in cast polyresin by adding ten tunnels per cap, five along the inner radius of the SR and five along the outer radius, allowing to guide metallic straight IS needles using the applicator’s 7.5 mm original build-up caps [33]. Since oblique IS needles have been shown to improve CTV coverage in locally advanced cervical cancer, Kamio *et al.* used affordable stereolithography (SLA) 3D printing to produce the Montreal split ring (MSR) applicator with biocompatible Adaptiiv caps. The Adaptiiv caps support up to five plastic ProGuide IS needles per cap, which can be configured at customized angles and positions along the outer radius of the SR by using 3D printed slots compatible with the Venezia applicator’s guiding tubes (GT) (Elekta, Stockholm, Sweden) [46, 59]. Currently, the MSR applicator does not support IS needles on the inner radius of the SR like the Ellis caps [46]. Through a collaboration with Adaptiiv Medical Technologies Inc., Kamio *et al.* developed a software module for 3D Brachy, allowing users to easily create patient-specific Adaptiiv caps for the MSR applicator [47]. Kamio *et al.* used an end-to-end validation workflow to find that software did not introduce any significant errors that would impact the caps design process but find some discrepancies in the accuracy of the IS needle trajectories which they attributed to uncertainties in implant reproductibility. Moreover, the implantation procedure was done in air which may not reflect clinical implant conditions. Currently, a significant limitation of the MSR applicator is its large size, 2 cm larger in diameter than the original CT/MR split ring applicator, making it inaccessible to most patients [46].

Evaluation of IS needle trajectories in a GYN phantom is necessary to validate the positioning errors of the Adaptiiv caps in clinical implant conditions. For IS needle insertion, home-made GYN phantoms often use porcine or bovine gelatin as medium because of its low cost and its ability to simulate acoustic wave propagation for US imaging in organic mater. Phantoms have also been developed using agar, an algae-based gelatin, sometimes with the addition of cellulose to minimize US imaging artefacts and glycerol to allow longer conservation of the gelatin structures [50, 51, 52]. Silicone, urethane and rubber provides a rigid shell for gelatin components to improve US image contrast [50]. Those materials are also used to create anatomical organs in training phantoms without IS needle insertion [50, 51, 52]. The wide variety of different shore values (hardness scale) that can be obtained within the family of rubber materials gives users the liberty to choose the elasticity required to simulate specific organs or components [49, 50, 51, 52, 53]. In contrast to gelatin, silicones and other rubbers also share the benefits of being nonperishable and not requiring special storage. It was also observed that gelatin shrinks over time and that fissures created by IS needle insertions can propagate and create US artifacts [53]. Chiu *et al.* studied Ecoflex 00-30 silicone (Smooth-on Inc., Pennsylvania, USA) and compared it to a mixture of Ecoflex 00-30 with various percentages of mineral oil, in order to reduce acoustic attenuations in a prostate IS BT training phantom [53]. Other phantoms found in the literature optimized the

density and weight composition of urethane to mimic organs like the uterus, or even used 3D printing flexible polymer materials to produce parts with shore and Young’s modulus values mimicking tissues of interest [48, 49]. A review provided by Wilby *et al.* contains an overview of 24 brachytherapy physical phantoms developed in the previous two decades [52]. Most of these phantoms have been used with IC-only applicators and the ones allowing IS needle insertion using gelatin don’t simulate accurately IS tissue resistance felt by radiation oncologists during clinical implant, which can affect the accuracy of implanted IS needle trajectories.

The purpose of this work is to develop a novel silicone GYN phantom that simulates clinical implant conditions for combined IC/IS applicators which would allow to further improve their design. In this context, a validation of redesigned versions (each with different thickness) of the MSR applicator’s Adaptiiv caps is provided using this phantom. Additional improvements to these IS caps included reducing their outer radii and adding IS needle guiding tube slots along the SRs’ inner radii. Finally, a comprehensive study of the impact of various implant conditions on the accuracy of the IS needle trajectories is provided using the homemade GYN silicone phantom.

4.2. Methods

4.2.1. Update of the MSR applicator’s IS caps

Kamio *et al.* produced the Adaptiiv caps in both biocompatible BioMed Amber (validated for short-term mucosal contact with ISO 10993 standard) and BioMed Clear (validated for long-term mucosal contact with ISO 10993 and USP Class VI standards) materials using a Form 3B SLA 3D printer (Formlabs Inc., Massachusetts, USA). Both resins were studied for different reasons; BioMed Clear was the most biocompatible resin supported by the Form 3B at the time and BioMed Amber supported 3D printing at a higher resolution. The Adaptiiv caps produced in the present work were exclusively 3D printed in BioMed Clear SLA resin at 0.050 mm layer height on a Form 3B 3D printer, since Kamio *et al.* noted that Adaptiiv caps printed in BioMed Amber could sometimes get slightly chipped creating sharp edges and since then, Formlabs enabled users to 3D print BioMed Clear at the same resolution as BioMed Amber [46].

Adaptiiv caps’ computed-assisted design (CAD) was modified with the 3D modeling software Fusion 360™. The fixation screw thread was updated from a 6-32 UNC 2B ANSI standard thread to a 8-32 UNC 3B standard thread size #8 (0.164 in) with an offset of 0.050 mm, accommodating the higher resolution of the 3D print. The creation of debris on the screw noted by Kamio *et al.* was no longer observed after updating the threads [46]. The GT slots and ProGuide IS needle tunnels were also updated to provide a tighter fit for the

IS needles. The GT slots were slightly enlarged, and the diameter of the IS needle channels was reduced from 2.5 mm to 2.2 mm diameter to better accommodate the 2.0 mm diameter ProGuide IS needles' 2.0 mm diameter.

The M1 caps design was created by reducing the inner radii of the Adaptiiv caps from 11.0 mm to 8.0 mm and two GT slots were added per cap, one on each side of the fixation screw threads, supporting IS needle angles from 0° to 45° . The outer radii of these new caps were reduced from 31.0 mm to 27.5 mm (a reduction of 3.5 mm) and they support up to five GT slots per cap for IS needle angles from 0° to 30° . The thickness of these caps remain at a value of 10.0 mm. Figure 4.1 shows the different components of the M1 caps, each of the 14 total GT slots are identified as well as the caps' coordinate system which is based on the patient coordinate system.

Even after the reduction of the outer radii, the M1 caps are still too wide to fit many patients, as the smallest diameter of the MSR applicator that can be achieved with these caps is still 59.5 mm. Another cap model, the M2 cap, was designed to support the GT slots under the SR, instead of on their external sides, while keeping the ProGuide IS needle tunnel exit at the top of the cap on the outside of the SRs. This modification required increasing the bottom thicknesses of the M2 caps by 8.0 mm, giving total caps' thickness of 18.0 mm while keeping the distance between the SR canals and the top of the caps to a value of 5.0 mm. Moving the GT slots under the SR allowed to reduce the outer radius of the M2 caps to 22.6 mm which supports five ProGuide IS needles per cap with angles from 0° to 20° . Similar to the M1 caps, two GT slots on the inner radius were added per cap, supporting angles from

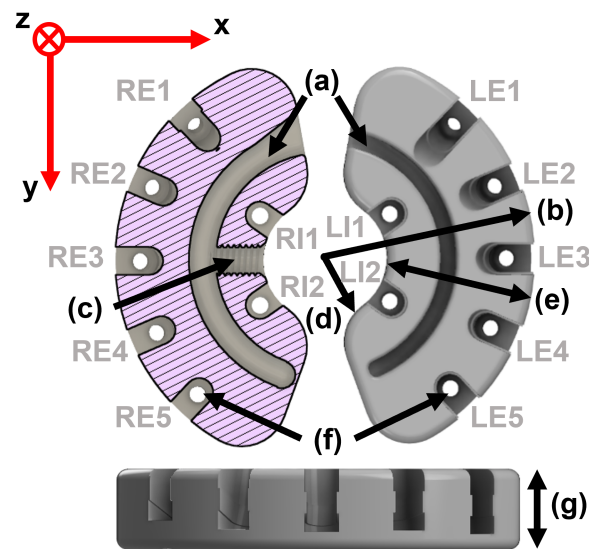


Fig. 4.1. Components of the M1 caps and IS needle identification. (a) 3D printed SR channel; (b) Outer radius; (c) 3D printed fixation screw thread; (d) Inner radius; (e) Cap's width; (f) GT slots; (g) Cap's thickness.

Table 4.1. Dimensions of the novel cap models compared to the Adaptiiv caps and the CT/MR split ring applicator’s original 5×5 build-up caps.

	5×5 build-up cap	Adaptiiv cap	M1 cap	M2 cap
Smallest diameter of the SR applicator with caps [mm]	46.6	66.6	59.5	49.8
Outer radii [mm]	21.0	31.0	27.5	22.6
Inner radii [mm]	11.0	11.0	8.0	8.0
Widths [mm]	10.0	20.0	19.5	14.6
Thicknesses [mm]	10.0	10.0	10.0	18.0
Maximum IS needles per cap on the outer radii	0	5	5	5
Maximum IS needles per cap on the inner radii	0	0	2	2
Total IS needles supported by the applicator with caps	0	10	14	14

0° to 45°. This model has the same components as the M1 caps shown in Figure 4.1. As opposed to the M1 caps, the M2 caps support less pronounced IS needle angles on their outer radii, their largest angles being limited to 20° instead of 30°. However, the M2 caps allowed reducing the smallest outer diameter of the MSR applicator by almost 10 mm, making it only 3.2 mm wider than the CT/MR split ring applicator’s original 5×5 build-up caps. This allows the M2 caps to accommodate more patients, which can benefit from IS needles at high angles obtained with the two GT slots on the caps’ inner radii. Dimensions of all caps are presented in Table 4.1 and compared to the CT/MR split ring applicator’s original 5×5 build-up caps as well as the Adaptiiv caps from Kamio *et al.* [46]. Figure 4.2 shows CAD models of all caps at scale.

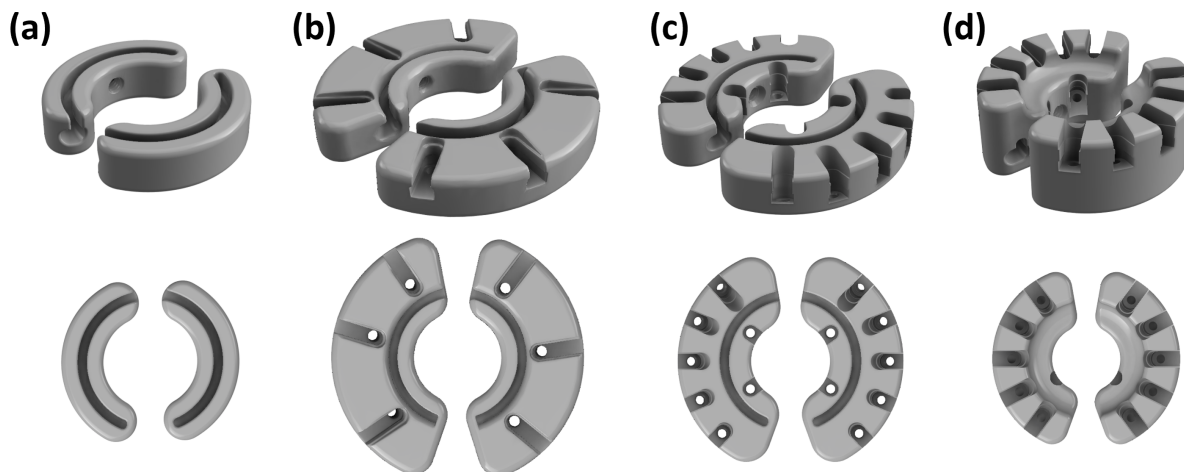


Fig. 4.2. 3D and bottom views of CAD models at scale for the (a) CT/MR split ring applicator’s original 5×5 build-up caps; (b) Adaptiiv caps; (c) M1 caps; (d) M2 caps.

