



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Diminution de la dose totale de curiethérapie préopératoire
dans les cancers du col de l'utérus:
Implications cliniques et dosimétriques**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre à 16 heures
au Pôle Formation

Par Ingrid Fumagalli

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric F. Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis Vinatier

Monsieur le Professeur Christophe Hennequin

Monsieur le Professeur Philippe Nickers

Madame le Docteur Christine Haie-Meder

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Philippe Nickers

«La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.»

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ADK : Adénocarcinome

ADS : Adénosquameux

cc : centimètre cube

CE : Carcinome épidermoïde

CTV : Clinical Target Volume

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Gy : Gray

GYN-GEC-ESTRO : Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) de l' European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) de Gynécologie

ICRU : International commission on radiation Units & Measurements

IMC : Indice de Masse corporelle

Kg : killogrammes

mm : Millimètres

OAR : Organes à risque

PDR : Pulsed dose rate (débit pulsé)

SOR : Standards, Options et Recommandations

TEP : Tomographie par émission de positons.

TRAK : Total Référence Air Kerma

RÉSUMÉ

Introduction : L'objectif de ce travail a été de déterminer l'intérêt d'une diminution de la dose administrée lors de curiethérapies préopératoires dans le cadre de la prise en charge de cancers du col de l'utérus de stade limité.

Patientes et méthode : 30 patientes présentant un cancer du col de l'utérus de stade limité ont été traitées à une dose de 50 Gy de novembre 2011 à février 2014. Cette série a été appariée à 27 patientes présentant les mêmes caractéristiques mais ayant été traitées à la dose de 60 Gy de novembre 2008 à octobre 2011.

Résultats : 76.7% des tumeurs ont été stérilisées après curiethérapie dans la série 50 Gy contre 70.4% dans la série 60 Gy. Une seule toxicité digestive aiguë de grade 3 spontanément résolutive a été retrouvée dans la série 50 Gy. Dans la série 60 Gy on retrouve cinq toxicités de grade 3 : deux digestives en aigu, une toxicité urinaire à 6 mois, une toxicité vaginale et une toxicité chirurgicale. Une rectite de grade 4 est également survenue.

Conclusion : Une dose de 50 Gy semble réalisable et suffisante en particulier pour les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, avec un taux de stérilisation chirurgicale similaire dans les deux groupes. Les toxicités étaient moins importantes dans le groupe traité à 50 Gy sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	10
RÉSUMÉ	11
TABLE DES MATIÈRES	12
INTRODUCTION	14
GENERALITES	16
<i>Histoire naturelle.....</i>	<i>16</i>
<i>Anatomie gynécologique pelvienne</i>	<i>17</i>
<i>Histologies.....</i>	<i>18</i>
CLASSIFICATIONS	18
<i>TNM.....</i>	<i>18</i>
<i>FIGO.....</i>	<i>19</i>
STRATEGIE THERAPEUTIQUE	20
<i>Bilan pré-thérapeutique</i>	<i>20</i>
<i>Traitement des tumeurs en fonction de leur stade</i>	<i>22</i>
<i>Stratégies thérapeutiques pour les tumeurs de stade limité.....</i>	<i>22</i>
<i>Principes de la curiethérapie</i>	<i>24</i>
RATIONNEL DE CETTE ETUDE	26
PATIENTES ET MÉTHODES	27
DESCRIPTION DE LA POPULATION	27
REALISATION DE LA CURIETHERAPIE	27
<i>Moulage</i>	<i>27</i>
<i>Application sous anesthésie générale</i>	<i>29</i>
<i>Imagerie</i>	<i>30</i>
<i>Plan de traitement et règles dosimétriques</i>	<i>30</i>
PARAMETRES RECUEILLIS	32
ANALYSE STATISTIQUE.....	34
RÉSULTATS :	35
DONNEES DESCRIPTIVES DES PATIENTES.....	35
<i>Série 50 Gy.....</i>	<i>35</i>
Âge	36
Stade FIGO	37
Biopsie.....	37
Facteurs de risques	37
<i>Série 60 Gy.....</i>	<i>38</i>
Age	38
Stade FIGO	39
Biopsie.....	39
Facteurs de risques	39
DONNEES CHIRURGICALES ET RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	40
<i>Série 50 Gy.....</i>	<i>40</i>
<i>Série 60 Gy.....</i>	<i>41</i>

DONNEES DOSIMETRIQUES	43
<i>Série 50 Gy</i>	43
Dose totale.....	43
Volume traité (CTV).....	44
Doses aux organes à risque.....	44
<i>Série 60 Gy</i>	45
Dose totale.....	45
Volume traité (CTV).....	46
Doses aux organes à risque.....	46
TOXICITES.....	48
<i>Toxicités aiguës</i>	48
Toxicité urinaire	48
Toxicité vaginale.....	49
Toxicité digestive.....	50
Toxicité chirurgicale	51
<i>Toxicités tardives</i>	51
Toxicité urinaire	53
Toxicité vaginale.....	54
Toxicité digestive.....	55
Toxicité chirurgicale	56
<i>Toxicités cumulées</i>	58
QUESTIONNAIRES DE QUALITE DE VIE	60
QLQ-C30	60
QLQ CX24	61
DISCUSSION	63
LIMITES DE L'ETUDE.....	63
ANALYSE DES RESULTATS.....	64
<i>Comparaison des taux de stérilisation</i>	64
Type histologique.....	65
Stade FIGO	66
Taille tumorale initiale	67
Délai entre la curiethérapie et la chirurgie.....	67
Données dosimétriques du CTV	68
<i>Comparaison des toxicités entre les deux séries</i>	70
Toxicités aiguës	70
Toxicités tardives.....	72
<i>Doses aux OAR</i>	72
<i>Echelles de qualité de vie</i>	73
CURIETHERAPIES PRE-OPERATOIRES ET LITTERATURE	75
<i>Délai entre la curiethérapie et la chirurgie</i>	75
<i>Dose de curiethérapie</i>	77
<i>Stérilisation chirurgicale et survie globale</i>	77
<i>Analyse des complications</i>	78
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	84
ANNEXE 1.....	90

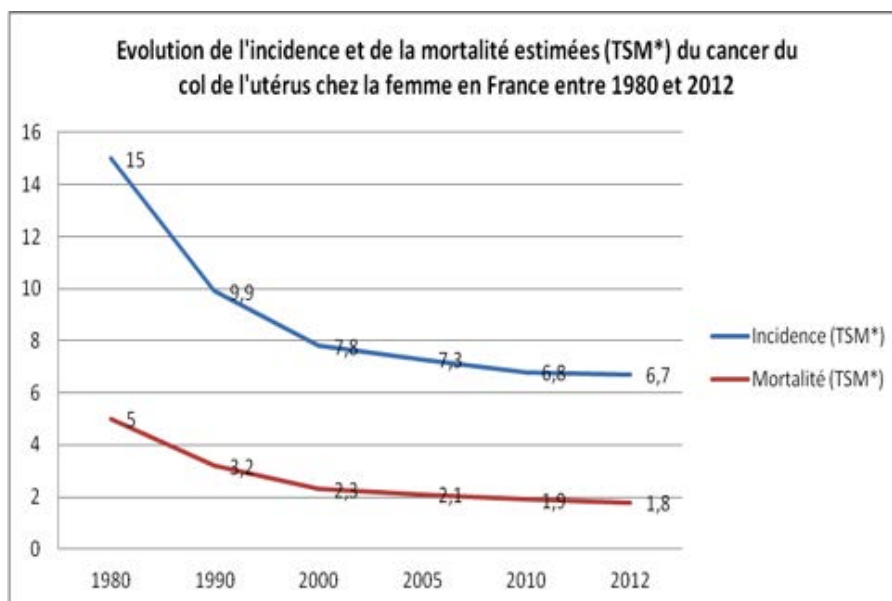
INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de décès par cancer chez la femme. Il reste un problème de santé publique en France, avec un peu plus de 3000 nouveaux cas par an en 2012 et plus de 1000 décès par an liés à cette pathologie. Ces données évoluent peu dans le temps, ces chiffres étant quasiment constants depuis 2005 (Tableau 1) (1).

Tableau 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité estimées (TSM*) du cancer du col de l'utérus chez la femme entre 1980 et 2012

Sources : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012

Traitement : INCa 2013



* : taux standardisés monde pour 100 000 personnes-années

Une baisse de l'incidence de cette maladie est envisagée dans les années futures du fait des progrès de prévention et de dépistage dans cette maladie.

Par ailleurs, les régions du Nord de la France sont particulièrement concernées avec une incidence et une mortalité importante (quatrième plus fort taux d'incidence nationale après l'Île de France, la région PACA et la région Rhône Alpes, zones très peuplées), (figure 1 et 2)(2).

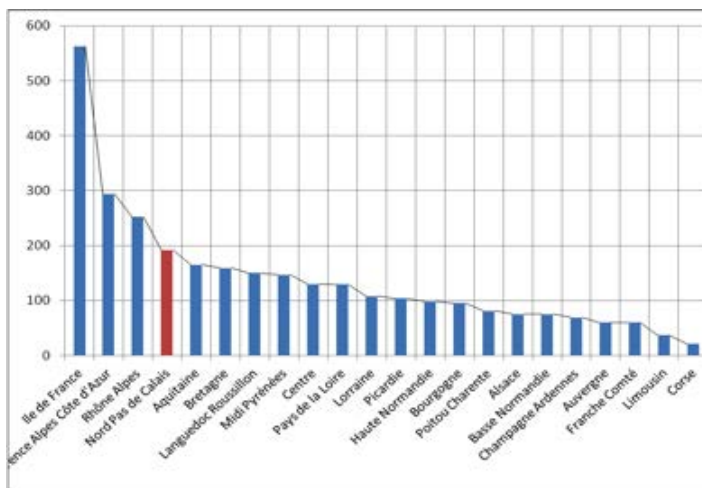


Figure 1 : Données d'incidence régionale de nombres annuels de cas de cancer du col de l'utérus sur 2008-2010, données INCa

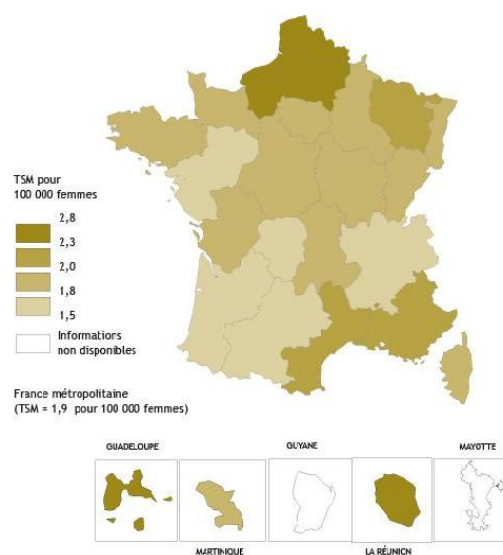


Figure 2 : Taux de mortalité régionale entre 2008 et 2010 en taux standardisé monde pour 10000 femmes
Source InVS/CépiDC Insem
Infographie : INCa 2011

Cependant, il semble y avoir une augmentation des diagnostics de ces cancers à un stade limité plutôt qu'à un stade plus évolué possiblement en rapport avec l'amélioration du dépistage, bien que des données épidémiologiques récentes manquent sur ce point.

HISTOIRE NATURELLE

Le cancer du col de l'utérus présente plusieurs facteurs de risque. Le principal connu est le Papillomavirus humain (HPV). Ce dernier comporte plus de 80 sérotypes mais les HPV 16 et 18 sont les plus carcinogènes chez l'Homme (3). Les autres facteurs de risque décrits sont : la précocité des rapports sexuels du fait de l'immaturation de la jonction exo-endocol chez les jeunes filles et le tabac, par un mécanisme immunosuppresseur favorisant les infections chroniques (4).