M1 and M2 caps CAD models were exported from Fusion 360™ in STL file format and imported in PreForm (Formlabs Inc., Massachusetts, USA), a slicing software used to prepare SLA 3D prints on Formlabs printers. Both caps were sliced at 0.050 mm layer height using BioMed Clear resin. Caps were lifted from the print bed and placed with the top of the cap facing the print bed at a 10° angle relative to the y -axis as defined in Figure 4.1, in order to avoid delamination of the bottom layer after steam sterilization as previously observed by Kamio *et al.* [46]. Supports were automatically generated with a 0.40 mm contact point size and modified to remove contact points in IS needle tunnels, GT slots, SR canals and screw threads. 3D printing time and resin volume was estimated by PreForm for both M1 and M2 caps and are compared to the values for the Adaptiiv caps in Table 4.2 [46]. 3D printed M1 and M2 cap are shown in Figure 4.3 assembled with the CT/MR split ring applicator.

Table 4.2. 3D printing production of the new caps (both right and left caps) compared to the Adaptiiv caps.

	Adaptiiv caps	M1 caps	M2 caps
Layer height [mm]	0.100	0.050	0.050
Time of 3D printing	1h42	2h54	3h29
Volume of BioMed Clear resin [mL]	30.22	23.49	23.68
Resin cost estimated in August 2023 without taxes [USD]	\$7.99	\$6.21	\$6.26

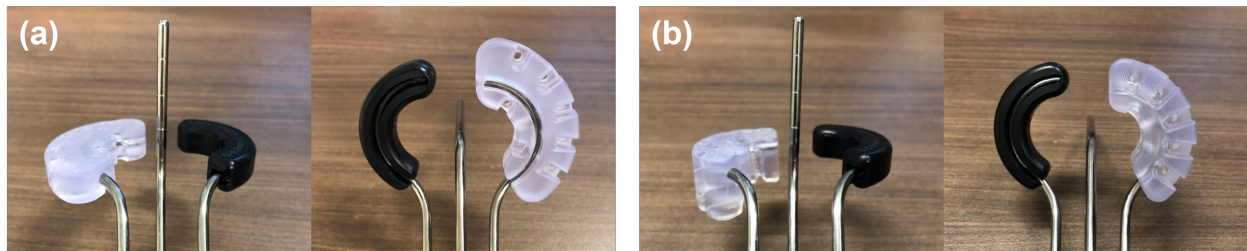


Fig. 4.3. 3D printed (a) M1 cap; (b) M2 cap assembled with the CT/MR split ring applicator’s right SR and compared to the original 5×5 build-up cap assembled with the left SR.

4.2.2. Development of the silicone GYN phantom

The homemade GYN phantom is composed of an outer shell, a vaginal cavity and a rectangular mass representing an intermediate risk CTV (IR-CTV). Based on the previous work from Kadoya *et al.*, a commercial solid plastic female condom model (3B Scientific, Hamburg, Germany) was used as the outer shell of the phantom [49]. After removal of all its rubber pelvic organs, the hard plastic shell hole used for placement of the vaginal cavity was enlarged to better accommodate the MSR applicator. Both vaginal cavity and

IR-CTV mass were made in silicone, given its properties for easy fabrication, manipulation, and storage.

Silicone recipes were optimized for vaginal cavity and IR-CTV mass to simulate clinical implant conditions for the insertion of ProGuide IS needles. To achieve the low shore values needed to mimic GYN soft tissues, eight samples of Dragon Skin 10NV, Ecoflex 00-30 and Ecoflex 00-20 FAST platinum-cure silicones mixed with different ratios of Slacker™ were prepared. Slacker™ is a silicone tactile mutator that alters the rebound properties of the silicone and makes the resulting silicone softer. A blind selection between the different recipes was done independently by two radiation oncologists experienced in GYN BT treatments. Both radiation oncologists inserted round ProGuide IS needles into silicone samples and rated them on a scale of 1 to 5, 5 being the most realistic sample. Two recipes got a perfect score; Ecoflex 00-30 4:1 Slacker™ mass ratio (000-40 shore value) to simulate normal cervical and soft tumor tissues and Ecoflex 00-20 FAST 4:1 Slacker™ mass ratio (000-47 shore value) to simulate harder tumoral tissues [60]. A third recipe stood out with a 4.5/5 average score, Dragon Skin 10NV 1:2 Slacker™ mass ratio (000-21 shore value) was found suitable to simulate IS needles going through vaginal walls [60].

The vaginal cavity and the IR-CTV mass were 3D modeled in Fusion 360™. The vaginal cavity was mostly based on the rubber vagina included with the commercial solid female condom model, except the vulva which was removed for easier placement of the applicator. The vaginal cavity is 10.0 cm long with a variable diameter from 3.4 cm at the entrance to 6.5 cm at the cervix. Its outside surface is wavy giving it a more realistic touch and the average wall thickness is 5 mm. The IR-CTV mass dimensions were based on an evaluation of the average maximum dimensions of IR-CTVs ($n = 7$) taken from clinical cases using the Venezia applicator that were selected for the large number of Proguide IS needles that were used ($n = 10.3 \pm 2.1$). The IR-CTV mass was modeled with a thickness of 8.0 cm (anterior-posterior), a lateral width of 10.0 cm and a length of 7.0 cm (superior-inferior). For placement of the intrauterine tandem, the middle of the IR-CTV mass included a 4.5 cm long per 4.0 mm diameter canal. Both CAD models are shown assembled in Figure 4.4 (a) and their cutaway in (b).

CAD molds were obtained by delimiting the modeled vaginal cavity and IR-CTV mass using geometric solids and subtracting the CADs of previously described components out of those solids. These hollow molds were then cut into multiple components to allow easy removal of the silicone casted structures. Holes for filling of the molds were added and pins were created on the different parts of the molds to ensure proper alignment of the components. Figure 4.4 (c) shows the partial CAD mold with the vaginal cavity to illustrate its removal from the mold while Figure 4.4 (d) shows the complete CAD model of the IR-CTV mass mold. Both molds were 3D printed with fused deposition modeling (FDM) in polylactic acid (PLA) using an Ultimaker S5 (Ultimaker B.V., Geldermalsen, Netherlands).

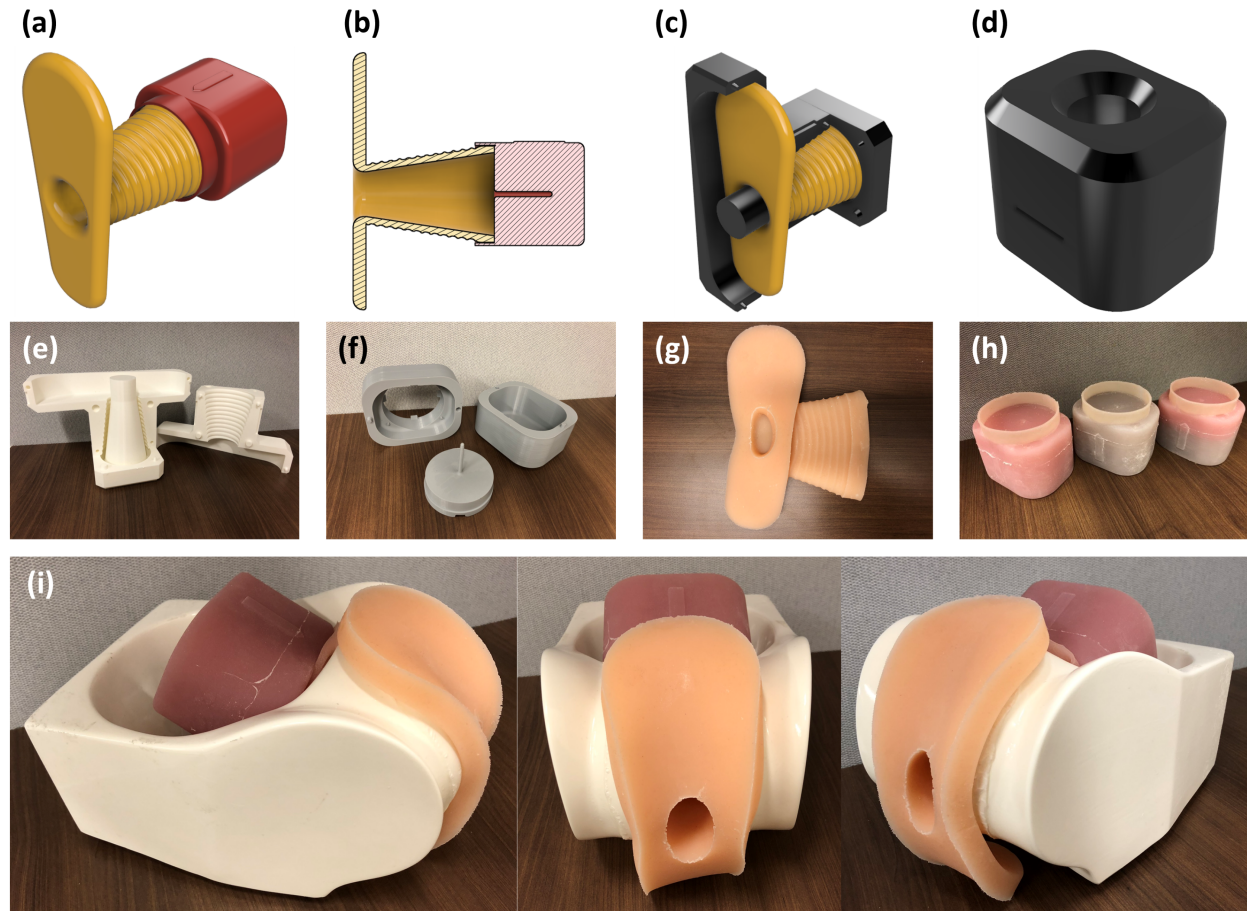


Fig. 4.4. GYN phantom design and conception. (a) Phantom silicone components of the CAD models; (b) Cutaway view of the phantom silicone components CAD models; (c) Modeling of the vaginal cavity mold; (d) IR-CTV mass CAD mold; (e) 3D printed mold for the vaginal cavity; (f) 3D printed mold for the IR-CTV mass; (g) Silicone vaginal cavity; (h) Silicone IR-CTVs. From left to right; cervical, hard tumor and heterogeneous tissues; (i) Assembled phantom.

Files were prepared in slicer software Cura (Ultimaker B.V., Geldermalsen, Netherlands) at a layer height of 0.10 mm with a nozzle diameter of 0.4 mm, with 10% gyroid infill. Vaginal cavity and IR-CTV mass 3D printed molds used 397 g and 229 g of polylactic acid (PLA) respectively and had a 3D printing time of 38h33 and 22h03 respectively. Both resulting molds are presented in Figure 4.4 (e) and Figure 4.4 (f).