Des méthodes de prévention ont aujourd'hui été mises en place. Nous disposons de vaccins ciblés contre certains sérotypes, les plus pourvoyeurs de transformation tumorale. Mais cette efficacité n'est démontrée que chez les jeunes filles n'ayant jamais été exposées aux virus et uniquement pour ces quelques sérotypes (deux vaccins sont disponibles, ciblant 2 ou 4 sérotypes ; les deux comprennent les sérotypes 16 et 18). L'indication de la vaccination est donc aujourd'hui proposée aux jeunes filles de 11 à 14 ans ou en rattrapage aux jeunes filles de 15 à 19 ans (5).

Mais du fait de la couverture incomplète de ces vaccins, le frottis de dépistage doit toujours être poursuivi en parallèle. Un dépistage par frottis tous les 3 ans, après 2 frottis normaux à un an d'intervalle, est recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) (5). Ce dernier permet alors un dépistage de la maladie à un stade plus précoce avant une éventuelle dissémination ganglionnaire ou métastatique.

ANATOMIE GYNÉCOLOGIQUE PELVIENNE

L'utérus est un organe centro-pelvien situé en arrière de la vessie, en avant du rectum, au-dessous de l'intestin grêle et au-dessus du vagin. Il est relié aux parois pelviennes par les paramètres (tissus cellulo-fibreux qui rattachent de part et d'autre le col de l'utérus aux parois pelviennes, appartenant aux ligaments larges où passent l'artère utérine, l'uretère et l'artère vaginale) et au sacrum par les ligaments utéro-sacrés en arrière. Il est composé d'un corps en haut et d'un col en bas. Ce col de l'utérus occupe donc la partie caudale de l'utérus. Ce dernier présente une partie externe (exocol) avec une lèvre antérieure, une lèvre postérieure et un orifice interne (endocol) appelé également isthme. Ces deux orifices sont reliés par le canal endo-cervical. Autour du col se situent les culs de sacs vaginaux ou fornix (Figure 3).

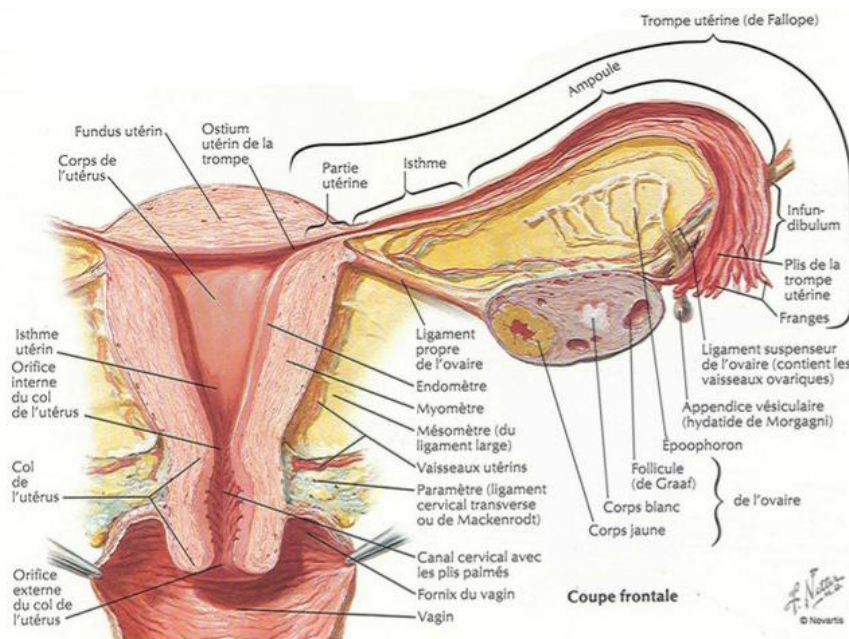


Figure 3 : Anatomie gynécologique de la femme.

Issu de Netter.

Un col utérin mesure entre 2,5 et 5 cm de large pour une épaisseur de 2 à 4 cm. Il mesure généralement de 2 à 5 cm de hauteur (correspondant à la longueur du canal endo-cervical).

HISTOLOGIES

L'exocol est recouvert d'une muqueuse malpighienne, l'endocol d'une muqueuse glandulaire. D'un point de vue anatomopathologique, la très grande majorité des cancers du col de l'utérus se développe à partir de l'exocol dans un contexte de dysplasie malpighienne liée à l'infection à HPV (6). Il en résulte une très large majorité de carcinomes épidermoïdes à traiter. Les adénocarcinomes sont moins fréquents (5 à 10% des cas) et naissent alors aux dépens de l'endocol glandulaire. La plupart d'entre eux sont également liés à HPV avec une prédominance d'induction par le sérotype HPV-18 (7). Plusieurs sous-types histologiques sont possibles : endométrioïde le plus souvent, mucineux, à cellules claires ou encore séreux. Une association de contingents adénocarcinomateux et épidermoïdes peut exister. On parle alors de carcinome adénosquameux. Puis quelques tumeurs rares peuvent exister (sarcomes, tumeurs neuroendocrines) en très faible nombre. Ces dernières entités sont souvent de plus mauvais pronostic que les carcinomes épidermoïdes (8,9).

CLASSIFICATIONS

TNM

Elle est définie en fonction de la taille de la tumeur –T-, du statut ganglionnaire –N-, et de la présence ou non de métastases à distance –M-. (Tableau 2)

Tableau 2 : Classifications TNM et FIGO résumées

TNM	DESCRIPTION	FIGO
Tis	Carcinome in situ	0
T1	Tumeur limitée à l'utérus	I
T1a	Tumeur uniquement histologique	IA
T1a1	Profondeur < 3mm, extension horizontale < 7mm	IA1
T1a2	Profondeur entre 3 et 5 mm, extension horizontale < 7 mm	IA2
T1b	Lésion cliniquement palpable	IB
T1b1	Lésion < 4cm	IB1
T1b2	Lésion > 4 cm	IB2
T2	Lésion avec extension au tiers supérieur du vagin avec ou sans atteinte paramétriale	II
T2a	Sans atteinte des paramètres	IIA
T2b	Avec atteinte paramétriale	IIB
T3	Tumeur étendue au tiers inférieur du vagin, parois pelviennes ou urétéro-hydronephrose	III
T3a	Extension au tiers inférieur du vagin	IIIA
T3b	Extension aux parois pelviennes et/ou hydronephrose	IIIB
T4	Tumeur étendue à un organe de voisinage (vessie/rectum) ou au delà du pelvis	IVA
N1	Ganglions régionaux	--
M1	Métastases à distance	IVB

FIGO

La classification TNM est peu usitée. La classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) modifiée en 2009 est la plus utilisée. Elle est illustrée sur la figure 4. Basée uniquement sur l'examen clinique, elle sert en théorie à elle seule à savoir quelle stratégie thérapeutique adopter (10).

Cette dernière différencie les stades I comme des tumeurs intra-cervicales, IA pour les tumeurs microscopiques et IB pour des tumeurs cliniquement palpables. Dans les stades IB, une sous-classification distingue les tumeurs de moins de 4 cm (IB1) de celles mesurant plus de 4 cm (IB2). Les stades II sont ceux présentant soit une extension vaginale (IIA) soit paramétriale (IIB) ; les stades III et IV représentent des tumeurs de stade avancé.

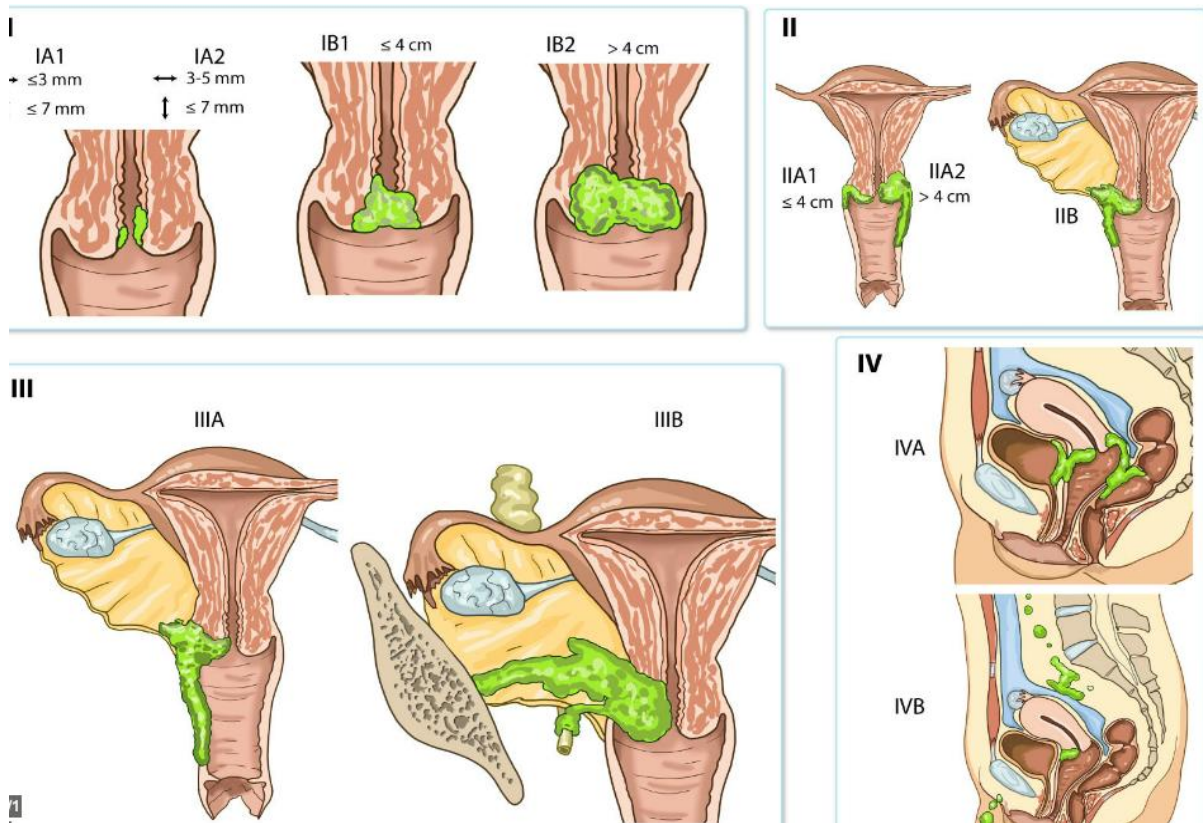


Figure 4 : classification FIGO 2009 illustrée (issu de IMAIOS)

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

La classification FIGO ne prend pas en compte le statut ganglionnaire de ces patientes, élément pourtant corrélé au pronostic ultérieur (11).

Le risque d'atteinte ganglionnaire est croissant en fonction du stade comme l'a montré Benedetti-Panici et coll. repris par l'Association de Recherche sur les **C**Ancers dont **G**YNécologiques (ARCAGY) dans ce tableau 3 (12,13).

Tableau 3 : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction du stade FIGO (issu d'arcagy.com)

Stades	Tumeur T	Ganglions (N) pelviens	Ganglions lombo-aortiques
Stade 0	Tumeur in situ	0	0
Stade I	Tumeur limitée au col		
IA1	Extension en profondeur < 5 mm et < 7 mm horizontalement		
IA2	Extension en profondeur 5 à 7 mm et < 7mm horizontalement	< 1 %	0
IB1	Tumeur limitée au col < 4cm	4 à 8 %	< 1 %
IB2	Tumeur limitée au col > 4 cm	15 %	5 %
Stade II			
IIA	Tumeur débordant la partie supérieure du vagin	20%	10 %
IIB	Envahissement des annexes		16 %
Stade III			
IIIA	Tumeur limitée au col plus étendue	45 %	30 %
IIIB	Tumeur débordant la partie supérieure du vagin		
Stade IV			
IVA	Envahissement des annexes	60 %	60 %
IVB	Métastases à distance		

Ainsi, de manière courante aujourd'hui, le bilan d'extension des tumeurs du col de l'utérus comporte au minimum une IRM dont les séquences T2 sont primordiales pour déterminer le volume tumoral et son extension aux paramètres ou organes avoisinants. L'IRM permet également d'avoir une idée du statut ganglionnaire au niveau pelvien mais ne dispose pas d'une bonne sensibilité (14).

Afin de mieux estimer ce risque ganglionnaire et/ou métastatique, une tomographie par émission de positons (TEP) est recommandée dès le stade IB (15,16). Si ce dernier est négatif, et du fait de la sensibilité non optimale du TEP (12% de faux négatifs) de nombreuses équipes réalisent une lymphadénectomie première (11,17).

Pour les stades inférieurs, une lymphadénectomie pelvienne peut également être réalisée afin de s'assurer du statut ganglionnaire négatif avant un traitement local

radio-chirurgical (18). En effet, dans ces stades bien que limités, 1 à 5% de ganglions pelviens sont retrouvés positifs. Or l'on sait que le statut ganglionnaire positif est un facteur péjoratif en terme de survie qui modifie alors la stratégie thérapeutique (19,20).

TRAITEMENT DES TUMEURS EN FONCTION DE LEUR STADE

Une fois ce bilan d'extension réalisé, la stratégie de traitement optimale peut être proposée.

Une tumeur de stade IB2, de stade supérieur ou avec envahissement ganglionnaire sera aujourd'hui traitée par une radio-chimiothérapie concomitante en première intention.

Pour les petites tumeurs (de moins de 4 cm) localisées sans adénopathie, un traitement local se justifie.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES POUR LES TUMEURS DE STADE LIMITÉ

Selon les SOR (Standards, Options et Recommandations), plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles dans les tumeurs du col localisées (21).

En effet, on retrouve dans la littérature trois stratégies possibles (21,22).

La première consiste en une chirurgie seule par hystérectomie radicale avec un curage ganglionnaire. La deuxième option est une radiothérapie associant une part de radiothérapie externe et de curiethérapie avec éventuellement de la chimiothérapie (en fonction des facteurs de risque) (23,24).

La dernière possibilité est une association de radiothérapie préopératoire suivie de chirurgie 6 à 8 semaines après. Dans ces cas particuliers, l'irradiation est très souvent faite par curiethérapie.

Ces trois stratégies permettent d'obtenir des taux de contrôle tumoral équivalents. Cependant, dans les séries historiques comparant la chirurgie à l'irradiation seule, les récurrences locales centro-pelviennes étaient plus fréquentes chez les patientes ayant été traitées par chirurgie seule (24,25).

Les premières études rapportées dans les années 1980 comparant une stratégie par curiethérapie préopératoire suivie de chirurgie, à une chirurgie seule, ont conclu à une équivalence en terme de survie globale avec comme facteur péjoratif le statut ganglionnaire positif (19,24,26–28). C'est pourquoi aujourd'hui les patientes présentant des atteintes ganglionnaires sont exclues de ce schéma de traitement. Mais avec un contrôle tumoral équivalent les complications étaient souvent moindres lorsque le traitement associait curiethérapie et chirurgie.

Ce résultat a également été constaté au centre Oscar Lambret conduisant à proposer cette association de curiethérapie première suivie de chirurgie aux patientes présentant une tumeur du col de l'utérus de stade précoce (29).

L'intérêt de cette curiethérapie première est alors de permettre un geste chirurgical plus limité avec une hystérectomie par voie laparoscopique ayant montré de plus faibles taux de morbidité comme cette étude publiée par Uzan et coll. et à laquelle le centre Oscar Lambret avait participé (30).

Resbeut et coll. ont également rapporté que les patientes présentant un cancer du col de stade limité et bénéficiant d'une curiethérapie préopératoire pouvaient avoir un

geste chirurgical moins lourd, avec une morbidité moindre tout en conservant les mêmes taux de survie globale (31).

Dans notre centre, les patientes se voyant proposer cette curiethérapie première suivie de chirurgie ont systématiquement une lymphadénectomie pelvienne première.

Si dans de rares cas un curage ne peut avoir lieu, une TEP est réalisée dans le bilan complémentaire initial.

C'est la stratégie adoptée au centre Oscar Lambret comme inscrit dans notre référentiel régional. (Annexe 1).

Le fait de réaliser la curiethérapie en préopératoire comporte des avantages :

- L'utérus encore en place permet d'éloigner les anses grêles lors de la curiethérapie,
- On visualise à l'anatomopathologie définitive un éventuel résidu tumoral et donc en corollaire l'efficacité de cette irradiation.

PRINCIPES DE LA CURIETHÉRAPIE

Le principe de la curiethérapie est d'appliquer au sein même de la lésion des sources radioactives. Au tout début, le Radium-226 était utilisé comme source, directement implanté en même temps que l'applicateur, à l'aide d'un tube utérin flexible chargé de sources de Radium, d'ovoïdes vaginaux implantés indépendamment et avec une géométrie non fixe.

Puis, pour des raisons de plus ample manipulation et surtout une meilleure radioprotection, des systèmes plus modernes se développent dans les années 1970, permettant un chargement différé des sources radioactives. Plusieurs applicateurs

sont créés par les différentes écoles de curiethérapie existantes (Stockholm, Manchester, Paris, Vienne...). Tous ces applicateurs reposent sur le même principe et comportent une sonde endo-utérine et un système couvrant les culs de sac vaginaux.

La curiethérapie du fait de son application intra-tumorale permet d'administrer une dose conséquente avec des toxicités qui restent tolérables. Le fort gradient de dose de ce mode d'application de radiations ionisantes (environ 10% par millimètre) augmente encore la dose au sein de la tumeur tout en limitant la dose aux organes à risque (OAR) avoisinants que sont la vessie, le rectum, le sigmoïde et l'intestin grêle (32). Ainsi on cherche à avoir une certaine dose sur l'isodose périphérique du volume que l'on souhaite couvrir mais cela peut amener à avoir jusqu'à 250% de la dose prescrite sur les isodoses rentrantes les plus proches de la source radioactive (Figure 5).

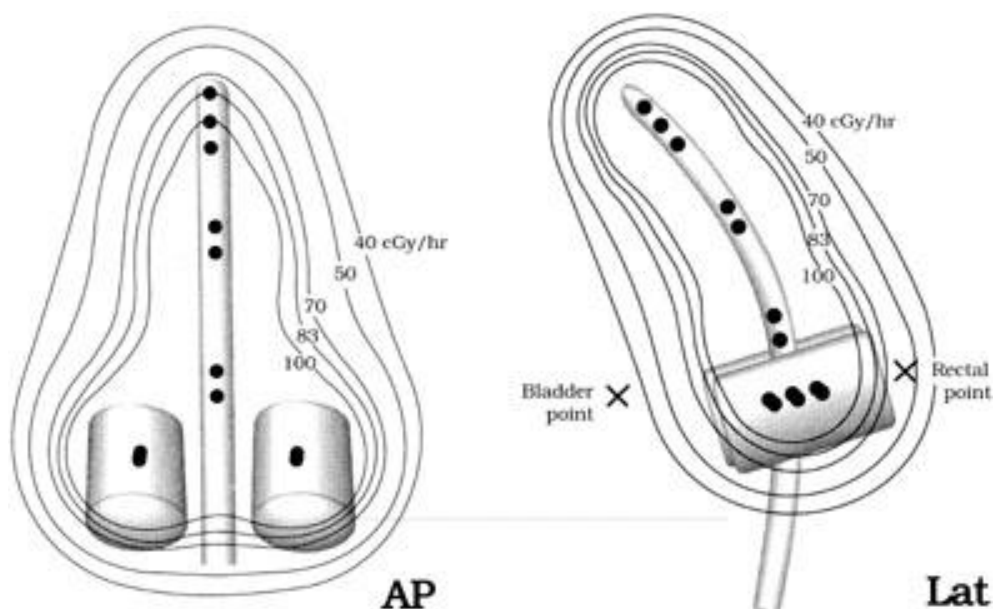


Figure 5 : Distributions de doses typiques d'une application intracavitaire de curiethérapie utéro-vaginale (Système de Fletcher-Suit-Delclos)

RATIONNEL DE CETTE ÉTUDE

D'autres localisations tumorales sont traitées par une séquence de radiothérapie première suivie de chirurgie comme les sarcomes par exemple (33). Dans cette stratégie, la radiothérapie vise à réduire, voire stériliser, un volume tumoral important afin de faciliter une exérèse chirurgicale complète par la suite. La dose de radiothérapie ne dépasse souvent pas les 50.4 Gy. Les carcinomes œsophagiens ou encore rectaux bénéficient également d'une séquence de radiothérapie néo-adjuvante. Certes, une chimiothérapie y est associée la plupart du temps, mais la dose de radiothérapie ne dépasse pas non plus les 50 Gy (34–37). De plus, moins la dose de radiothérapie est élevée, plus le geste chirurgical sera aisé du fait d'une moindre fibrose post-radique.

Dans les tumeurs du col de l'utérus de stade avancé où une radio-chimiothérapie est réalisée, on sait qu'une dose minimale de 70 Gy dans le volume tumoral initial est nécessaire pour limiter les risques de récurrence (38).

Cependant, il semble que pour les cancers du col de l'utérus de plus petit stade, une dose moins importante puisse suffire. Certains articles anciens rapportent des doses de l'ordre de 45/50 Gy pour des curiethérapies premières sans modification de l'efficacité du traitement (39,40).

En effet, un tel traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, particulièrement au niveau rectal, vésical ou vaginal chez ces femmes jeunes. Réduire au maximum la toxicité est donc un enjeu primordial. Bien qu'une dose de 60 Gy de curiethérapie autorise la plupart du temps un traitement bien toléré et avec des effets secondaires acceptables, certaines de nos patientes ont présenté des toxicités importantes. Nous avons voulu voir si en diminuant la dose nous conserverions la même efficacité avec une diminution des toxicités.

PATIENTES ET MÉTHODES

DESCRIPTION DE LA POPULATION

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle monocentrique sur une période de cinq ans réalisée sur les données cliniques, anatomopathologiques et dosimétriques.

Nous avons repris toutes les patientes traitées à la dose de 50 Gy à compter de cette proposition de traitement dans notre service (30 patientes de novembre 2011 jusqu'à février 2014), -appelée « Série 50 Gy »-, que nous avons appariée à une série traitée précédemment à la dose de 60 Gy (27 patientes traitées entre novembre 2008 et novembre 2011) (« Série 60 Gy »).

Chacune des patientes se voyait proposer une lymphadénectomie première. Seules deux d'entre elles n'ont pas pu en bénéficier (une en raison de l'âge, la seconde du fait d'un délai qui aurait été trop important entre le curage et la curiethérapie). Si aucun ganglion positif n'était retrouvé, elles bénéficiaient alors d'une curiethérapie en débit pulsé (PDR) suivie d'une chirurgie par hystérectomie élargie par voie laparoscopique.

RÉALISATION DE LA CURIETHÉRAPIE

MOULAGE

Pour chacune des patientes, le traitement de curiethérapie a été fait à l'aide d'un moulage comme applicateur selon la technique de Villejuif (41).

Une première étape consiste à réaliser une empreinte vaginale à l'aide d'une pâte, quelques jours précédant l'application (fig 6 a et b).

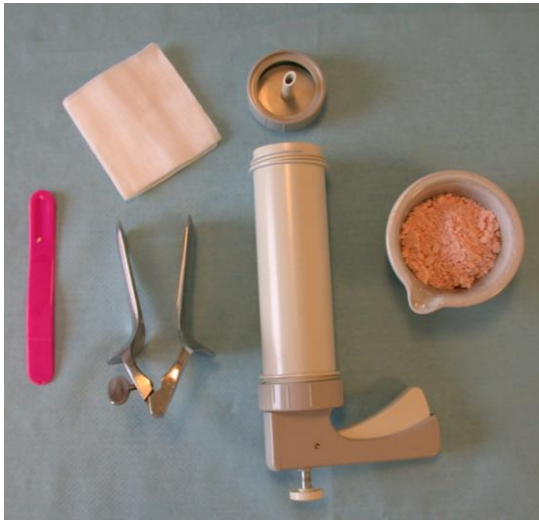


Fig 6.a
 Eléments nécessaires à la réalisation de l'empreinte. La pâte est mélangée à de l'eau et placée à l'aide de la seringue dans le vagin dans lequel une compresse a été préalablement disposée. Elle se durcit en quelques minutes.