A mixture of 80 g of Dragon Skin 10NV and 160 g of Slacker™ was poured into the 3D printed vaginal cavity mold and cured for 8 to 12 hours. Three distinct IR-CTV masses were produced to represent (1) cervical and soft tumor tissues, (2) hard tumor tissues and (3) heterogeneous tumor tissues made of a 2 cm layer of cervical tissue followed by a 4.0 cm layer of hard tumor tissue in the superior-inferior direction. For IR-CTV masses (1) and (2), mixtures of 432 g of Ecoflex 00-30 & 108 g of Slacker™ or 432 g of Ecoflex 00-20 FAST

& 108 g of Slacker™ respectively were poured into the 3D printed IR-CTV mass molds and cured for approximately 8h30 or 4h30 respectively. For IR-CTV masses (3), mixtures of 180 g of Ecoflex 00-30 & 45 g of Slacker™ were first molded and fully cured, and mixtures of 252 g of Ecoflex 00-20 & 63 g of Slacker™ were molded over the previously cured mixtures, for a total production time of approximately 13 hours. Silc Pig™ silicone coloration pigments were added to all mixtures to help identify the different IR-CTV masses and for aesthetic purposes; the vaginal cavity was colored with Skin Silc Pig™, the cervical and soft tumor IR-CTV masses were colored with blood Silc Pig™ and the hard tumor IR-CTV masses were colored with brown Silc Pig™. Both blood and brown coloration pigments were used for the heterogeneous IR-CTV masses to help identify the boundary between the different layers. Since the addition of Slacker™ into silicone makes the produced parts sticky, all unmolded phantom components were covered with corn starch to be more user-friendly. Resulting silicone vaginal cavity and IR-CTV masses are shown in Figure 4.4 (g) and Figure 4.4 (h) respectively.

The strait intrauterine tandem canal located at the center of the IR-CTV mass can accommodate all three of the available tandem angulations (30°, 45° & 60°) of the CT/MR split ring applicator. A 3D printed ramp can be used to position the IR-CTV masses at the desired angulation for the insertion of the intrauterine tandem. In this work, a 5.0 cm per 6.0 cm per 4.5 cm ramp was produced with PLA material to support the 60° intrauterine tandem. Dragon Skin 10NV silicone was cured at the bottom of the solid plastic phantom shell to ensure reproducible positioning of the ramp. Moreover, an alignment tool made of a 5.5 cm per 3.0 cm per 5.0 cm bloc of PLA that included a 4.5 cm long per 4.0 mm diameter wide canal for the intrauterine tandem was FDM 3D printed in PLA material to slide on the ramp and verify MSR applicator alignment in the phantom. Both ramp and alignment tool were sliced with software Cura at 0.20 mm layer height and 0.8 mm nozzle diameter with 10% gyroid infill. Those parts consumed 53 g of PLA and the 3D printing time was 5h08.

Including the solid plastic female condom model, the total fabrication cost of the phantom was US \$241.97+tx, estimated in August 2023, and took a total of 84h14 of fabrication, 65h44 of 3D printing and 18h30 of silicone casting. This estimate was made with the silicone cervical tissue mass, other masses had different curing times as mentioned previously and time for silicone preparation and pouring time may vary according to user experience. The access to multiple 3D printers and parallel printing of multiple parts can reduce printing time to 22h03. The simultaneous molding of all silicone parts considerably reduces production time, for a total reduction of 30h03. In this work, the IR-CTV masses were changed every time new IS needles were inserted to prevent their trajectories from being influenced by canals created by previous IS needle insertions. The proposed phantom does not need special storage and all parts are reusable except for the single-use IR-CTV masses, which cost approximately US \$14.40+tx to replace. The assembled phantom is shown in Figure 4.4 (i).

4.2.3. Setup and acquisition of the IS needle trajectories

A total of 10 studies were carried out to characterize the M1 and M2 caps. Both caps were tested in air, IR-CTV masses mimicking cervical/soft and hard tumor tissues, and M2 caps were also evaluated using the heterogeneous IR-CTV mass. M2 caps were tested with round ProGuide IS needles as well as sharp ProGuide IS needles. For each study, IS needle insertion into the phantom and image acquisition was repeated three times using a new IR-CTV mass for each repetition. New ProGuide IS needles were used for the first insertion and recycled for the other two repetitions. Two additional studies were carried out using the Venezia applicator as a reference for a clinically established IC/IS applicator allowing a direct comparison with the MSR applicator. The phantom with the applicator and IS needles inserted was scanned first with a SOMATOM Definition Flash DECT (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) at 210 mAs, 120 kVp and using a pitch value of 0.8. A field of view of 125 mm (lateral) per 135 mm (superior-inferior) with a slice thickness of 0.5 mm was used with every scan to ensure that the voxel dimensions were the same in all images.

Custom M1 and M2 caps were produced for these studies, where each GT slots accommodated a unique IS needle angle and all 14 positions represented a different angle from 0° to 45° . Plastic ball (BB) radiopaque markers were integrated inside both M1 and M2 caps, using cavities in the caps that were covered in SLA resin and cured as shown in Figure 4.5 (a), allowing a precise registration of the CT reconstructed caps with the designed CAD models. As opposed to the registration method used by Kamio *et al.* (based on the SR canals), this method allows to correct for any small rotations of the IS caps relative to the SRs [46]. Caps were secured on the SRs and GTs were placed on each slot of the caps. ProGuide IS needles were placed in each GTs and secured the GTs with the caps when the tip of the IS needle reach the end of the GTs and IS needle tunnels of the caps.

Plastic BB radiopaque markers were also placed at the four corners of the IR-CTV mass to represent the plane of the cervix. The phantom was taped on the base plate of an applicator clamp and was placed feet first on the CT table. The MSR applicator was first assembled in the vaginal cavity of the phantom without the IR-CTV mass. Once the MSR applicator was fully mounted and placed in the applicator clamp, the alignment tool was fixed to the ramp and the clamp was adjusted in order to place the intrauterine tandem in the right position for it to glide smoothly into place, as shown in Figure 4.5 (b). The applicator was then secured using the applicator clamp. The alignment tool was removed and the IR-CTV mass sled on the ramp covering the intrauterine tandem until it was well positioned on the caps. A belt made of a cardboard piece taped on the back of the IR-CTV mass was placed to avoid movement of the mass during IS needle insertions. ProGuide IS needles were inserted one at a time in the IR-CTV masses using a flexible tungsten obturator. When all IS needles were

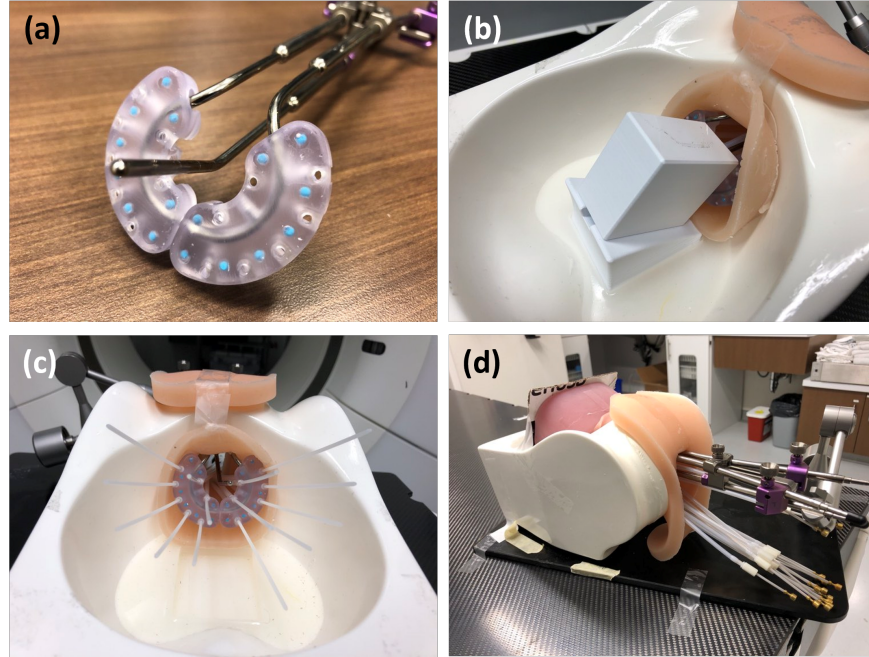


Fig. 4.5. Imaging set-up. (a) M1 caps with plastic BB radiopaque markers; (b) Positioning of the MSR applicator using the alignment tool and ramp; (c) IS needles in air with the MSR applicator; (d) MSR applicator positioned in phantom and held in place by the applicator clamp with base plate.

inserted, radiopaque markers were placed inside each IS needle allowing a reconstruction on CTimages. Figure 4.5 (c) and Figure 4.5 (d) represent the phantom; ready for CT-scanning, with IS needles inserted in air and in IR-CTV mass respectively.

For all CT-scans, the MSR applicator was reconstructed using Oncentra® Brachy (Elekta, Stockholm, Sweden) by a clinical physicist specialized in brachytherapy treatments. The resulting trajectories for the SRs, intrauterine tandem and IS needles were exported in CSV file format and analyzed using an in-house python code. Applicator caps were registered independently in the coordinate system shown in Figure 4.1 using a rotation matrix and a translation. For the MSR applicator, planes crossing all BB radiopaque markers, one for each cap, were obtained by singular value decomposition, rotated and aligned in the xy -plane. The IS needle positions at the top surface of the caps were used to center the caps at the origin of the coordinate system as well as to rotate the caps around z -axis in order to align the long axis of the cap with the y -axis, as shown in Figure 4.1. The Fusion 360™ CAD model's IS needle trajectories, used as the nominal reference values, were processed using the same registration. For the Venezia applicator, the SR plane was rotated into xy -plane since no BB radiopaque markers could be inserted inside this applicator. The nominal IS needle trajectory values for this applicator were obtained by a linear regression of the measured centroids of each lunar ovoids' needle tunnels identified on CT images that were acquired

with a 0.6 mm slice thickness. These IS needle trajectories were then registered to align them with the z -axis as shown in Figure 4.1.

Distance-to-agreement (DTA) and deviations in pitch, yaw and roll angles were calculated for each IS needle trajectories using a in-house python code according to the established coordinate system. The DTA was evaluated as the distance between points on the reconstructed and nominal trajectories at a specific depth. The pitch, yaw and roll angle deviations were measured as the difference between reconstructed trajectory angles and nominal trajectory angles. A negative pitch and yaw angle meant the reconstructed IS needle trajectory was closer to the intrauterine tandem than predicted, while a negative roll angle represented a counterclockwise rotation. These four parameters were evaluated at several IS needle depths from the cervix ($z = 0$) to the maximum depth of each IS needle ($z \approx 4 - 5$ cm) using 5.0 mm increments. For each study, the mean deviations of all 42 reconstructed IS needle trajectories (14 IS needles & 3 repetitions) were compared with a statistical analysis of DTA & deviations in pitch, yaw and roll angles between applicators (MSR applicator with M1 & M2 caps and Venezia applicator), IR-CTV masses (cervical/soft tumor tissues, hard tumor tissues, heterogenous tumor tissues & air) and IS needle types (round & sharp). The analysis of the different applicators and of the different IR-CTV masses was carried out by an ANOVA with a Tukey HSD post-hoc test, while the analysis of the IS needle types was made by a T-test. In both cases, the null hypothesis was rejected if a 95% confidence level was obtained.