Fig 6.b :
 Retrait de l'empreinte à l'aide de la compresse
 Visualisation de la tumeur en « négatif »



Fig 6.c :
 Réalisation d'un moule en plâtre à l'aide de cette empreinte qui permettra la confection du moule définitif

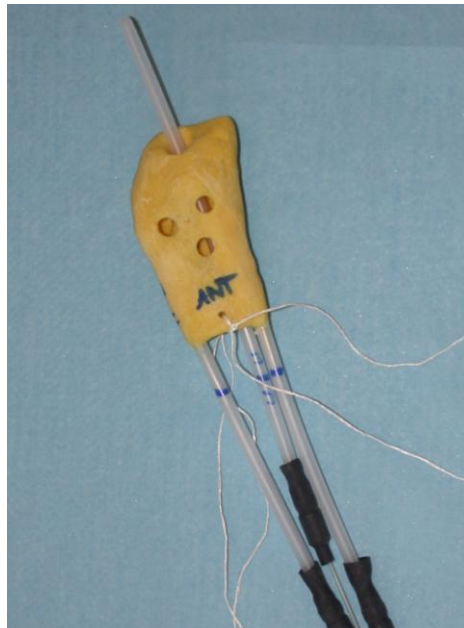


Fig 6.d :
 Moule personnalisé prêt à utilisation. Des perforations sont faites en antérieur et postérieur pour une meilleure adhérence aux muqueuses vaginales. Un orifice au niveau du col utérin est aménagé pour permettre le passage de la sonde endométrine. Des sondes vaginales sont disposées de chaque côté du moule.

Cette empreinte permet d'une part de voir la topographie exacte de la tumeur et d'autre part de confectionner un moule en résine Palapress® correspondant exactement à l'anatomie vaginale de la patiente (fig 6c) (42).

Ce moule sera percé de plusieurs ouvertures, une au niveau du col utérin permettant de laisser passer la sonde endo-utérine, les autres permettant à la muqueuse vaginale de faire hernie afin que le moule adhère bien aux parois vaginales.

Ensuite, les sondes vaginales seront disposées de chaque côté du moule, parallèles entre elle et à la surface du col utérin afin de bien couvrir les culs de sacs vaginaux (fig 6d).

APPLICATION SOUS ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

L'application du moulage est faite sous anesthésie générale au bloc opératoire.

La procédure, une fois la patiente endormie, comporte un examen clinique qui permettra de confirmer l'extension tumorale retrouvée initialement.

Après une désinfection périnéale, urinaire et vaginale, une sonde urinaire est mise en place. Un spéculum est ensuite introduit autorisant la visualisation du col de l'utérus. Une pince de Potzi peut éventuellement être utilisée afin d'horizontaliser le col de l'utérus si nécessaire. Le trajet de la lumière utérine est contrôlé par échographie après avoir rempli la vessie de 200 centimètres cubes (cc) d'eau, pour limiter le risque de perforation utérine ou un faux trajet dans le myomètre.

La hauteur de la lumière utérine, - initialement évaluée sur les coupes sagittales de l'IRM du bilan initial -, est mesurée per-procédure à l'aide d'un hystéromètre. Ensuite

la dilatation du col utérin est faite à l'aide de bougies de taille successive jusqu'au diamètre requis par la sonde endo-utérine (6 mm).

Une fois cette dilatation obtenue, la sonde endo-utérine est placée. On retire le spéculum afin d'appliquer le moulage auquel sont soudées les deux sondes vaginales de chaque côté.

IMAGERIE

Une fois l'application faite, toutes les patientes ont eu une imagerie en 3D (IRM et/ou TDM). Les images acquises sont ensuite transférées sur Oncentra Masterplan® (Elekta®, Stockholm, Suède). Un plan de traitement et rapport dosimétrique sont réalisés pour chaque patiente : Pour la série 60 Gy, le plan de traitement avait été réalisé à l'aide de Plato® (Elekta®, Stockholm, Suède). Les plans de traitement de la série 50 Gy ont été réalisés après l'acquisition de Oncentra® Brachyplanning (Elekta®, Stockholm, Suède).

PLAN DE TRAITEMENT ET RÈGLES DOSIMÉTRIQUES

Toutes les patientes ont été traitées par curiethérapie en débit pulsé (PDR) (43). Le débit de dose a été de 0.4 à 0.6 Gy/h.

Le volume cible à traiter, nommé CTV (Clinical Target Volume), était défini comme le CTV de risque intermédiaire selon les recommandations du GYN-GEC-ESTRO. Ce dernier comprenait donc le col avec sa lésion tumorale ainsi que 15 à 20 millimètres (mm) de marge en cranio-caudal, 10 en latéral et 5 à 10 mm en antérieur-postérieur (44,45).

Des règles de prescription ont été élaborées pour ces patientes.

Pour la série 50 Gy, elles étaient les suivantes :

- 50 Gy prescrits dans le CTV

Pour les principaux organes à risques (OAR) que sont la vessie, le rectum, le sigmoïde et l'intestin grêle, les contraintes étaient les suivantes :

- Moins de 2 centimètres cube (cc) de rectum, de sigmoïde ne devaient recevoir plus de 50 Gy (V50 < à 2cc de rectum, 2 cc de sigmoïde)
- Moins de 5 cc de vessie ou d'intestin grêle ne devaient recevoir plus de 50 Gy (V50 < à 5 cc de vessie, d'intestin grêle)

Pour la série 60 Gy, les règles étaient les suivantes :

- 60 Gy prescrits dans le CTV
- Moins de 2cc de rectum, de sigmoïde, ne devaient recevoir plus de 70 Gy (V70 Gy < 2cc de rectum, de sigmoïde, d'intestin grêle)
- Moins de 5cc de vessie ou d'intestin grêle ne devaient recevoir plus de 70 Gy (V70 Gy < 5 cc de vessie, d'intestin grêle)

PARAMÈTRES RECUEILLIS

D'un point de vue clinique ont été rapportés :

- l'âge
- le statut tabagique,
- l'indice de masse corporelle (IMC),
- l'âge au diagnostic,
- le stade FIGO,
- la taille lésionnelle initiale,
- l'anatomopathologie lors de la biopsie,
- la date de la curiethérapie,
- la date de la chirurgie.

D'un point de vue anatomopathologique ont été rapportés :

- La présence ou non d'un résidu tumoral.
- Si résidu persistant :
 - l'histologie de ce dernier,
 - la taille du résidu,
 - l'état des marges (saines ou envahies),
 - la présence d'embolies ou non

Enfin d'un point de vue dosimétrique ont été rapportés :

- la dose totale,
- la dose par pulse,
- le TRAK (total référence air Kerma),
- la dose au point A (point empiriquement rapporté, issu du système de Manchester)
- la dose au point Rectum selon l'ICRU (*International commission on radiation Units & Measurements*) 38,
- la dose au point Vessie selon l'ICRU 38,
- le volume de CTV traité en cc,
- le volume de CTV recevant 150 et 200% de la dose prescrite (V150 et V200),
- le volume de CTV recevant 85 Gy, 60 Gy et 50 Gy (V85, V60, V50),
- la dose reçue par 90% du CTV, la dose reçue par 100% du CTV (D90, D100),
- la dose reçue à 0.1cc et 2cc de chaque organe à risque (OAR), c'est-à-dire rectum, vessie, sigmoïde et intestin grêle (D0,1cc, D2cc).

En parallèle, des questionnaires de qualité de vie ont été donnés aux patientes ayant reçu la dose de 50 Gy pour avoir de manière plus précise leur ressenti sur ce geste.

ANALYSE STATISTIQUE

Les caractéristiques des patientes sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

Les comparaisons des caractéristiques initiales entre les 2 séries ont été réalisées à l'aide du test de Khi-2 pour les variables catégorielles (test exact de Fisher en cas de petits effectifs) et à l'aide du test de Wilcoxon Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Il en est de même pour les comparaisons des taux de toxicités aiguës entre les deux séries et pour la recherche de facteurs associés à la stérilisation chirurgicale ou à la toxicité aiguë dans chacune des séries.

Les incidences cumulées de toxicité tardive au cours du temps (à 6 mois, 12 mois, 18 mois) ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier inverse. La comparaison des taux de toxicité tardive entre les 2 séries a été réalisée à l'aide du test du log-rank et la recherche de facteurs associés à la toxicité tardive dans chacune des séries réalisée à l'aide du test du log-rank et du modèle de Cox.

Les questionnaires de qualité de vie EORTC-QLQC30 et CX24 sont présentés de manière descriptive par scores fonctionnels, symptomatiques et d'état de santé global (selon la méthode de l'EORTC).

Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.05$.

Le logiciel utilisé a été Stata v11.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

RÉSULTATS :

DONNÉES DESCRIPTIVES DES PATIENTES

Les caractéristiques descriptives concernant l'appariement de ces séries sont résumées dans le tableau 4. Hormis le suivi médian qui diffère entre les deux séries du fait des dates de traitement par curiethérapie, tous les autres éléments sont comparables entre les 2 séries.

Le suivi médian est de 20,2 mois pour les deux séries réunies, allant de 1,7 mois à 57,8 mois pour les premières patientes traitées.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des données descriptives des deux séries de patientes.

Caractéristiques	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	p-value
Age (années)	57	46	24	84	48.1	12.3	
50 Gy	30	47.5	35	84	50.7	13.4	0.14
60 Gy	27	46	24	62	45.3	10.4	
Suivi médian (mois)	57	20.2	1.7	57.8	21.7	17.3	<0.001
50 Gy	30	13.1	1.7	28.1	13.3	9.1	
60 Gy	27	32	2.2	57.8	31.0	19.5	
IMC (kg/m²)	39	24.1	16.2	39.3	24.2	5.7	0.41
50 Gy	22	22.7	16.4	33.3	23.3	4.5	
60 Gy	17	24.3	16.2	39.3	25.4	6.8	
Taille lésion (mm)	57	30	23	42	30.6	5.1	0.72
50 Gy	30	30	23	40	30.3	4.5	
60 Gy	27	30	23	42	31.0	5.7	

SÉRIE 50 GY

L'ensemble des caractéristiques de cette population est colligé dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques descriptives de la Série 50 Gy

Caractéristiques	50 Gy (N=30)	
	n	%
IMC (kg/m²)		
Maigre: <18.5	2	9.1%
Normal: 18.5-25	14	63.6%
Surpoids: 25-30	2	9.1%
Obésité: 30-40	4	18.2%
<i>Total</i>	22	100.0%
Tabagisme		
Non fumeur	8	44.4%
Fumeur actif	8	44.4%
Sevré	2	11.1%
<i>Total</i>	18	100.0%
Figo		
IB1	26	86.7%
IIB radio / IB1 clinique	2	6.7%
IIB	1	3.3%
IIA	0	0.0%
IB2	0	0.0%
IIB clinique / IB1 radio	1	3.3%
<i>Total</i>	30	100.0%
Conisation (nombre)		
1	1	50.0%
2	1	50.0%
<i>Total</i>	2	100.0%
Anapath biopsie		
CE	24	80.0%
ADK	5	16.7%
Adéno squameux	1	3.3%
<i>Total</i>	30	100.0%
Différenciation		
Peu	5	35.7%
Moyennement	4	28.6%
Bien	5	35.7%
<i>Total</i>	14	100.0%

ÂGE

L'âge médian de cette cohorte est de 47,5 ans (35-84) et le suivi médian depuis la curiethérapie de 13,1 mois (1,7 – 28,1) (tableau 4).