4.3. Results

4.3.1. Evaluation of the GYN phantom

The silicone GYN phantom simulates successfully realistic clinical implant conditions for combined IC/IS BT applicators. IS needle insertion in the assembled phantom follows the same procedure as a real clinical case and thoroughly mimics the tissue resistance felt by radiation oncologists specialized in GYN BT. Adding tape helps to maintain the vaginal cavity in place and allows better visibility of the applicator positioning. During the reconstruction in Oncentra® Brachy of the applicator and BB radiopaque markers, air pockets can be observed in the vagina, around the cervix and in the IR-CTV mass's canal for the intrauterine tandem. To obtain more realistic images, the IR-CTV mass's tandem canal could have been filled with gel and vaginal packing could have been added as usually done in clinical cases. Insertion of the IS needles in the IR-CTV mass deforms it due to its elasticity, creating an air gap between the caps and the cervix. This issue was corrected by slightly retracting the IS needles after insertion. CT-scan and 3D reconstruction of the applicator in the phantom

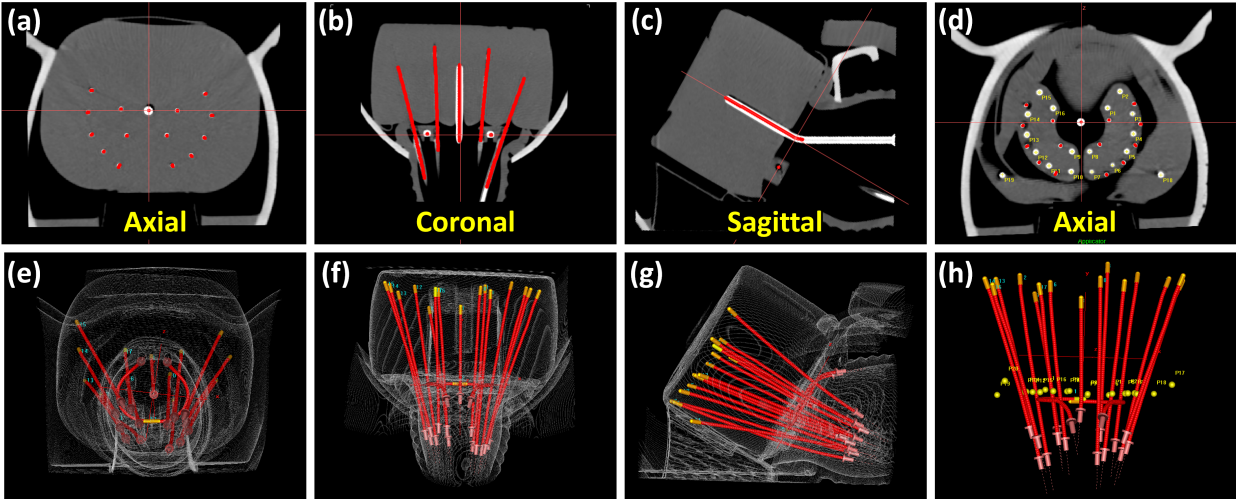


Fig. 4.6. Oncentra® Brachy reconstruction of the MSR applicator's source paths in the phantom. CT image of the MSR applicator and IS needles in the IR-CTV mass: (a) Axial, (b) Coronal, (c) Sagittal; (d) Axial CT image of MSR applicator with reconstructed BB radiopaque markers. 3D reconstructed applicator and IS needle trajectories in phantom: (e) Front view, (f) Bird-eye-view, (g) Side view; (h) Bird-eye-view of 3D reconstructed applicator and IS needle trajectories as well as BB radiopaque markers.

are shown in Figure 4.6. Reconstructed point coordinates in 3D space were exported from Oncentra® Brachy in CSV file format.

4.3.2. Accuracy of the IS needle trajectories

A statistical analysis was carried out to validate the reproducibility of repetitions within a study. A one-way ANOVA with a Tukey HSD post-hoc test confirmed that no statistical differences were present in different repetitions of a same study. After the channels of the MSR applicator with M2 caps were reconstructed for all studies, it was noticed that, in some cases, the trajectories of IS needles RI2 and LI2, as defined in Figure 4.1, were affected by their close proximity with the 3D printed PLA ramp used to angulate the IR-CTV masses. To confirm that these encounters had an impact on the obtained trajectories, the edges of the ramp were sandblasted and the repetition of the study using the MSR applicator with M2 caps & using round IS needles in an IR-CTV mass mimicking cervica/soft tumor tissues was done. The results obtained with the original and modified ramp for this study are shown in Figure 4.7. The mean values of the DTA and their standard deviations confirms that the ramp had an impact on the IS needle trajectories, especially at 3 cm depth. The mean DTA and its standard deviation obtained before modification of the ramp decreases for depths beyond 3 cm as they lie after the maximum depth of both RI2 and LI2 IS needles. A statistical difference between the yaw deviation of both studies is observed using a T-test. The values before the modification of the ramp being higher, this statistical difference shows

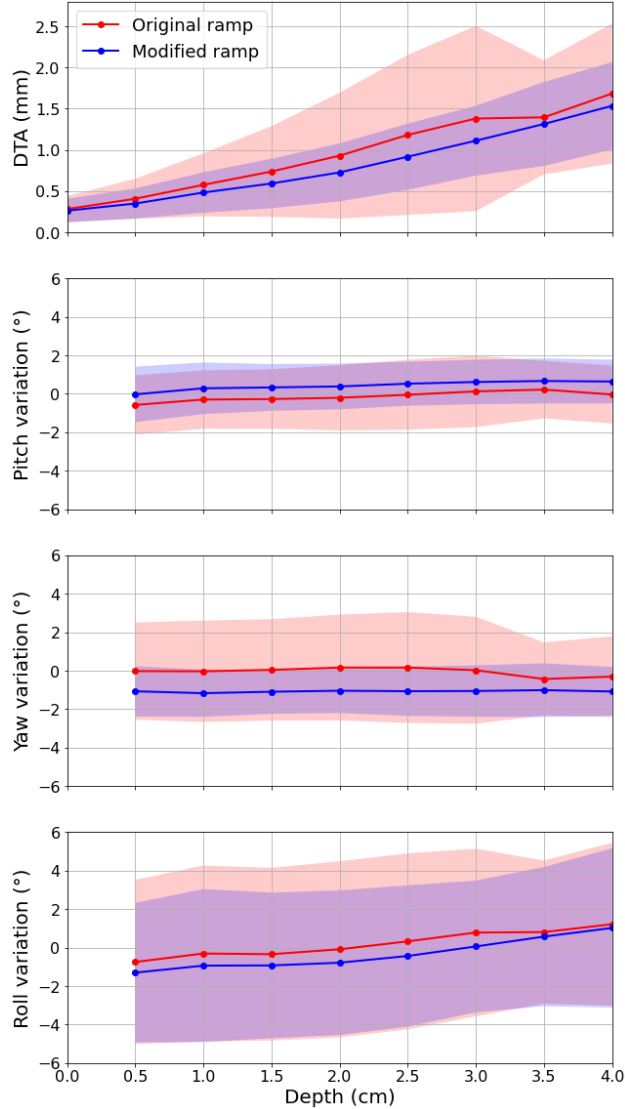


Fig. 4.7. Mean and standard deviations of all IS needle positioning errors at every depth for the MSR applicator with the M2 caps in an IR-CTV mass mimicking cervical/soft tumor tissues using round IS needles before and after modification of the ramp.

that the collision with the ramp did force the IS needles farther from the tandem as opposed to the trajectories without any collision. Results of positioning errors at 3 cm depth for all studies combined are presented in Table 4.3. Overall, for all studies combined, the DTA values as well as deviations in pitch, yaw and roll angles at a depth of 3 cm (each being smaller than 2.5 mm, 2.9°, 0.5° and 3.8° respectively) are not clinically significant.

4.3.3. Comparison of applicators' performance

Figure 4.8 shows the means at every depth for all four parameters (DTA & deviations in pitch, yaw and roll angles) of the three tested applicators (Venezia applicator & MSR

Table 4.3. Means and standard deviations of IS needle positioning errors at 3 cm depth in different media for all studies combined.

			DTA [mm]	Pitch deviation [°]	Yaw deviation [°]	Roll deviation [°]
MSR applicator with M1 caps	Round IS needles	Cervical tissue & Soft tumor	2.5 ± 1.5	-1.1 ± 4.1	-0.4 ± 4.0	-1.9 ± 4.6
		Hard tumor	2.4 ± 1.6	-2.9 ± 3.2	0.2 ± 4.1	-3.8 ± 3.6
		Air	1.9 ± 1.1	-1.1 ± 2.5	-0.4 ± 3.2	-0.1 ± 3.7
MSR applicator with M2 caps	Round IS needles	Cervical tissue & Soft tumor	1.4 ± 1.1	0.1 ± 1.9	0.0 ± 2.8	0.8 ± 4.4
		Cervical tissue & Soft tumor with modified ramp	1.1 ± 0.4	0.6 ± 1.2	-1.1 ± 1.3	0.1 ± 3.4
		Hard tumor	1.1 ± 0.8	-0.2 ± 1.7	0.5 ± 2.1	0.3 ± 3.3
	Sharp IS needles	Heterogeneous mass	0.9 ± 0.6	-0.2 ± 1.0	0.1 ± 1.7	-0.9 ± 3.1
		Air	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.8	-0.3 ± 1.1	1.4 ± 3.4
		Cervical tissue & Soft tumor	1.0 ± 0.7	0.0 ± 1.4	0.1 ± 2.0	-0.3 ± 3.2
		Hard tumor	1.0 ± 0.6	0.0 ± 1.1	0.0 ± 1.7	-0.4 ± 4.3
Venezia applicator	Round IS needles	Heterogeneous mass	0.9 ± 0.6	0.5 ± 1.1	0.0 ± 1.6	0.6 ± 2.7
		Cervical tissue & Soft tumor	1.3 ± 0.6	-0.7 ± 1.3	-0.1 ± 1.5	-0.5 ± 4.9
		Hard tumor	1.2 ± 0.6	-0.8 ± 1.4	0.0 ± 1.2	-2.7 ± 3.1

applicator with M1 caps or M2 caps) in an IR-CTV mass mimicking cervical/soft tumor tissues. For cervical/soft tumor, hard tumor and air, a significant statistical difference is observed in the DTA at every depth between the MSR applicator with M1 caps and both MSR applicator with M2 caps and Venezia applicator. At a depth of 3 cm, measured DTA deviation between the MSR applicator with M1 and M2 caps are 1.4 mm in cervical/soft tumor tissue, 1.3 mm in hard tumor and 1.2 mm in air. A statistical difference in deviations of the pitch angle at 3 cm depth in all media is also observed between the MSR applicator with M1 and M2 caps with measured absolute differences of 1.7° , 2.7° and 1.6° in cervical/soft tumor tissue, hard tumor and air respectively. Finally, a difference in deviations of the roll angle at 3 cm depth in hard tumor is revealed by Table 4.3, the absolute difference between the MSR applicator with M1 and M2 caps being 4.1° . Overall, the MSR applicator with M2 caps yield IS needle trajectories that are more accurate and reproducible than the M1 caps. The only statistical difference observed between the MSR applicator with M2 caps and the Venezia applicator is the deviation of the roll angle at a depth of 3 cm in the hard tumor

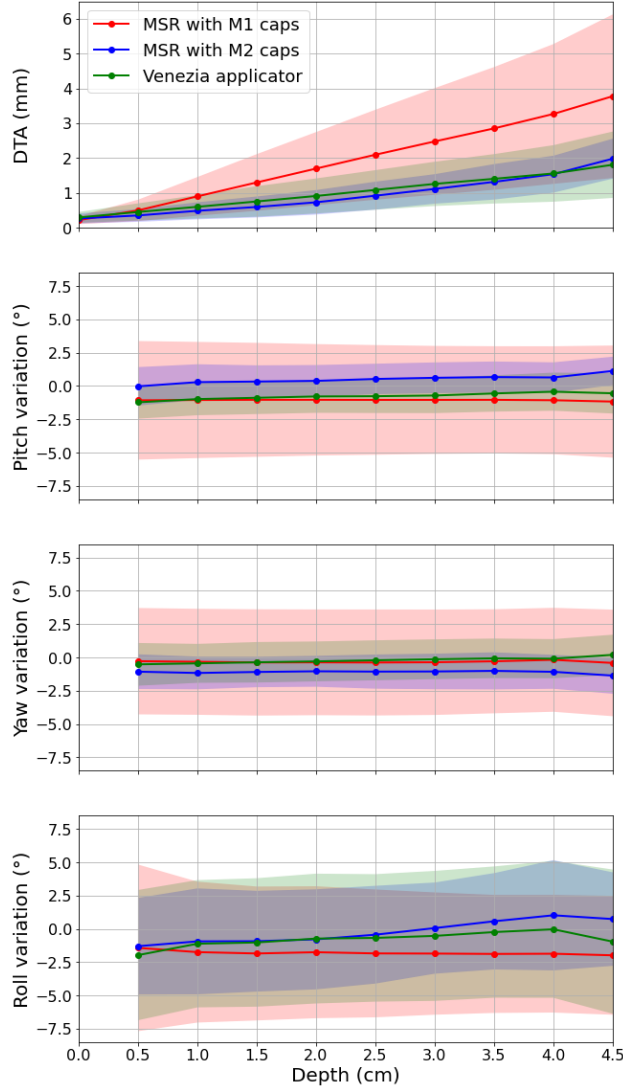


Fig. 4.8. Comparison of applicators in an IR-CTV mass mimicking cervical/soft tumor tissues using round IS needles.