STADE FIGO

En terme de stades FIGO, 26 patientes (86,7%) présentaient une tumeur de stade IB1. Deux autres patientes présentaient une tumeur de stade IIB radiologique mais IB1 clinique et une avait un stade IIB clinique mais retrouvé comme IB1 à l'IRM. Enfin une patiente avait une tumeur de stade IIB avérée mais de taille limite. Sur ces 30 patientes deux patientes avaient bénéficié de conisation antérieure.

BIOPSIE

Lors de la biopsie, 24 tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes (80%), cinq des adénocarcinomes (16,7%) et une tumeur était d'histologie mixte adénoquameuse (3,3%).

FACTEURS DE RISQUES

Concernant le poids, la médiane pour cette cohorte était de 57 kg, allant de 42 à 94 kg pour une moyenne de 61,8 kg. Ceci équivaut à un IMC médian (Indice de Masse Corporelle) de 22,7. Quatre patientes avaient un IMC supérieur à 30 considérées donc en obésité morbide et 2 étaient en surpoids (IMC entre 25 et 30) soit un total de 27,3% au dessus de la normalité.

63,6% avaient un IMC normal et 9,1% patientes avaient un IMC inférieur à 18.

Concernant le tabac, 44,4% étaient des fumeuses actives, 11,1% étaient des anciennes fumeuses et 44,4% étaient non fumeuses.

SÉRIE 60 GY

L'ensemble des caractéristiques de cette population est colligée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques descriptives de la série 60 Gy

Caractéristiques	60 Gy (N=27)	
	n	%
IMC (kg/m²)		
Maigre: <18.5	2	11.8%
Normal: 18.5-25	7	41.2%
Surpoids: 25-30	3	17.6%
Obésité: 30-40	5	29.4%
<i>Total</i>	17	100.0%
Tabagisme		
Non fumeur	2	22.2%
Fumeur actif	7	77.8%
Sevré	0	0.0%
<i>Total</i>	9	100.0%
Figo		
IB1	22	81.5%
IIB radio / IB1 clinique	0	0.0%
IIB	3	11.1%
IIA	1	3.7%
IB2	1	3.7%
IIB clinique / IB1 radio	0	0.0%
<i>Total</i>	27	100.0%
Conisation (nombre)		
1	6	85.7%
2	1	14.3%
<i>Total</i>	7	100.0%
Anapath biopsie		
CE	19	70.4%
ADK	6	22.2%
Adéno squameux	2	7.4%
<i>Total</i>	27	100.0%
Différenciation		
Peu	4	33.3%
Moyennement	5	41.7%
Bien	3	25.0%
<i>Total</i>	12	100.0%

AGE

L'âge médian de cette cohorte est de 46 ans (24-84) et le suivi médian depuis la curiethérapie de 32 mois (2,2 – 57,8) (tableau 4).

STADE FIGO

En termes de stades FIGO, 22 patientes (81,5%) présentaient un stade IB1. Trois patientes présentaient un stade IIB proximal, une patiente une tumeur classée IIA mais avec atteinte minime des culs de sac vaginaux et une avait une tumeur de stade IB2 de taille limite. Sur ces 27 patientes sept patientes avaient bénéficié au moins d'une conisation antérieure.

BIOPSIE

La répartition des différents types histologiques à la biopsie était la suivante :

- 70,4% soit 19 biopsies de carcinomes épidermoïdes
- Six adénocarcinomes (22,2%)
- Deux tumeurs adénosquameuses (7,4%)

FACTEURS DE RISQUES

Concernant le poids, la médiane pour cette cohorte était de 64 kg, allant de 44 à 107 kg pour une moyenne de 67,5 kg. Ceci équivaut à un IMC médian de 24,3. Cinq patientes avaient un IMC supérieur à 30 considérées donc en obésité morbide et trois étaient en surpoids (IMC entre 25 et 30). 47% des patientes avaient donc un IMC supérieur à la normale.

41,2% avaient un IMC normal et 11,8% patientes avaient un IMC inférieur à 18.

DONNÉES CHIRURGICALES ET RÉSULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.

SÉRIE 50 GY

Vingt-huit sur les 30 patientes ont eu une lymphadénectomie première. 46% des curages retrouvaient plus de 21 ganglions, 23,3% entre 10 et 15 ganglions et 16,7% avaient 10 ganglions ou moins.

Deux patientes n'ont pas eu de curage premier, l'une du fait de l'âge (83 ans) l'autre du fait d'une prise en charge chirurgicale extérieure au centre Oscar Lambret et de délais trop importants à réaliser ce dernier.

Sur les analyses anatomopathologiques de ces 30 patientes, une stérilisation a été retrouvée pour 23 d'entre elles soit 76.7%. Sept pièces chirurgicales (23.3%) présentaient donc un résidu tumoral. La taille tumorale résiduelle a été retrouvée à 13 millimètres (mm) en médiane (2 à 24). Cependant les marges de chacune des pièces étaient toutes *in sano*. Trois pièces histologiques (10%) retrouvaient des emboles tumoraux sur ces résidus, une dans chaque type histologique (Tableau 7).

La répartition histologique de ces sept résidus était la suivante :

- deux résidus de carcinomes épidermoïdes,
- trois résidus d'adénocarcinomes sur les cinq initiaux.
- deux biopsies de carcinome épidermoïde ont révélé finalement des tumeurs adénosquameuses à l'analyse finale.

La biopsie initiale retrouvant une tumeur adénoquameuse a été stérilisée après la curiethérapie.

Un taux de stérilisation de 83,3% est donc retrouvé pour les carcinomes épidermoïdes. Trois tumeurs présentaient des emboles vasculaires (une pour chaque type histologique) mais aucun résidu tumoral ne présentait de marges envahies.

Tableau 7 : Détails des résultats anatomopathologiques définitifs de la série 50 Gy et leur répartition.

		CE	ADK	ADS	Total
Anapath	n	24	5	1	30
	%	80.0%	16.7%	3.3%	100.0%
Pièces stérilisées	n	20/24	2/5	1/1	23/30
	% global	66.7%	6.7%	3.3%	76,7%
	% histologie biopsie	83.3%	40%	NA	
Résidu tumoral	n	2/24	3/5	2	7 /30
	% global	6,6%	10%	6,6%	23,33%
	% histologie biopsie	8.3%	60%	NA	
Marges envahies	n	0	0	0	0
Embols tumoraux	n	1	1	1	3
	% global	3.3%	3.3%	3.3%	10%
	% histologie biopsie	4.1%	20%	NA	
CE = Carcinome épidermoïde, ADK = Adénocarcinome, ADS = carcinome adénoquameux, NA = Non applicable % global : pourcentage de l'histologie considérée par rapport à la population de la série totale. % histologie biopsie : pourcentage de l'histologie considérée par rapport à ce même type histologique lors de la biopsie					

SÉRIE 60 GY

Toutes les patientes ont eu une lymphadénectomie première. Sur les analyses anatomopathologiques de ces 27 patientes, une stérilisation a été retrouvée pour 70,4% d'entre elles soit 19 patientes (tableau 8). Huit patientes (29,6%) présentaient un résidu tumoral.

Sur les huit pièces opératoires il s'agissait de :

- trois adénocarcinomes,
- deux tumeurs adénoquameuses (l'une étant déjà retrouvée lors de la biopsie, l'autre n'ayant retrouvé initialement lors de la biopsie qu'un contingent épidermoïde)
- trois carcinomes épidermoïdes.

La taille résiduelle médiane était très faible, de 4 mm (1 à 18 mm), avec cependant une pièce résiduelle avec des berges envahies. Seulement une pièce de carcinome adénoquameux (3,7%) retrouvait des emboles tumorales sur ces résidus.

Au total, nous avons donc un taux de stérilisation de 84.2% pour les carcinomes épidermoïdes, de 50% pour les adénocarcinomes et les tumeurs adénoquameuses.

Tableau 8 : Détails des résultats anatomopathologiques définitifs de la série 60 Gy et leur répartition.

		CE	ADK	ADS	Total
Anapath Biopsie	n	19	6	2	27
	%	70.4%	22.2%	7.4%	100.0%
Pièces stérilisées	n	16/19	3/6	1/2	19/27
	% global	59.2%	7.4%	3.3%	70.3%
	% histologie biopsie	84.2%	50%	50%	
Résidu tumoral	n	3/19	3/6	2/2	8/27
	% global	11.1%	11.1%	7.4%	29.6%
	% histologie biopsie	15.7%	50%	NA	
Marges envahies	n	1	0	0	1
Emboles tumoraux	n	0	0	1	1
CE = Carcinome épidermoïde, ADK = Adénocarcinome, ADS = carcinome adénoquameux, NA = Non applicable % global : pourcentage de l'histologie considérée par rapport à la population de la série totale. % histologie biopsie : pourcentage de l'histologie considérée par rapport à ce même type histologique lors de la biopsie					

SÉRIE 50 GY

DOSE TOTALE

Une patiente a eu 115 pulses (soit 115 heures de traitement) à raison de 0,4 Gy/h. Sept autres patientes ont été traitées par 100 pulses de 0,5 Gy/h et 22 patientes soit 73,3% ont été traitées avec un débit de 0,6 Gy/h par 83 (53,3%) ou 84 pulses (16,7%). La dose totale médiane était donc de 49,80 Gy (41,50 Gy – 50,4 Gy) (Tableau 9). Trois patientes ont eu une dose inférieure à 50 Gy. La patiente ayant reçu la dose de 41,5 Gy a eu un retrait plus précoce du fait d'un épisode fébrile. La dose de 46 Gy a été administrée chez une autre patiente. Le retrait a été anticipé du fait d'une légère désorientation temporo-spatiale chez une patiente âgée de 83 ans. Enfin, du fait de problèmes psychiatriques de la dernière patiente, la dose de 50 Gy n'a pu être atteinte mais 45 Gy uniquement.

Tableau 9 : Répartition de la dose totale dans la série 50 Gy

Caractéristiques		
Pulse - Dose (Gy)		
0.4	1	3.3%
0.5	7	23.3%
0.6	22	73.3%
Nombre de pulse		
75	1	3.3%
82	1	3.3%
83	16	53.3%
84	5	16.7%
100	6	20.0%
115	1	3.3%
Dose totale (Gy)		
41.5	1	3.3%
45	1	3.3%
46	1	3.3%
49.2	1	3.3%
49.8	15	50.0%
50	7	23.3%
50.4	4	13.3%

VOLUME TRAITÉ (CTV)

Le volume médian de CTV a été de 65,30 cc (21,70 – 94,60).

Sa couverture dosimétrique était en dose médiane :

- Une D90 (dose reçue par 90% du volume) de 57.97 Gy
- Une D100 de 37 Gy
- Un V150 (volume recevant 150% de la dose) de 69.5%
- Un V200 de 45.72%

Pour comparaison avec les séries historiques déjà existantes, la dose au point A a été calculée. Pour cette série, le CTV était couvert en médiane par une dose de 46,78 Gy.

DOSES AUX ORGANES À RISQUE

Les mesures habituellement relevées pour les OAR sont la dose à 0.1cc et surtout la dose à 2cc de chaque organe. Les doses aux points vessie et rectum tels que définis par l'ICRU 38 sont détaillées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des données dosimétriques de la série 50 Gy

Caractéristiques	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Pulse - Dose (Gy)	0.60	0.40	0.60	0.57	0.05
Nombre de pulses	83.00	75.00	115.00	87.33	8.84
Dose totale (Gy)	49.80	41.50	50.40	49.34	1.88
Volume CTV (cc)	65.30	21.70	94.60	63.23	17.90
Dose totale au point A (Gy)	46.78	27.10	72.31	49.93	12.56
CTV V85Gy (%)	58.55	20.14	90.42	59.34	13.94
CTV V60Gy (%)	88.05	38.06	99.39	85.68	12.39
CTV V50Gy (%)	96.24	50.96	100.08	93.76	9.63
CTV V150 (%)	69.53	25.35	95.89	70.03	13.48
CTV V200 (%)	45.72	15.35	76.63	47.32	12.00
CTV D90 (Gy)	57.97	25.20	85.53	57.67	10.62
CTV D100 (Gy)	37.05	12.12	53.50	37.04	8.70

Tableau 10 (suite) : Résumé des données dosimétriques de la série 50 Gy

Caractéristiques	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Dose totale point rectum (Gy)	35.45	10.70	71.75	39.09	12.82
Rectum D0.1cc (Gy)	43.92	28.35	57.75	43.60	7.51
Rectum D2cc (Gy)	33.01	21.52	50.37	33.34	6.36
Dose totale point vessie (Gy)	42.52	6.31	77.46	42.23	15.24
Vessie D0.1cc (Gy)	52.83	13.55	66.74	51.06	12.19
Vessie D2cc (Gy)	42.54	10.68	55.52	40.03	10.33
Sigmoïde D0.1cc (Gy)	39.46	20.08	63.70	39.96	11.06
Sigmoïde D2cc (Gy)	30.86	13.41	50.87	30.20	9.00
Grêle D0.1cc (Gy)	39.93	10.15	78.44	41.54	16.64
Grêle D2cc (Gy)	31.61	7.89	61.53	33.40	13.26

SÉRIE 60 GY

DOSE TOTALE

Lors de la curiethérapie, deux débits de dose ont été utilisés : soit 0.5 Gy/h, soit 0.6 Gy/h. Trois patientes ont eu 100 pulses de 0.6 Gy/h. La très grande majorité de la cohorte (80.8%), c'est-à-dire 21 patientes, a bénéficié de 120 pulses en débit de 0.5 Gy/h. Enfin, deux patientes ont eu 140 pulses de 0.5 Gy/h, soit une dose totale de 70 Gy au niveau du CTV (tableau 11).

En terme de dose totale, la dose médiane était de 60 Gy (60 Gy- 70 Gy) avec une moyenne de 60,77 Gy (Ecart-type 2,72).

Tableau 11 : Répartition de la dose totale dans la série 60 Gy

Caractéristiques		
Pulse - Dose (Gy)		
0.5	23	88.5%
0.6	3	11.5%
Nombre de pulse		
100	3	11.5%
120	21	80.8%
140	2	7.7%
Dose totale (Gy)		
60	24	92.3%
70	2	7.7%

VOLUME TRAITÉ (CTV)

Le volume de CTV été de 56,95 cc (22.05-219.76).

La D90 a été retrouvée à 81,01Gy et la D100 à 51,02 Gy.

Le V150 médian était à 79,13% et le V200 à 55% en médiane.

De la même manière la dose médiane au point A a été de 68,26 Gy.

DOSES AUX ORGANES À RISQUE

Les doses sont détaillées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résumé des données dosimétriques de la série 60 Gy

Caractéristiques	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Pulse - Dose (Gy)	0.50	0.50	0.60	0.51	0.03
Nombre de pulse	120.00	100.00	140.00	119.23	8.91
Dose totale (Gy)	60.00	60.00	70.00	60.77	2.72
Dose totale au point A (Gy)	68.26	44.28	212.36	83.40	35.68
Volume CTV (cc)	56.95	23.43	246.50	65.74	45.84
CTV V85Gy (%)	86.38	48.37	97.35	83.95	10.03
CTV V60Gy (%)	99.40	78.18	100.00	97.79	4.37
CTV V50Gy (%)	100.01	90.39	100.06	99.38	1.91
CTV V150% (%)	79.13	44.76	94.41	79.14	11.07
CTV V200% (%)	55.03	29.96	79.00	55.85	13.13
CTV D90% (Gy)	81.01	50.26	112.06	80.13	11.98
CTV D100% (Gy)	51.02	32.71	59.81	49.19	7.92
Dose totale au point rectum (Gy)	49.52	30.04	75.34	49.98	12.43
Rectum D0.1cc (Gy)	63.39	23.18	90.96	62.38	17.76
Rectum D2cc (Gy)	48.66	18.48	63.56	46.93	12.00
Dose totale au point vessie (Gy)	44.84	16.82	73.08	45.42	15.78
Vessie D0.1cc (Gy)	72.87	32.21	96.06	74.00	13.93
Vessie D2cc (Gy)	58.69	23.71	71.83	56.41	10.52
Sigmoïde D0.1cc (Gy)	59.41	21.50	97.05	59.48	16.80
Sigmoïde D2cc (Gy)	45.88	17.47	72.88	45.01	13.30
Grêle D0.1cc (Gy)	63.44	18.84	92.42	58.76	22.31
Grêle D2cc (Gy)	46.04	14.39	67.90	44.15	17.56

Les contraintes aux OAR ont bien été respectées avec des D2cc vessie et rectum médianes respectivement de 58,7 et de 42,5 Gy. Cependant les doses minimales et maximales sont assez larges, avec une D2cc maximale de vessie de 71,8 Gy par exemple.

Les doses au point vessie sont à 44,8 Gy et pour le rectum à 49,5 Gy.

TOXICITÉS

Les toxicités ont été rapportées selon l'échelle de la CTCAE v4.0

TOXICITÉS AIGUËS

Ont été considérées comme toxicités aiguës les effets secondaires survenus jusqu'à six mois suivant le geste de curiethérapie.

Ont été rapportées les toxicités urinaire, digestive, vaginale et enfin chirurgicale.

Dans la série 50 Gy, une toxicité de grade supérieur ou égal à trois a été retrouvée.

Dans la série 60 Gy, plusieurs toxicités de grade 3 ou 4 ont été rapportées : on peut noter deux toxicités aiguës digestives à type de rectite de grade 3. Il y a également 3 toxicités de lymphœdème grade 3.

TOXICITÉ URINAIRE

Dans la série 50 Gy, la toxicité de 29 patientes a été recueillie à chaque consultation, une patiente ayant été perdue de vue.

Quatre patientes sur les 29 restantes, soit 13.8%, ont présenté une toxicité urinaire de grade inférieur à 3. On pouvait noter une cystite grade 1, une cystite grade 2 et deux incontinences grade 1.

Dans la série 60 Gy, 9 patientes (36%) ont présenté des toxicités aiguës urinaires également inférieures à un grade 3. Il s'agissait de trois cystites de grade 1 et une autre de grade 2, deux incontinences de grade 1 et une seconde grade 2, une dysurie grade 1 et une dysurie de grade 2. (Tableau 13)

Ce pourcentage bien que plus important dans cette deuxième série n'est pas revenu significativement différent ($p=0.06$)

Aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été retrouvée dans l'une ou l'autre série.

Tableau 13 : Toxicités urinaires aiguës des deux séries de patientes

Caractéristiques	50 Gy (N=30)		60 Gy (N=27)		p-value
Toxicité aiguë urinaire	4/29	13.8%	9/25	36.0%	0.06
Grade					
1	3	10.3%	6	24.0%	
2	1	3.4%	3	12.0%	
Type					
Cystite	2	6.9%	4	16.0%	
G1	1		3		
G2	1		1		
Incontinence	2	6.9%	3	12.0%	
G1	2		2		
G2	0		1		
Dysurie	0	0.0%	2	8.0%	
G1	0		1		
G2	0		1		

TOXICITÉ VAGINALE

Les toxicités vaginales sont assez faibles et quasiment équivalentes dans les deux séries de patientes ($p=1$) (tableau 14)

Tableau 14 : Toxicités vaginales aiguës des deux séries de patientes

Caractéristiques	50 Gy (N=30)		60 Gy (N=27)		p-value
Toxicité aiguë vaginale	3/29	10.3%	2/25	8.0%	1.00
Grade					
1	1	3.4%	2	8.0%	
2	2	6.9%	0	0.0%	
Type					
Vaginite	2	6.9%	1	4.0%	
G1	0		1		
G2	2		0		
Saignement G1	1	3.4%	0	0.0%	
Sécheresse vaginale G1	0	0.0%	1	4.0%	

Dans la série 50 Gy, 3 patientes (10,3%) sur les 29 ont présenté un saignement vaginal de grade 1 et deux une vaginite de grade 2 tandis que dans la série 60 Gy, 2 patientes (8%) ont présenté pour l'une une sécheresse vaginale de grade 1 et l'autre une vaginite de grade 1.

Ces toxicités aiguës ont pu être jugulées par des soins de support et n'ont pas perduré en effet tardif pour chacune de ces patientes.

TOXICITÉ DIGESTIVE

Peu de toxicités digestives ont été retrouvées dans la série 50 Gy. On peut noter tout de même une patiente ayant présenté des diarrhées grade 3 qui ont été résolutive par la suite avec traitement symptomatique. Une autre patiente a présenté une diarrhée grade 1 (tableau 15).

En revanche dans la série 60 Gy, deux rectites de grade 3 ont été relevées (8%).

Cependant aucune différence significative ne peut être conclue du fait des faibles effectifs des deux séries.

Tableau 15 : Toxicités rectales aiguës des deux séries de patientes

Caractéristiques	50 Gy (N=30)		60 Gy (N=27)		p-value
Toxicité aiguë digestive	2/29	6.9%	5/25	20.0%	0.23
Grade					
1	1	3.4%	1	4.0%	<G3 vs G3: p=0.59
2	0	0.0%	2	8.0%	
3	1	3.4%	2	8.0%	
Type					
Rectite	0	0.0%	4	16.0%	
G1	0		1		
G2	0		1		
G3	0		2		
Diarrhées	2	6.9%	1	4.0%	
G 1	1		0		
G2	0		1		
G3	1		0	0.0%	

TOXICITÉ CHIRURGICALE

Des lymphœdèmes ont été retrouvés dans nos deux séries de patientes.

Dans la série 50 Gy, deux patientes ont présenté un lymphœdème de grade 1 (tableau 16).

Dans la série 60 Gy, deux patientes ont également présenté un lymphœdème (grade 2) mais également deux patientes un lymphœdème de grade 3.

Une patiente de la série 60 Gy a présenté une éventration grade 2 en aigu avec majoration par la suite (grade 3) ayant entraîné une reprise chirurgicale par la suite (cf. toxicités tardives).

Tableau 16 : Toxicités chirurgicales aiguës des deux séries de patientes

Caractéristiques	50 Gy (N=30)		60 Gy (N=27)		p-value
Toxicité aiguë chirurgicale	2/29	6.9%	5/25	20.0%	0.23
Grade					
1	2	6.9%	0	0.0%	<G3 vs G3: p=0.21
2	0	0.0%	3	12.0%	
3	0	0.0%	2	8.0%	
Type					
Lymphœdème	2	6.9%	4	16.0%	
G1	2		0		
G2	0		2		
G3	0		2		
Eventration G2	0	0.0%	1	4.0%	

TOXICITÉS TARDIVES

Ont été considérées comme toxicités tardives tout événement se déroulant après les 6 mois suivant la curiethérapie avec les mêmes grades et dénominations.

Les taux de toxicités présentés dans le tableau 17 ci-dessous correspondent au nombre global de patientes ayant présenté au moins une toxicité tardive par rapport

au nombre de patientes pour lesquelles la toxicité a été évaluée au moins une fois au cours du suivi. Les grades correspondent au grade de toxicité maximal rencontré par les patientes au cours du suivi.

Tableau 17 : Toxicités tardives présentées par rapport au nombre de patientes pour lesquelles la toxicité a été évaluée au moins une fois au cours du suivi

Caractéristiques	50 Gy (N=30)		60 Gy (N=27)	
Toxicité tardive urinaire	4/26	15.4%	6/23	26.1%
Grade				
1	3	11.5%	1	4.3%
2	1	3.8%	4	17.4%
3	0	0.0%	1	4.3%
Toxicité tardive vaginale	9/26	34.6%	7/22	31.8%
Grade				
1	3	11.5%	3	13.6%
2	6	23.1%	2	9.1%
3	0	0.0%	2	9.1%
Toxicité tardive digestive	1/26	3.8%	4/23	17.4%
Grade				
1	1	3.8%	0	0.0%
2	0	0.0%	1	4.3%
3	0	0.0%	2	8.7%
4	0	0.0%	1	4.3%
Toxicité tardive chirurgicale	12/27	44.4%	5/23	21.7%
Grade				
1	7	25.9%	2	8.7%
2	5	18.5%	2	8.7%
3	0	0.0%	1	4.3%

Aucune patiente de la série 50 Gy n'a présenté de toxicité de grades 3 ou 4 depuis le suivi de ces dernières.