IR-CTV mass, with an absolute difference of 3.0° in favor of the MSR applicator with the M2 caps. Overall, the MSR applicator with the M2 caps offers a comparable performance in terms of IS needle accuracy and reproductibility relative to the Venezia applicator.

4.3.4. Impact of various media on the applicators' performance

For the MSR applicator with M1 caps, Table 4.3 shows statistical differences in deviations of the pitch and roll angles at a depth of 3 cm between IR-CTV masses mimicking hard tumor and all other media, with maximum absolute differences of 1.8° (in favour of the IR-CTVs mimicking both cervical/soft tumor tissue & air media) and 3.7° (in favour of the air medium) respectively. Differences in DTA between the IR-CTV mass mimicking cervical/soft tumor tissue and air at their maximum depths of 5 cm were also measured, with a difference of

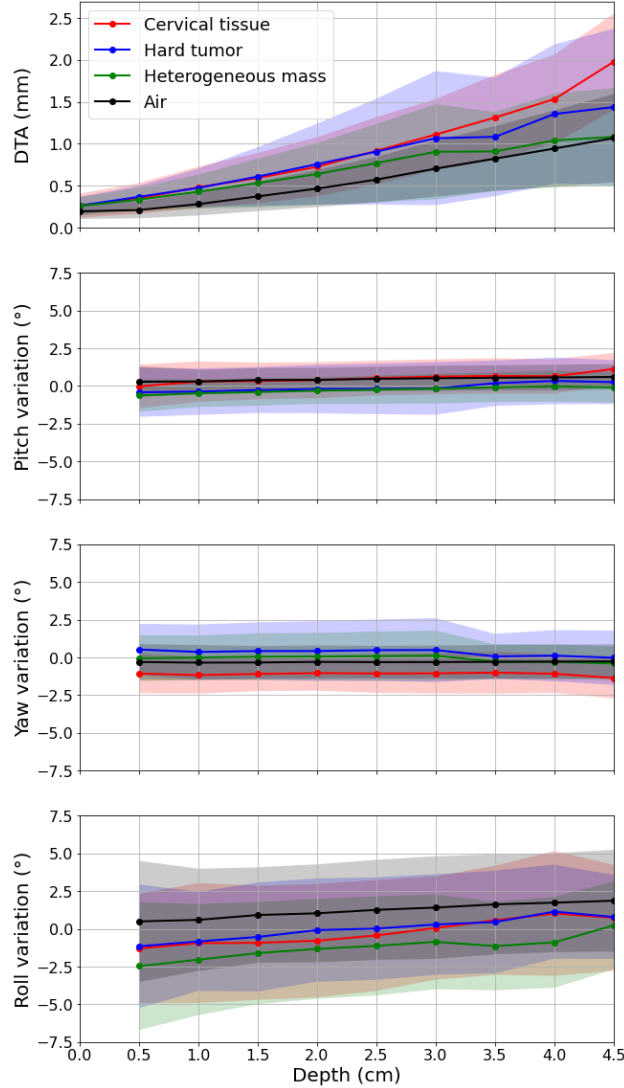


Fig. 4.9. MSR applicator with M2 caps in various IR-CTV mass media.

1.6 mm in favour of the air medium. Overall, the statistical analysis revealed differences in all parameters (DTA and deviations in pitch, yaw & roll angles) at various depths between the different media. For the MSR applicator with M2 caps using both round and sharp IS needles, the maximum differences at a depth of 3 cm in DTA and deviations in pitch, yaw and roll angles are 0.3 mm, 0.8°, 1.6° and 2.2° respectively. Figure 4.9 shows the means values of all parameters (DTA and deviations in pitch, yaw & roll angles) for the MSR applicator with M2 caps using round IS needles at all depths and media tested (cervical/soft tumor tissues, hard tumor tissues, tumor with heterogeneous layers and air). For the Venezia applicator, no statistical differences are observed for all parameters (DTA and deviations in pitch, yaw & roll angles) between the IR-CTV masses mimicking cervical/soft tumor tissues hard tumor tissues.

4.3.5. Impact of different IS needle types on the applicators' performance

In this work, the MSR applicator with M2 caps was selected to study the impact of different IS needle types. Statistical differences are observed between round and sharp ProGuide IS needles in the IR-CTV masses mimicking cervical/soft tumor tissues for the DTA (beyond a depth of 3.5 cm), for the deviations in pitch angles (between 2.5 cm and 3 cm) and yaw angles (at all depths). Those deviations are not considered as clinically significant since the deviations in pitch and yaw angles at a depth of 3 cm are only 0.6° and 1.1° respectively and the DTA at a depth of 4 cm only is 0.4 mm. For the IR-CTV masses mimicking hard tumor tissues, no statistical differences are seen but some can be observed at every depth for the IR-CTV masses with heterogeneous layers. For these heterogeneous masses, the deviation in pitch angles are significant at 3 cm with 0.7° and the deviation in roll angles is significant between depths of 2.5 cm and 4 cm with a maximum difference of 1.7° (at a depth of 4 cm).

4.4. Discussion

4.4.1. GYN phantom and applicator placement

The silicone GYN phantom developed in this work offers a low budget solution for applicator placement and imaging in realistic clinical implant conditions. Including the solid plastic female condom model, the initial production cost is estimated at US \$241.97+tx. This phantom is highly reusable with an additional cost of approximately US \$14.40+tx to replace each IR-CTV mass used as media for the IS needle insertions. This phantom is easy to assemble and all of its parts are designed to be fabricated in-house, except for the solid plastic female condom model, which is used as the phantom's outer shell. The resulting phantom does not need special storage and is nonperishable, unlike gelatin-based phantoms. The silicone parts are easy to produce, and require minimal skills to prepare. For different applications, dimensions of the vaginal cavity and the IR-CTV mass can easily be modified using a CAD software. Access to an FDM 3D printer is necessary to produce the molds, ramp, and alignment tool used in this work.

The IR-CTV mass has a depth of 7.0 cm while the average body length of a uterus is estimated at 7.87 cm by Campelo *et al.* [48]. The anterior-posterior and lateral dimensions are both large enough to contain the uterus and tumors extensions. The vaginal cavity has a conical shape and a length of 10.0 cm to fit in the prefabricated holde of the outer shell. This design differs from other published homemade GYN phantom which modeled the vaginal cavity as an ellipsoidal shape with a length of 7.85 cm [48, 51]. However, the vaginal cavity used in this work has a diameter of 3.4 cm and 6.5 cm at the entrance and at the end

respectively which is similar to the works using an ellipsoidal shaped vaginal cavity [48, 51]. The 3D printed ramp also allows the simulation of various uterus orientations, but does not accommodate retroverted uteri.

Based on the feedback of two radiation oncologists, the silicone recipes developed in this work to mimic the tissue resistance felt during the insertion of round PrGuide IS needle. These silicone recipes yield shore values much lower than the ones calculated by Campelo *et al.* using the tissues' Young modulus. This can be explained by the fact that in this work, the silicone IR-CTV masses are not meant to mimic the entire organ's flexibility and texture but rather the resistance of the tissue to a small contact point [48]. In this work, the silicone is simply mixed with a silicone tactile mutator and coloration pigments. Other agents could also be added to change the imaging properties of the phantom's components, for example using mineral oil to improve an ultrasound signal as did Chui *et al.* [53]. The design used in this work also allows the liberty to choose the type of tissue desired for the phantom by molding a new IR-CTV with a silicone recipe mimicking either cervical/soft tumor tissues, hard tumor tissues or a heterogeneous tumor having distinct layers. These customizations make the GYN phantom also suitable for training in different clinical implant conditions, by changing either the uterus inclination or the IR-CTV mass tissue type. It should also be noted that the IR-CTV masses developed allow the insertion of a higher number of IS needles (up to 14 in this work) compared to other phantoms developed in the literature (ex. up to 2 for Eckroate *et al.*'s phantom) [51].

4.4.2. Comparison between combined IC/IS applicators

The MSR applicator with M2 caps shows smaller means and standard deviations in DTA and deviations in pitch for all ProGuide IS needles inserted in all media relative to the MSR applicator with M1 caps. While the MSR applicator with M2 caps shows small differences in all four parameters (DTA and deviations in pitch, yaw & roll angles) for IS needles inserted in all media, a statistical difference in IS needle trajectories can be observed between the different IR-CTV masses and air for the MSR applicator with M1 caps. The statistically better performance of the MSR applicator with M2 caps over the MSR applicator with M1 caps is assumed to be due to the longer length of the IS needle tunnels, which allows to reduce the tension between the GT and IS needle. This reduction of tension likely affected the orientation of the IS needle trajectories exiting the caps at cervix. The combination of better performance in terms of IS needle trajectory accuracy and reproductibility and its smaller size makes the M2 caps better suited for clinical use than the M1 caps. The Venezia applicator performed similarly in both IR-CTV masses mimicking cervical/soft tumor tissues & hard tumor tissues and no statistically significant differences is observed between the Venezia applicator and the MSR applicator with M2 caps. These results suggest that the

MSR applicator with M2 caps provides a low-cost alternative to Elekta’s Venezia applicator which may be of particular interest for centers using BT afterloaders from Varian or BEBIG Medical.

Measured DTA of (2.5 ± 1.5) mm and (1.4 ± 1.1) mm are obtained for the MSR applicator with M1 and M2 caps respectively at a depth of 3 cm in a mass mimicking cervical tissue & soft tumor with round IS needles while the DTA with the Venezia applicator in the same conditions is (1.3 ± 0.6) mm. Relative to other uncertainties present in clinical practice, the magnitude of the IS needle deviations due to the reproductibility of the implant are in the same range as the uncertainty of contouring the OARs and CTVs, around 2 mm, and of the recommended CT slice thickness for a patient scan, under 3 mm, but slightly larger than the applicator reconstruction errors, reported to be less than 1 mm [61]. Therefore, it is unlikely that important clinical dose volume histograms (DVH) parameters would be impacted significantly due to the deviations in IS needle trajectories reported in this study alone. While it may be possible to deliver dwell times optimized directly from the virtual preplan used to create the MSR caps, we still recommend reoptimizing dwell times after implantation to correct for any dosimetric impact created by deviations in IS needle trajectories. The use of 3D printing allows the customization of patient-specific M2 caps with angulations up to 45° relative to the intrauterine tandem which is 25° more than supported by the Venezia applicator. Relative to the Adaptiiv caps developed by Kamio *et al.*, these caps also support two additional IS needle positions on the inner radius of the SR, allowing for higher IS needle angles than available commercially and insertion of IS needles closer to the tandem. IS needle trajectories with high angulations are useful to improve coverage of tumours that extend laterally in parametrial tissues following the plane of the cervix. Moreover, in their work, Kamio *et al.* reported for the MSR applicator with Adaptiiv caps, DTA and deviations in pitch & yaw angles at a depth of 3 cm of (7.3 ± 2.0) mm, $(2.9 \pm 2.3)^\circ$ and $(7.0 \pm 7.0)^\circ$ respectively. These deviations are much larger than the ones reported in this work which for all studies combined are under 2.5 mm, 2.9° and 0.5° respectively. These improvements could be attributed to both improvements introduced in the M1 and M2 caps design as well as a more precise registration between the CT reconstructed SR channels and the reference CAD models based on the integration of the BB radiopaque markers during production of the caps. Overall, these deviations are not considered to be clinically significant. As mentioned by Kamio *et al.*, having a good agreement between implanted IS needle trajectories and pre-planned IS needle trajectories is essential for clinical workflow where the IS caps are inversely designed (ex. using software automation) to cover a previous fraction’s delineated high-risk CTV (HR-CTV) structure [46].