Dans la série 60 Gy, 5 toxicités de grade supérieur ou égal à 3 ont été relevées au moins une fois (une urinaire, une vaginale à 12 puis 18 mois, deux digestives dont une évoluant en grade 4 par la suite et une chirurgicale) soit 18,5%.

TOXICITÉ URINAIRE

De manière plus détaillée les différentes toxicités urinaires retrouvées se répartissent comme suivant dans le tableau 18 :

Tableau 18 : Toxicités tardives urinaires présentées à 6, 12, 18 et 24 mois

Caractéristiques	50 Gy (N=30)	60 Gy (N=27)
Toxicité urinaire à 6 mois	2/26	3/22
Grade		
1	1	1
2	1	1
3	0	1
Type		
Cystite G1	0	1
Incontinence	2	2
G1	1	0
G2	1	1
G3	0	1
Toxicité urinaire à 12 mois	3/16	1/21
Grade		
1	3	0
2	0	1
Type		
Cystite G1	1	0
Incontinence	2	1
G1	2	0
G2	0	1
Toxicité urinaire à 18mois	2/10	1/18
Grade		
1	2	0
2	0	1
Type		
Cystite	1	1
G1	1	0
G2	0	1
Incontinence G1	1	0
Toxicité urinaire à 24 mois	1/5	1/17
Grade		
1	1	0
2	0	1
Type		
Cystite	1	1
G1	1	0
G2	0	1

Une seule toxicité de grade 3 urinaire a été notée à 6 mois dans la série 60 Gy. Il s'agissait d'une incontinence qui a cédé avec réalisation de séances de kinésithérapie périnéale.

TOXICITÉ VAGINALE

Peu de toxicités vaginales ont été rapportées sur l'ensemble de ces deux séries (tableau 19).

Aucune toxicité de grade 3 n'a été retrouvée dans la série 50 Gy. En revanche dans la série 60 Gy a été notée une synéchie grade 3 à 12 et 18 mois chez la même patiente, régressant à un grade 2 à 24 mois (ayant été levée à l'examen clinique).

A la dose de 50 Gy, aucune synéchie importante n'a été rapportée.

Tableau 19 : Toxicités tardives vaginales présentées à 6,12, 18 et 24 mois

Caractéristiques	50 Gy (N=30)	60 Gy (N=27)
Toxicité vaginale à 6 mois	7/26	7/22
Grade		
1	2	3
2	5	4
Type		
Bouffées vaso-motrices G2	3	2
Vaginite	1	1
G1	0	1
G2	1	0
Saignement G1	0	1
Sécheresse vaginale	3	1
G1	2	1
G2	1	0
Synéchies G2	0	2
Toxicité vaginale à 12 mois	4/16	3/20
Grade		
1	3	1
2	1	0
3	0	2
Type		
Bouffées vaso-motrices G1	1	1
Vaginite G3	0	1
Saignement G1	1	0
Sécheresse vaginale	2	0
G1	1	0
G2	1	0
Synéchies G3	0	1

(Tableau 19 suite)

Caractéristiques	50 Gy (N=30)	60 Gy (N=27)
Toxicité vaginale à 18 mois	2/10	1/18
Grade		
1	1	0
2	1	0
3	0	1
Type		
Vaginite G1	1	0
Sécheresse vaginale G2	1	0
Synéchies G3	0	1
Toxicité vaginale à 24 mois	1/5	1/17
Grade		
1	1	0
2	0	1
Type		
Vaginite G1	1	0
Synéchies G2	0	1

TOXICITÉ DIGESTIVE

L'ensemble des toxicités digestives tardives est colligé dans le tableau 20.

Une patiente de la série 60 Gy a présenté à 12 mois une rectite de grade 4 ayant nécessité une dérivation par colostomie puis iléostomie. Cette patiente présentait à six mois l'une des deux rectites grade 3 répertoriées. L'autre patiente a présenté une rectite de grade 3 à 6 et 12 mois avec nécessité de traitement par plasma Argon qui a permis une bonne régression des symptômes. Ces deux patientes sont les mêmes que celles pour lesquelles les deux rectites de grade 3 sont notées en aigu dans la série 60 Gy.

Tableau 20 : Toxicités tardives digestives présentées à 6,12, 18 et 24 mois

Caractéristiques	50 Gy (N=30)	60 Gy (N=27)
Toxicité digestive à 6 mois	0/26	4/23
Grade		
1	0	1
2	0	1
3	0	2
Type		
Rectite	0	4
G1	0	1
G2	0	1
G3	0	2
Toxicité digestive à 12 mois	1/16	2/20
Grade		
1	1	0
3	0	1
4	0	1
Type		
Rectite	0	2
G3	0	1
G4	0	1
Diarrhées G1	1	0
Toxicité digestive à 18 mois	0/10	2/18
Grade		
2	0	1
4	0	1
Type		
Rectite	0	2
G2	0	1
G4	0	1
Toxicité digestive à 24 mois	0/5	2/17
Grade		
1	0	1
4	0	1
Type		
Rectite	0	2
G1	0	1
G4	0	1

TOXICITÉ CHIRURGICALE

Les toxicités chirurgicales tardives ont été très modérées (tableau 21). Une seule toxicité grade 3 (éventration) a été rapportée pour une patiente de la série 60 Gy. Une reprise chirurgicale à 6 mois a été nécessaire mais a permis une régression complète de la symptomatologie.

Toutes les toxicités sont inférieures au grade 3. Elles sont cependant plus nombreuses dans la série 50 Gy que dans la série 60 Gy sans que la différence soit significative.

Tableau 21 : Toxicités tardives chirurgicales présentées à 6,12, 18 et 24 mois

Caractéristiques	50 Gy (N=30)	60 Gy (N=27)
Toxicité chirurgicale à 6 mois	10/27	5/23
Grade		
1	6	2
2	4	2
3	0	1
Type		
Lymphoedeme	4	3
G1	2	2
G2	2	1
Prolapsus	1	1
G1	1	0
G2	0	1
Défaut cicatrisation	5	0
G1	3	0
G2	2	0
Eventration G3	0	1
Toxicité chirurgicale à 12 mois	6/16	0/20
Grade		
1	4	0
2	2	0
Type		
Lymphoedeme	5	0
G1	3	0
G2	2	0
Défaut cicatrisation G1	1	0
Toxicité chirurgicale à 18 mois	2/10	0/18
Grade		
1	2	0
Type		
Lymphoedeme G1	1	0
Défaut cicatrisation G1	1	0
Toxicité chirurgicale à 24 mois	1/5	0/17
Lymphoedeme G1	1	0

TOXICITÉS CUMULÉES

Les incidences cumulées de toxicité tardive au cours du temps (à 6 mois, 12 mois, 18 mois) ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier inverse qui permet de prendre en compte le délai de survenue de toxicité tardive ainsi que le temps de suivi des patientes et sont présentées dans le tableau 22.

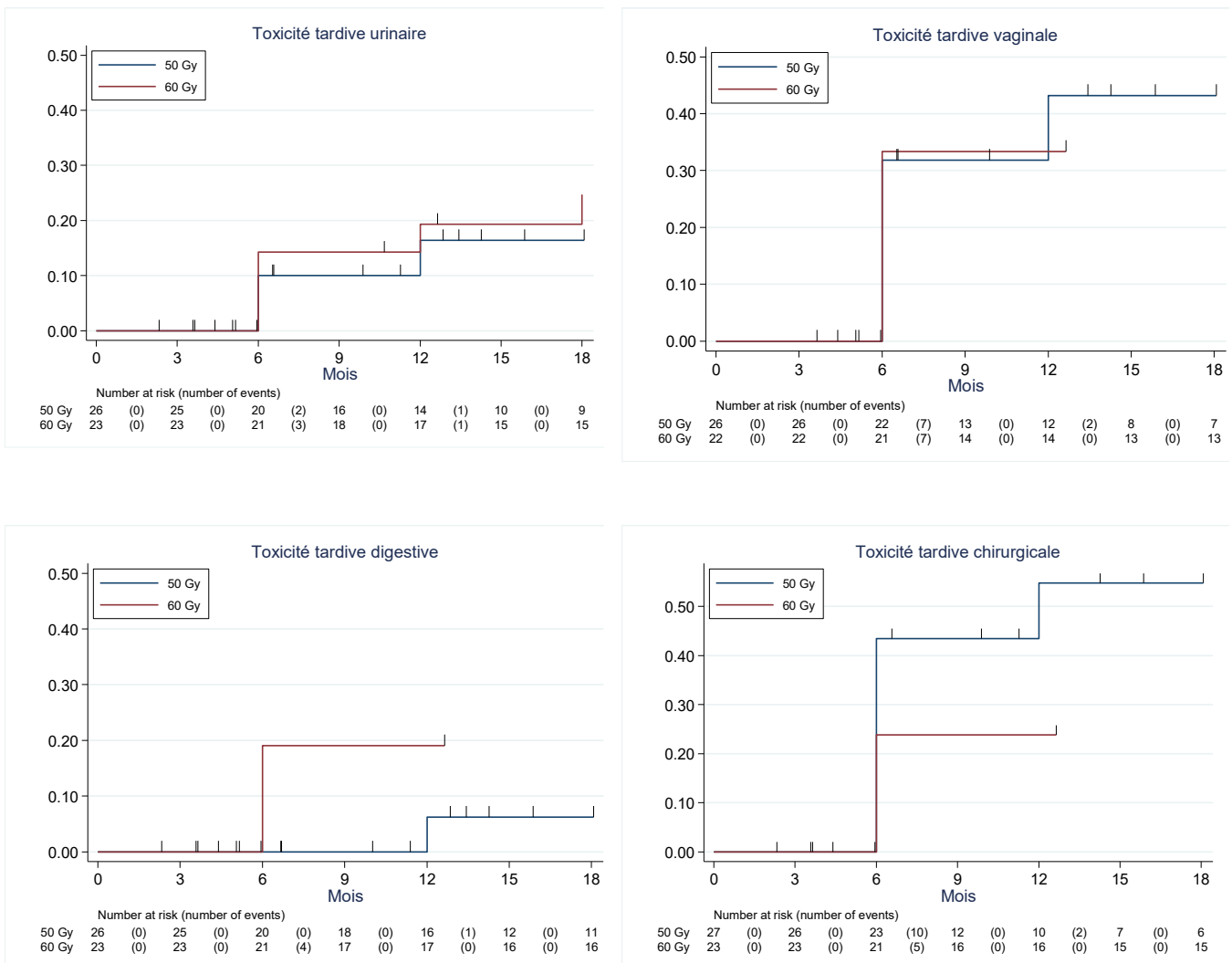
Le suivi médian des patients étant de 13 mois dans la série 50 Gy, l'incidence cumulée de toxicité à 24 mois n'est pas présentée (recul insuffisant).