It was expected that the trajectories of ProGuide IS needles with sharp ends would be less affected than their rounded counterpart when inserted in the more rigid IR-CTV masses mimicking hard tumor tissues. However, no statistically significant difference is observed

between sharp and less invasive round ProGuide IS needles for the MSR applicator with the M2 caps. The smallest diameter of the MSR applicator M2 cap is only 3.2 mm wider than the smallest diameter of the CT/MR split ring applicator with 5x5 build-up caps, allowing it to be suitable for a comparable range of patient’s anatomical sizes. To offer better lateral coverage of tumors with large parametrial extensions, an alternative M2 caps design was also tested with the introduction of a third GT slot on the inner radius where the fixation screw was. This modification required moving the fixation screw threads on the outer radii of the M2 caps and removing the RE3 & LE3 GT slots both to make space for the fixation screw threads and to avoid any trajectory collisions between inner and outer IS needles.

4.4.3. Limitations of this analysis

Applicator and IS needle positioning errors during their placement in the phantom could have occurred due to lack of experience in the manipulations. This experience also improved from one study to another which could have introduced a bias. For example, it was shown for the MSR applicator with M2 caps that the presence of the 3D printed PLA ramp in the vicinity of two IS needles, RI2 and LI2 as defined in Figure 4.1, affected their trajectories. To confirm this hypothesis, a repetition of the study involving an IR-CTV mass mimicking cervical/soft tumor tissue was repeated with a modified ramp to show that these errors could be corrected.

Secondly, errors could have been introduced by the registration of the caps using the in-house python code. For the MSR applicator, uncertainties in the position of the BB radiopaque markers could have introduced a slight bias to the alignment of the caps in the xy -plane, which is geometrically estimated (using a worst case scenario) as having an absolute maximum rotation around x -axis of 1.6° and around y -axis of 2.8° . For the Venezia applicator, the nominal values used in the registration were not obtained from a CAD model but from a CT scan, which is limited by the resolution (0.6 mm slice thickness) and could be affected by various image artefacts. These uncertainties could have introduced small deviations between the nominal values used and the actual applicator’s dimensions. In this work, the registration procedure used only the caps and not the SRs themselves, neglecting any deviations in the four parameters (DTA and deviations in pitch, yaw & roll angles) caused by uncertainties in the placement of the caps on the SRs. In particular, a small rotation of the caps around the SR could have been introduced when securing the caps using the fixation screws. In clinical treatments, additional uncertainties in the applicator’s placement could be introduced by other factors not considered in this work (ex. patient movements).

The analysis of each study presented required acquiring 42 and 36 IS needle trajectories for the MSR and Venezia applicators respectively. This sample is large enough to assume a

normal distribution of IS needle trajectory deviations in the media. For the MSR applicator, a total of 14 different IS needle angles are represented with the IS caps having a unique angle in each GT slot (angles also differing between right and left caps), in order to represent the wide variety of angulations supported by this applicator. However, no statistically significant trend could be established between the different IS needle angles or between the IS needles positioned along the inner radii of the SRs relative to the ones positioned on the outer radii of the SRs. This is explained by the small number of trajectories for the same IS needle angle ($n = 3$) and the bias related to their specific positions on the caps.

4.5. Conclusion

The GYN phantom developed in this work cost less than US \$250.00 to produce and less than US \$15.00 to replace the IR-CTV silicone mass used to insert IS needle trajectories. The silicone recipes developed using the feedback of experienced radiation oncologists accurately mimicked the tissue resistance felt in various clinical situations. The various components of the phantom allowed customization of the desired tissues and uterus inclination, making it suitable to provide a reproducible media to improve the design of combined IC/IS applicators. The MSR applicator is a low-cost customizable IC/IS BT applicator which uses biocompatible 3D printing materials. In this work, two novel caps (M1 & M2) are introduced with several improvements over the Adaptiiv caps developed by Kamio *et al.*, namely reducing its size and adding new IS needle positions on the inner radii of the SRs [46]. While M1 caps kept the same thickness as the Adaptiiv caps, the thicker M2 caps modified the location of GT notches to significantly reduce the diameter of the applicator, making the assembled MSR applicator only 3.2 mm larger than the CT/MR split ring applicator with 5×5 build-up caps. After a statistical analysis of the reconstructed trajectories with both M1 and M2 caps and the Venezia applicator in multiple mediums, M2 caps are shown to be more suited for clinical use than M1 caps due to their accuracy and reproducibility in IR-CTV masses mimicking various tissues and its comparable performance with the commercial Venezia applicator.

Conclusion

Le cancer du col de l'utérus répertoriait 90% des mortalités associées dans les pays en développement, ce cancer affecte principalement les régions à faible et moyen revenu [2]. Les conséquences de ce cancer sont plus importantes chez les femmes pauvres et marginalisées puisque celles-ci ont plus difficilement accès aux systèmes de dépistage et puisque les équipements nécessaires pour traiter ce cancer sont dispendieux, les rendant moins accessibles. Le SOC tel que recommandé par le protocole EMBRACE II établi en 2015 est composé de 25 Fx de EBRT concomitant avec 5 sessions de chimiothérapie, suivit de 4 Fx de BT à HDR [5]. Les traitements de BT ont largement été influencé par l'introduction de la IGABT dans les années 1990, menant à la définition de contraintes sur la dose aux OARs et CTV [6]. La BT IC/IS a montré être plus adaptée pour les traitements du cancer du col de l'utérus en stade localement avancé puisqu'elle permet une meilleure couverture des extensions tumorales et une réduction de la dose aux OARs, en permettant d'introduire des asymétries à la distribution de dose en forme de poire ou banane typique à la BT GYN IC [3]. Cependant, les applicateurs IC/IS commerciaux sont très chers, limitant leur intégration dans les régions à faible et moyen revenu, et propose des trajectoires d'aiguilles IS limitées à quelques positions et orientations fixes. Plusieurs chercheurs travaillent à offrir des modifications aux applicateurs existant ou des nouveaux applicateurs pour la BT IC/IS à faible coût. L'utilisation de l'impression 3D permet entre-autre la production rapide et peu dispendieuse d'applicateurs adaptés à l'anatomie de chaque patiente. Par contre, aucun des fantômes GYN rapportés dans la littérature permettant l'insertion d'aiguilles IS avec un applicateur de BT ne supporte un grand nombre d'aiguilles, limitant la validation des nouveaux applicateurs dans l'air et l'eau [52]. De plus, le milieu implantable dans les fantômes publiés sont principalement en gélatine, un matériau se fissurant à l'insertion d'aiguille et qui s'assèche et rétrécit avec le temps [53].

Un fantôme GYN simulant l'implant clinique d'aiguilles IS à faible coût est présenté dans ce mémoire. Le milieu implantable de ce fantôme est en silicone, un matériau ne nécessitant pas d'entreposage spécial et ayant une longue durée de vie. Les recettes de silicone utilisées ont été développées en collaboration avec deux radio-oncologistes spécialisées en BT GYN pour optimiser le réalisme de l'insertion d'aiguilles IS dans le milieu. Le fantôme

proposé permet de simuler différentes situations cliniques en variant la composition du milieu implantable parmi n'importe quelle combinaison des deux recettes proposées et en changeant l'angle d'inclinaison de la masse représentant l'IR-CTV. Ce fantôme polyvalent supporte l'insertion d'un grand nombre d'aiguilles IS afin de valider l'exactitude de trajectoires IS obtenues avec un applicateur de BT IC/IS et pour servir d'outils d'entraînement pour les étudiants et professionnels, en plus d'être compatible avec l'imagerie CT et IRM. Le fantôme développé dans ce travail supporte l'insertion d'applicateurs et l'implant d'aiguilles IS en plus d'être compatible avec l'imagerie CT et IRM, il pourrait alors être utilisé pour la formation de radio-oncologistes et pour la validation d'autres nouveaux applicateurs. Avec l'ajout de dosimètres dans la masse IR-CTV et autres composantes du fantôme, ce dernier permettrait de préparer et délivrer un traitement complet et d'en valider la distribution de dose donnée. Dans la présente étude, le fantôme a permis la validation de BT à HDR, mais il est aussi compatible avec les traitements à LDR et à PDR. En modifiant les composantes en silicone pour les rendre plus réaliste, le fantôme pourrait être utilisé par les médecins comme démonstrateur pour expliquer les traitements de BT aux nouveaux patients. En changeant la coquille externe du fantôme et en épaississant la paroi vaginale, ce fantôme permettrait aussi la validation d'aiguilles IS dans le vagin pour les extensions tumorales du cancer du col de l'utérus, en plus de pouvoir simuler les traitements de BT du cancer du vagin. Finalement, les recettes de silicone optimisées permettent aussi de simuler les implants dans d'autres tissus mous. Un fantôme de prostate utilisant le silicone simulant les tissus cervicaux et les tumeurs molles pourrait être développé, entre-autre pour l'insertion de grains à LDR pour les traitements de BT du cancer de la prostate.

Avant le début de ce projet, l'applicateur MSR comportait certaines lacunes, qui ont été remédiées par l'introduction de la nouvelle génération de deux capuchons, permettant une réduction du diamètre du SR avec les capuchons et l'ajout de deux nouvelles positions d'aiguilles IS à l'intérieur du SR. L'applicateur MSR avec les capuchons M1 possède un diamètre de 59.5 mm alors qu'avec les capuchons M2 ce diamètre est de 49.8 mm, soit seulement 3.2 mm plus large que l'applicateur IC à demi anneaux CT/IRM compatible avec les capuchons d'origine 5×5. Les positions sur l'extérieur du SR supportent des angles de 0° à 30° pour le capuchon M1 et de 0° à 20° pour le capuchon M2, alors que les positions internes supportent des angles de 0° à 45° pour les deux capuchons. Les erreurs sur les trajectoires IS avec l'applicateur MSR ont été évaluées selon la DTA et les variations des angles de tangage, de lacet et de roulis dans le fantôme GYN développé. Une analyse statistique sur les erreurs mesurées avec les deux nouveaux capuchons et l'applicateur Venezia a démontré que le capuchon M1 entraîne des erreurs statistiquement significatives par rapport aux deux autres applicateurs. L'applicateur MSR avec les capuchons M2 pour sa part n'a pas de différence cliniquement significative avec la performance de l'applicateur Venezia, ni entre les différents milieux implantables ni avec les différentes aiguilles IS utilisées.

Les résultats du projet de recherche présenté dans ce mémoire ont rendu l'applicateur MSR cliniquement réaliste avec l'utilisation des capuchons M2. Cependant, la stérilisabilité de la géométrie de ce nouveau modèle de capuchon doit être validée avant l'utilisation clinique. De plus, une étude rétrospective de cas serait intéressante afin de démontrer si l'utilisation de l'applicateur MSR procure vraiment une meilleure couverture du CTV lorsqu'il y a des extensions tumorales dans le paramètre et une réduction de la dose aux OARs. Les résultats d'une étude rétrospective permettraient de caractériser l'amélioration des traitements offerts avec l'applicateur MSR et de faire une évaluation rigoureuse des coûts et des bénéfices de son intégration clinique. Une étude rétrospective serait plus facile à réaliser puisque les historiques des traitements des centres participants permettraient l'évaluation rapide d'un grand nombre de cas, alors qu'une étude prospective devrait se dérouler sur plusieurs années et, idéalement, dans plusieurs centres afin d'avoir un nombre significatif de traitements pour l'étude. Une étude prospective permettrait d'ailleurs d'évaluer le taux de survie sur 5 ans des patientes traitées avec l'applicateur MSR comparativement à celui des patientes traitées avec d'autres applicateurs commerciaux. Cependant, la mise en place d'une telle étude nécessiterait que les centres participants aient accès à l'impression 3D SLA et à un outil d'optimisation des trajectoires IS des capuchons. L'intégration du modèle de capuchon M2 à un logiciel d'optimisation des trajectoires IS en fonction de l'anatomie de la patiente rendrait l'utilisation de ce nouvel applicateur accessible à tous, incluant les professionnels n'ayant pas d'expérience de modélisation 3D, et standardiserait l'optimisation des trajectoires IS. Avec un tel logiciel pour réaliser des pré-plans de traitements, il serait possible non seulement d'optimiser les positions et orientations des aiguilles IS, mais aussi les temps d'arrêts. Ceci permettrait à l'utilisateur de choisir un plan qui satisfait les critères dosimétriques tout en diminuant le nombre d'aiguilles utilisées pour couvrir le CTV, réduisant l'invasivité de la technique et ainsi les risques de complications. Dans un tel contexte, il est toutefois recommandé de ré-optimiser les temps d'arrêt post-implantation afin de limiter l'impact dosimétrique des déviations des trajectoires implantées des aiguilles dans les tissus par rapport à leurs trajectoires préplanifiées. Le logiciel pourrait aussi produire un fichier modèle des capuchons qui serait intégré à la bibliothèque du logiciel de planification de traitement afin de faciliter la reconstruction de l'applicateur et ses cathéters afin d'en améliorer l'exactitude. Pour permettre l'instauration de l'applicateur MSR dans notre réseau de santé, il faudrait s'assurer que tous les centres de radio-oncologie aient accès à l'impression 3D SLA, soit à l'interne ou par l'entremise d'un organisme externe, pour la production des capuchons personnalisés. Puisque l'ensemble des cliniques n'ont pas l'expertise ni l'espace pour avoir une imprimante 3D SLA à l'interne, l'instauration d'un organisme centralisé pour la production des capuchons permettrait une intégration clinique plus accessible et plus fluide dans le réseau de santé. Un tel organisme spécialisé dédié pour le milieu médical faciliterait aussi le

développement et l'intégration d'autres instruments médicaux produits par impression 3D, encourageant l'utilisation de la médecine personnalisée dans l'ensemble du réseau de santé.

Références bibliographiques

- [1] International Agency for Research on Cancer, “Cancer Fact Sheet C53 - Cervix Uteri.” <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>, 2021.
- [2] R. Herrero and R. Murillo, *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention*, book section 48, pp. 925–945. New York, USA: Oxford University Press, 4 ed., 2018.
- [3] D. Lombe, J. Crook, F. Bachand, et al., “The addition of interstitial needles to intracavitary applicators in the treatment of locally advanced cervical cancer: Why is this important and how to implement in low- and middle-income countries?,” *Brachytherapy*, vol. 19, no. 3, pp. 316–322, 2020.
- [4] Société canadienne du cancer, “Cancer du col de l’utérus.” <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical>, 2023. Accédé le: 2023-08-21.
- [5] K. Tanderup, R. Pötter, J. Lindegaard, et al., “Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRACHytherapy in locally advanced CERvical cancer,” 2015.
- [6] A. Mourya, L. M. Aggarwal, and S. Choudhary, “Evolution of Brachytherapy Applicators for the Treatment of Cervical Cancer,” *J Med Phys*, vol. 46, no. 4, pp. 231–243, 2021.
- [7] J. C. Dimopoulos, C. Kirisits, P. Petric, et al., “The Vienna applicator for combined intracavitary and interstitial brachytherapy of cervical cancer: clinical feasibility and preliminary results,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 66, no. 1, pp. 83–90, 2006.
- [8] C. Kirisits, S. Lang, J. Dimopoulos, D. Berger, D. Georg, and R. Pötter, “The Vienna Applicator for Combined Intracavitary and Interstitial Brachytherapy of Cervical Cancer: Design, Application, Treatment Planning, and Dosimetric results,” *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, vol. 65, pp. 624–630, Janvier 2006.
- [9] A. N. Viswanathan, B. Thomadsen and American Brachytherapy Society Cervical Cancer Recommendations Committee, “American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles,” *Brachytherapy*, vol. 11, pp. 33–46, Juillet 2012.
- [10] S. Otter, A. Coates, A. Franklin, M. Cunningham, and A. Stewart, “Improving dose delivery by adding interstitial catheters to fixed geometry applicators in high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer,” *Brachytherapy*, vol. 17, pp. 580–586, Janvier 2018.
- [11] A. Baah-Dwomoh, J. McGuire, T. Tan, and R. D. Vita, “Mechanical Properties of Female Reproductive Organs and Supporting Connective Tissues: A Review of the Current State of Knowledge,” *Appl Mech Rev*, vol. 68, no. 6, pp. 060801–1–12, 2016.
- [12] Gouvernement du Québec, “Cancer du col de l’utérus.” <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/cancer/cancer-du-col-de-l-uterus>, 2017. Accédé le: 2023-08-21.
- [13] A. Ahmed, L. T. Tan, and M. Shafi, “Cervical and vaginal cancer,” in *Gynaecological Oncology*, ch. 11, pp. 147–162, Cambridge: Cambridge University Press, 2 ed., 2010.

- [14] M. M. Otero-Garcia, A. Mesa-Alvarez, O. Nikolic, et al., “Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers,” *Insights Imaging*, vol. 10, no. 1, p. 19, 2019.
- [15] S. de Sanjose, W. G. Quint, L. Alemany, et al., “Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study,” *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 11, pp. 1048–56, 2010.
- [16] World Health Organization, “Who framework for strengthening and scaling-up services for the management of invasive cervical cancer,” Geneva, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [17] R. Pötter, C. Kirisits, B. Erickson, et al., “ICRU report 89: Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix,” report, International Commission on Radiation Units and measurements Groupe Européen de Curiothérapie - European Society for Radiotherapy and Oncology, 2016.
- [18] A. Sturdza, R. Potter, L. U. Fokdal, et al., “Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study,” *Radiother Oncol*, vol. 120, no. 3, pp. 428–433, 2016.
- [19] E. J. Hall and A. J. Giaccia, *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Wolters Kluwer, eighth edition. ed., 2019.
- [20] N. A. Ammann, *Robotized 4D Ultrasound for cardiac Image-Guided Radiation Therapy*. Mémoire, Universität zu Lübeck, 2012.
- [21] H. Coutard, “Principles of X-ray therapy of malignant diseases,” *The Lancet*, vol. 224, no. 5784, pp. 1–8, 1934.
- [22] M. J. Rivard, B. M. Coursey, L. A. DeWerd et al., “Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations,” *Med Phys*, vol. 31, no. 3, pp. 633–74, 2004.
- [23] J. Skowronek, “Pulsed dose rate brachytherapy - is it the right way?,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 2, no. 3, pp. 107–113, 2010.
- [24] A. Martinez, R. S. Cox, and G. K. Edmundson, “A multiple-site perineal applicator (MUPIT) for treatment of prostatic, anorectal, and gynecologic malignancies,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 10, no. 2, pp. 297–305, 1984.
- [25] R. Banerjee and M. Kamrava, “Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review,” *Int J Womens Health*, vol. 6, pp. 555–64, 2014.
- [26] K. Tanderup, S. K. Nielsen, G. B. Nyvang, G. B. et al., “From point A to the sculpted pear: MR image guidance significantly improves tumour dose and sparing of organs at risk in brachytherapy of cervical cancer,” *Radiother Oncol*, vol. 94, no. 2, pp. 173–80, 2010.
- [27] R. Potter, K. Tanderup, C. Kirisits, et al., “The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies,” *Clin Transl Radiat Oncol*, vol. 9, pp. 48–60, 2018.
- [28] K. Tanderup, N. Nesvacil, K. Kirchheiner et al., “Evidence-Based Dose Planning Aims and Dose Prescription in Image-Guided Brachytherapy Combined With Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer,” *Semin Radiat Oncol*, vol. 30, no. 4, pp. 311–327, 2020.
- [29] Nucletron, “Brachytherapy applicators and accessories.” <http://www.scrim.ma/wp-content/uploads/2016/04/applicateurs.pdf>, 2012. Accédé le: 2023-08-21.
- [30] N. Milickovic, S. A. Butt, and S. K. Offenbach, “Commissioning of the Venezia Cervix Hybrid Applicator,” 2019.

- [31] P. Patel, C. Deufel, M. Haddock, and I. Petersen, “Preliminary results of modified interstitial MIAMI brachytherapy applicator for treatment of upper and apical vaginal tumors,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 12, no. 6, pp. 562–571, 2020.
- [32] P. Petric, R. Hudej, and M. Music, “MRI assisted cervix cancer brachytherapy pre-planning, based on insertion of the applicator in para-cervical anaesthesia: preliminary results of a prospective study,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 1, no. 3, pp. 163–169, 2009.
- [33] E. Fredman, B. Traugher, T. Podder, et al., “3T multiparametric MRI-guided high-dose-rate combined intracavitary and interstitial adaptive brachytherapy for the treatment of cervical cancer with a novel split-ring applicator,” *Brachytherapy*, vol. 17, no. 2, pp. 334–344, 2018.
- [34] R. Ricotti, A. Vavassori, A. Bazani et al., “3D-printed applicators for high dose rate brachytherapy: Dosimetric assessment at different infill percentage,” *Phys Med*, vol. 32, no. 12, pp. 1698–1706, 2016.
- [35] B. D. Harris, S. Nilsson, and C. M. Poole, “A feasibility study for using ABS plastic and a low-cost 3D printer for patient-specific brachytherapy mould design,” *Australas Phys Eng Sci Med*, vol. 38, no. 3, pp. 399–412, 2015.
- [36] E. Kidd and T. Niedermayr, “GPP10 Presentation Time: 10:10 AM: Using 3D Printed Vaginal Individualized Applicator (VIA) to Simplify Needle Insertion, Guide Needle Distribution and Optimize Dosimetry for Gynecologic Interstitial and Cervix Hybrid Brachytherapy,” *Brachytherapy*, vol. 21, no. 6, pp. S39–S40, 2022.
- [37] M. Kudla, D. Batchelar, J. Moore, and F. Bachand, “GPP09 Presentation Time: 10:00 AM: Patient Specific Template-Based Hybrid Brachytherapy for Treatment of Gynecological Cancers,” *Brachytherapy*, vol. 21, no. 6, p. S39, 2022.
- [38] R. C. Laan, R. A. Nout, J. Dankelman, and N. J. van de Berg, “MRI-driven design of customised 3D printed gynaecological brachytherapy applicators with curved needle channels,” *3D Print Med*, vol. 5, no. 1, p. 8, 2019.
- [39] Z. Zhao, X. Tang, Z. Mao, and H. Zhao, “The design of an individualized cylindrical vaginal applicator with oblique guide holes using 3D modeling and printing technologies,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 11, no. 5, pp. 479–487, 2019.
- [40] J. C. Lindegaard, M. L. Madsen, A. Traberg et al., “Individualised 3D printed vaginal template for MRI guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer,” *Radiother Oncol*, vol. 118, no. 1, pp. 173–5, 2016.
- [41] H. B. Z. Logar, R. Hudej, and B. Segedin, “Development and assessment of 3D-printed individual applicators in gynecological MRI-guided brachytherapy,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 11, no. 2, pp. 128–136, 2019.
- [42] S. Sekii, K. Tsujino, K. Kosaka et al., “Inversely designed, 3D-printed personalized template-guided interstitial brachytherapy for vaginal tumors,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 10, no. 5, pp. 470–477, 2018.
- [43] B. Zhang, S. Zhang, L. Sun, Y. Wu, and Y. Yang, “Characteristics of preplan-based three-dimensional individual template-guided brachytherapy compared to freehand implantation,” *J Appl Clin Med Phys*, vol. 24, no. 3, p. e13840, 2023.
- [44] R. Sethi, A. Cunha, K. Mellis et al., “Clinical applications of custom-made vaginal cylinders constructed using three-dimensional printing technology,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 8, no. 3, pp. 208–14, 2016.
- [45] M. Marar, E. Simiele, T. Niedermayr, and E. A. Kidd, “Applying 3D-Printed Templates in High-Dose-Rate Brachytherapy for Cervix Cancer: Simplified Needle Insertion for Optimized Dosimetry,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 114, no. 1, pp. 111–119, 2022.

- [46] Y. Kamio, M.-È. Roy, L.-A. Morgan et al., “The Montreal split ring applicator: towards highly adaptive gynecological brachytherapy using 3D printed biocompatible patient-specific interstitial caps,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 15, no. 6, 2023.
- [47] B. Basaric, L. A. Morgan, C. Engelberts, et al., “PO-0177 A new software for designing patient-specific sleeves for the Montreal split-ring applicator,” *Radiother Oncol*, vol. 158, pp. S140–S141, 2021.
- [48] S. Campelo, E. Subashi, S. G. Meltsner, Z. Chang, J. Chino, and O. Craciunescu, “Multimaterial three-dimensional printing in brachytherapy: Prototyping teaching tools for interstitial and intracavitary procedures in cervical cancers,” *Brachytherapy*, vol. 19, no. 6, pp. 767–776, 2020.
- [49] N. Kadoya, Y. Miyasaka, Y. Nakajima, et al., “Evaluation of deformable image registration between external beam radiotherapy and HDR brachytherapy for cervical cancer with a 3D-printed deformable pelvis phantom,” *Med Phys*, vol. 44, no. 4, pp. 1445–1455, 2017.
- [50] K. Nattagh, T. Siau, J. Pouliot, I. C. Hsu, and J. A. Cunha, “A training phantom for ultrasound-guided needle insertion and suturing,” *Brachytherapy*, vol. 13, no. 4, pp. 413–9, 2014.
- [51] B. Eckroate, D. Ayala-Peacock, R. Venkataraman, et al., “A novel multi-modality imaging phantom for validating interstitial needle guidance for high dose rate gynecological brachytherapy,” *J Appl Clin Med Phys*, p. e14075, 2023.
- [52] S. Wilby, A. Palmer, W. Polak, and A. Bucci, “A review of brachytherapy physical phantoms developed over the last 20 years: clinical purpose and future requirements,” *J Contemp Brachytherapy*, vol. 13, no. 1, pp. 101–115, 2021.
- [53] T. Chiu, Z. Xiong, D. Parsons, M. R. Folkert, P. M. Medin, and B. Hrycushko, “Low-cost 3D print-based phantom fabrication to facilitate interstitial prostate brachytherapy training program,” *Brachytherapy*, vol. 19, no. 6, pp. 800–811, 2020.
- [54] K. Han, M. Milosevic, A. Fyles, M. Pintilie, and A. N. Viswanathan, “Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 87, no. 1, pp. 111–9, 2013.
- [55] B. S. Gill, J. F. Lin, T. C. Krivak, et al., “National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 90, no. 5, pp. 1083–90, 2014.
- [56] T. P. Robin, A. Amini, T. E. Schefter, K. Behbakht, and C. M. Fisher, “Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer,” *Gynecol Oncol*, vol. 143, no. 2, pp. 319–325, 2016.
- [57] L. Fokdal, A. Sturdza, R. Mazon, et al., “Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retroEMBRACE study,” *Radiother Oncol*, vol. 120, no. 3, pp. 434–440, 2016.
- [58] W. Y. Song, J. L. Robar, B. Moren, T. Larsson, A. Carlsson Tedgren, and X. Jia, “Emerging technologies in brachytherapy,” *Phys Med Biol*, vol. 66, no. 23, 2021.
- [59] M. Serban, L. Fokdal, S. K. Nielsen, et al., “Characterization of combined intracavitary/interstitial brachytherapy including oblique needles in locally advanced cervix cancer,” *Brachytherapy*, vol. 20, no. 4, pp. 796–806, 2021.
- [60] Smooth-On, “SlackerTM.” https://www.smooth-on.com/tb/files/Slacker_Tactile_Mutator.pdf, 2023.
- [61] T. P. Hellebust, C. Kirisits, D. Berger et al., “Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in

3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy," *Radiother Oncol*, vol. 96, no. 2, pp. 153–60, 2010.

Annexe A

Classification des stades FIGO

Tableau A.1. Caractéristiques des stades FIGO du cancer du col de l'utérus, extrait de "Stades du cancer du col de l'utérus", mis en ligne par la Société canadienne du cancer [4].

Stade	Sous-stade	Caractéristiques
IA		La tumeur n'est observable qu'au microscope. Elle a un maximum de 5 mm de profondeur et 7 mm de largeur.
	IA1	La tumeur est maximum 3 mm de profondeur et 7 mm de largeur.
	IA2	La tumeur est entre 3 et 5 mm de profondeur et un maximum de 7 mm de largeur.
IB		La tumeur peut être observée sans microscope. Elle est localisée dans le col de l'utérus.
	IB1	La tumeur est maximum 4 cm dans sa partie la plus large.
	IB2	La tumeur est plus de 4 cm dans sa partie la plus large.
IIA		La tumeur se propage hors du col de l'utérus et de l'utérus, mais n'est ni aux parois du bassin, ni à la partie inférieure du vagin, ni dans le paramètre.
	IIA1	La tumeur est maximum 4 cm dans sa partie la plus large.
	IIA2	La tumeur est plus de 4 cm dans sa partie la plus large.
IIB		La tumeur se propage hors du col et de l'utérus. Elle se propage aussi dans le paramètre, mais pas dans les parois du bassin ou la partie inférieure du vagin.
IIIA		La tumeur se propage jusqu'à la partie inférieure du vagin, mais n'atteint pas les parois du bassin.
IIIB		La tumeur se propage jusqu'aux parois du bassin ou elle bloque un uretère ou elle empêche le bon fonctionnement du rein OU La tumeur se propage aux ganglions lymphatiques du bassin.
IVA		La tumeur se propage dans la vessie, le rectum ou à l'extérieur du bassin.
IVB		Le cancer a développé des métastases distantes.

Annexe B

Recalage des trajectoires

Les deux capuchons sont recalés de façon indépendante afin de négliger la rotation du capuchon sur le SR. Pour chaque capuchon de l'acquisition, un plan traversant les marqueurs radio-opaques, 8 pour les capuchons M1 et 6 pour les M2, est calculé en résolvant le système matriciel avec la décomposition en valeurs singulières. Le centre des marqueurs radio-opaques étant à une profondeur de 1.65 mm du dessus du capuchon, un second plan (P_{col}) parallèle est décalé de 1.65 mm vers la sortie au col. Les points des trajectoires à la sortie du capuchon sont calculés comme étant l'intersection entre les trajectoires et le plan P_{col} . La première étape du recalage est la translation permettant de centrer le capuchon à l'origine du système de coordonnées cartésiennes. Cette translation T est calculée simplement comme la soustraction des coordonnées moyennes des points des trajectoires à la sortie du capuchon.

Les deux premières rotations effectuées sur le capuchon sont des rotations autour des axes x et y afin de rendre la normale n au plan P_{col} parallèle à l'axe z . La première rotation effectuée est celle autour de l'axe x . Cette normale est projetée dans le plan yz avec l'équation (B.0.1). L'angle de rotation autour de l'axe x , soit l'angle entre la projection obtenue et l'axe z , est alors obtenue avec l'équation (B.0.2).

$$\vec{n}_{yz} = \hat{n} - (\hat{n} \cdot \hat{x})\hat{x} \quad (\text{B.0.1})$$

$$\cos(\theta_x) = \frac{\vec{n}_{yz} \cdot \hat{z}}{\|\vec{n}_{yz}\|} \quad (\text{B.0.2})$$

La matrice de rotation autour de l'axe x est alors calculée à partir de l'angle de rotation θ_x obtenu, selon l'équation (B.0.3).

$$R_x = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \theta_x & -\sin \theta_x \\ 0 & \sin \theta_x & \cos \theta_x \end{bmatrix} \quad (\text{B.0.3})$$

Le calcul de l'angle de rotation autour de l'axe y s'effectue avec les mêmes étapes que pour la rotation en autour de l'axe x . Par contre, au lieu de prendre directement la normale au

plan P_{col} , la projection calculée est appliquée sur la normale après avoir subi la rotation R_x tel que présenté en (B.0.4). L'angle de rotation autour de l'axe y , soit l'angle entre la nouvelle projection et l'axe z , est alors obtenue avec l'équation (B.0.5).

$$\vec{n}_{xz} = \frac{R_x \hat{n}}{\|R_x \hat{n}\|} - \left(\frac{R_x \hat{n}}{\|R_x \hat{n}\|} \cdot \hat{y} \right) \hat{y} \quad (\text{B.0.4})$$

$$\cos(\theta_y) = \frac{\vec{n}_{xz}}{\|\vec{n}_{xz}\|} \cdot \hat{z} \quad (\text{B.0.5})$$

La rotation autour de l'axe y s'applique avec la matrice de rotation présenté en (B.0.6).

$$R_y = \begin{bmatrix} \cos \theta_y & 0 & \sin \theta_y \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \theta_y & 0 & \cos \theta_y \end{bmatrix} \quad (\text{B.0.6})$$

La troisième rotation est autour de l'axe z pour aligner l'axe long du capuchon avec l'axe y du système de coordonnées. Pour définir l'axe long du capuchon, les points de sortie des trajectoires au col sont séparés en deux groupes, antérieur et postérieur. Les points moyens de ces deux groupes sont calculés et utilisés pour tracer un vecteur décrivant l'axe long du capuchon. Ce vecteur v est normalisé et permet d'évaluer l'angle de rotation autour de l'axe z avec (B.0.7).

$$\cos(\theta_z) = \hat{v} \cdot \hat{y} \quad (\text{B.0.7})$$

La rotation autour de l'axe z est décrite par la matrice de rotation (B.0.8).

$$R_z = \begin{bmatrix} \cos \theta_z & -\sin \theta_z & 0 \\ \sin \theta_z & \cos \theta_z & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (\text{B.0.8})$$

Le recalage des trajectoires est alors calculée avec (B.0.9) à chaque point p de la trajectoire, donnant le point recalé p' de la trajectoire recalée.

$$p' = R_z R_y R_x (p + T) \quad (\text{B.0.9})$$

Le même recalage est indépendamment effectué sur les valeurs nominales du modèle CAD. Pour l'applicateur Venezia, le SR reconstruit est utilisé pour définir le premier plan, puisqu'aucun marqueur radio-opaque n'est intégré à cet applicateur.