Tableau 22 : Incidences cumulées des toxicités tardives à 6, 12 et 18 mois

Caractéristiques	50 Gy (N=30)		60 Gy (N=27)		p-value	HR (IC 95%) (référence=50 Gy)	
Toxicité tardive urinaire	0.90						1.00 (0.89-1.15)
Incidence cumulée (IC 95%)							
à 6 mois	10.0%	(2.6-34.4)	14.3%	(4.8-38.0)			
à 12 mois	16.4%	(5.5-43.2)	19.3%	(7.7-43.7)			
à 18 mois	16.4%	(5.5-43.2)	24.7%	(11.1-49.7)			
Grades ≥3 à 12 mois	0%		4.8%	(0.1-29.3)	0.33		
Toxicité tardive vaginale	0.59						0.98 (0.88-1.08)
Incidence cumulée (IC 95%)							
à 6 mois	31.8%	(16.6-55.4)	33.3%	(17.5-57.5)			
à 12 mois	43.2%	(25.0-67.1)	33.3%	(17.5-57.5)			
à 18 mois	43.2%	(25.0-67.1)	33.3%	(17.5-57.5)			
Grades ≥3 à 12 mois	0%		10.0%	(2.6-34.4)	0.20		
Toxicité tardive digestive	0.19						1.14 (0.92-1.42)
Incidence cumulée (IC 95%)							
à 6 mois	0%		19.1%	(7.6-43.1)			
à 12 mois	6.3%	(0.9-36.8)	19.1%	(7.6-43.1)			
à 18 mois	6.3%	(0.9-36.8)	19.1%	(7.6-43.1)			
Grades ≥3 à 12 mois	0%		14.6%	(4.9-38.7)	0.10		
Toxicité tardive chirurgicale	0.09						0.92 (0.83-1.02)
Incidence cumulée (IC 95%)							
à 6 mois	43.5%	(26.2-65.7)	23.8%	(10.7-48.1)			
à 12 mois	54.8%	(35.4-76.4)	23.8%	(10.7-48.1)			
à 18 mois	54.8%	(35.4-76.4)	23.8%	(10.7-48.1)			
Grades ≥3 à 12 mois	0%		4.8%	(0.1-29.3)	0.33		

Aucune toxicité tardive ne diffère pas significativement entre les 2 séries. Aucune toxicité grade 3 n'est présente dans la série 50 Gy. Dans la série 60 Gy, on arrive à 14.6% de toxicité digestive cumulée à 12 mois de grade supérieur ou égal à 3, chiffre le plus important toutes toxicités confondues (figure 7).

Figure 7 : Représentation graphique des toxicités cumulées urinaire, vaginale, digestive et chirurgicale au cours du temps jusque 18 mois



QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ DE VIE

Des questionnaires de qualité de vie ont été donnés aux patientes ayant reçu la dose de 50 Gy pour avoir de manière plus précise leur ressenti sur ce geste.

67% d'entre elles (20 patientes) ont répondu aux questionnaires QLQ-C30 et CX24 de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

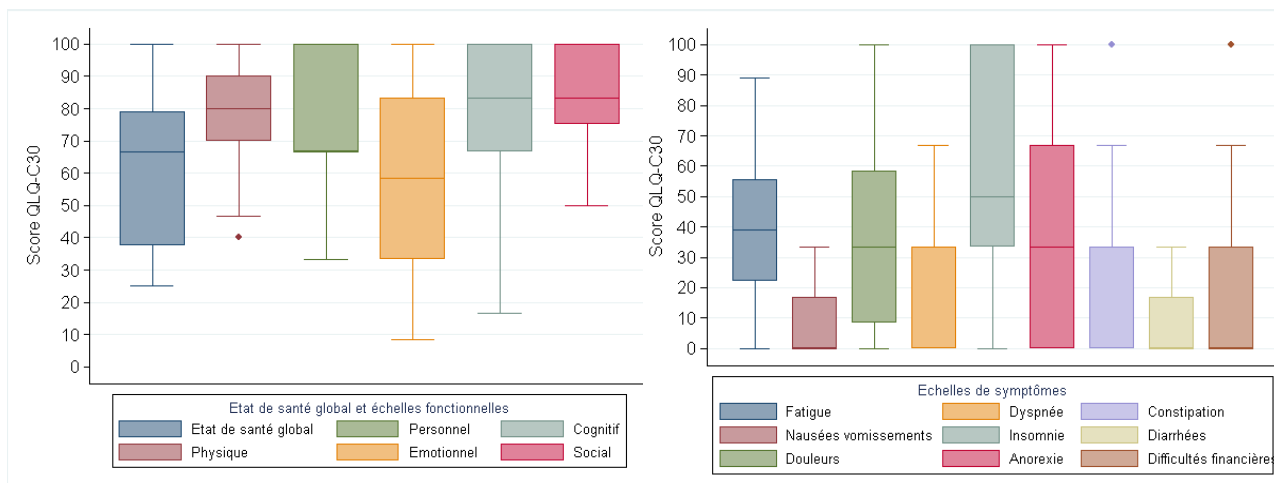
Le délai médian entre le traitement et le questionnaire était de 26 mois (14 à 48 mois)

QLQ-C30

L'échelle QLQ-C30 essaie d'évaluer l'état de santé global des patientes ainsi que les principaux symptômes que ces dernières peuvent présenter. Les scores moyens et médians des différentes échelles du QLQ-C30 ont été calculés et sont présentés sur la figure 8 ci-dessous.

Les scores moyens des échelles fonctionnelles et de l'état de santé global sont plutôt élevés ce qui indique un bon état fonctionnel. Le score le moins bon concerne le fonctionnement émotionnel.

Les scores moyens des échelles de symptômes sont globalement peu élevés ce qui indique un niveau de symptomatologie plutôt bas, notamment pour les nausées-vomissements et diarrhées. On note uniquement un plus haut niveau de symptômes pour l'insomnie.



Ligne centrale: médiane (50% des valeurs sont contenues en-dessous et 50% au-dessus de cette limite)
 Bords de la boîte: 1er et 3^{ème} quartiles (50% des valeurs sont contenues entre le 1^{er} et 3^{ème} quartile, 25% sont en-dessous du 1^{er} quartile et 25% au-dessus du 3^{ème} quartile)
 Lignes adjacentes: valeurs adjacentes aux 1er et 3ème quartiles
 Points: valeurs sortant de cet intervalle

Figure 8 : Etat de santé global, échelles fonctionnelles et de symptômes de la série 50 Gy

QLQ CX24

Pour les sept premières échelles, un score élevé indique un niveau élevé de symptomatologie (un score bas est donc meilleur).

Pour les échelles activité sexuelle et plaisir sexuel, un score élevé indique un meilleur fonctionnement (tableau 23, figure 9).

Tableau 23 : Echelles de score QLQ-CX24 de l'EORTC

EORTC QLQ-CX24 scores	N	Median	Min	Max	Mean	Sd
Symptômes	20	13.6	3.0	50.0	16.7	12.5
Image du corps	19	33.3	0.0	100.0	41.5	32.5
Fonction sexuelle vaginale	9	44.4	0.0	100.0	50.6	31.0
lymphœdème	18	0.0	0.0	100.0	27.8	34.8
Neuropathie périphérique	20	0.0	0.0	100.0	25.0	34.0
Symptômes ménopausiques	20	66.7	0.0	100.0	53.3	39.6
Préoccupation sexuelle	17	66.7	0.0	100.0	58.8	41.7
Activité sexuelle	20	0.0	0.0	66.7	21.7	27.1
Plaisir sexuel	8	50.0	0.0	100.0	54.2	35.4

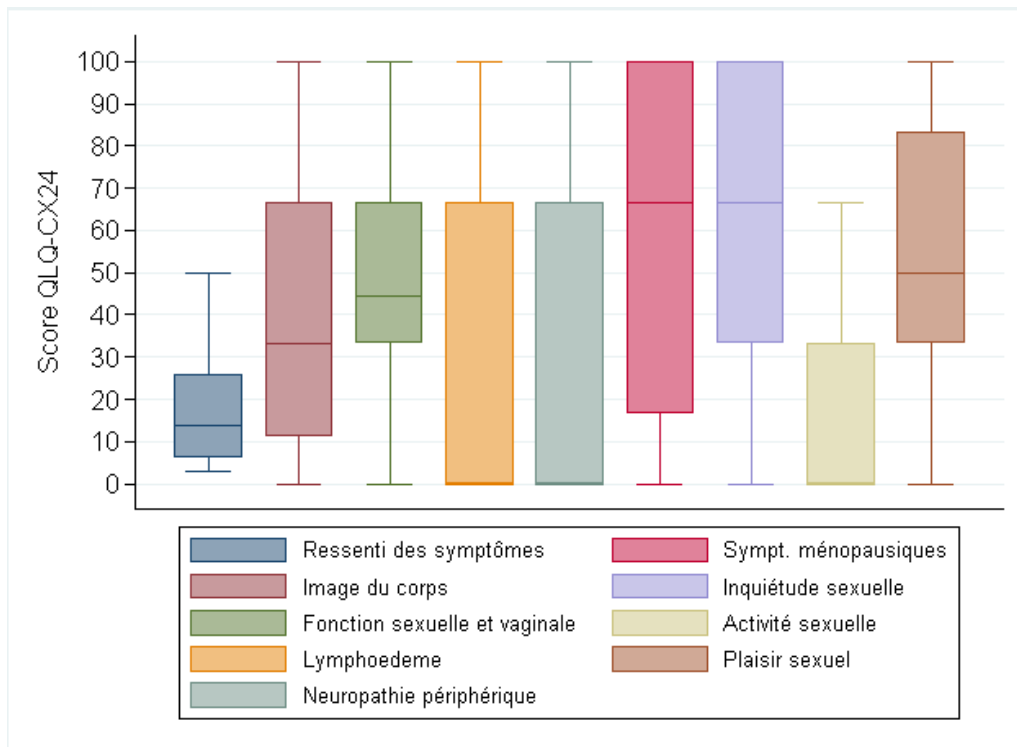


Figure 9 : représentation graphique des scores QLQ CX24

Les cinq premières échelles que sont l'image corporelle, la fonction sexuelle et vaginale, les symptômes physiques généraux, le lymphoedème et la neuropathie périphérique sont assez bas indiquant une faible symptomatologie (score bas). Il en est de même de l'activité sexuelle des patientes en général après ce traitement.

Cependant des scores bien plus élevés concernant les signes ménopausiques, la préoccupation sexuelle et le plaisir sexuel indiquent une moindre satisfaction des patientes.

DISCUSSION

LIMITES DE L'ÉTUDE

Cette étude, bien que rétrospective et monocentrique, est la première à comparer deux doses différentes de curiethérapie dans la prise en charge de ces cancers du col de l'utérus de stade limité.

Plusieurs études ont été publiées rapportant une association de traitement par curiethérapie préopératoire suivie de chirurgie. Les premières comparant la survie globale et le taux de contrôle local concluaient que le traitement par chirurgie seule ou par association de curiethérapie et chirurgie permettait des résultats comparables avec une diminution des complications secondaires dans le bras d'association de traitement (19,20,24,27,28).

Nous ne pouvons pas avec notre cohorte étudier la survie compte tenu du faible recul actuellement. Une réactualisation des données sera nécessaire pour cela. Cependant, au vu des nombreux résultats convergents des précédentes séries nous pouvons espérer ces mêmes taux de contrôle de la maladie, ce d'autant que dans notre série de patientes aucune ne présentait de positivité au niveau ganglionnaire.

Nous nous sommes donc centrés pour cette étude sur les taux de stérilisation chirurgicale et les taux de complications en fonction de la dose.

ANALYSE DES RÉSULTATS

COMPARAISON DES TAUX DE STÉRILISATION

Le taux de stérilisation tumorale ne diffère pas entre les 2 séries (respectivement 76% et 70% pour les séries 50 et 60 Gy).

En reprenant en détail chacune des patientes n'ayant pas eu de stérilisation chirurgicale complète après la curiethérapie il semble que certains facteurs influent même si aucune significativité n'a été retrouvée (Tableau 24).

Tableau 24 : Détails des résidus tumoraux et caractéristiques de chacune des patientes

	N	Stade FIGO	Taille (mm)	Anapath biopsie	Anapath résid	Taille résid.(mm)	Embols	Marges envahies	Vol CTV (cc)	Dose totale (Gy)	D90 (Gy)	D100 (Gy)	TRAK	Dose au point A(Gy)
Série 50 Gy	1	IIB	35	CE	CE	20	Non	Non	44.6	49.8	37.4	24.2	3.22	51.5
	2	IB1 clinique/ IIB IRM	32	CE	ADS	11	Non	Non	47.5	49.8	58.2	38.9	3.13	45.4
	3	IB1	36	ADK	ADK	13	Oui	Non	94.6	41.5	61.3	40	5.3	51.6
	4	IB1	25	CE	ADS	15	Oui	Non	76.3	49.8	64.7	47.04	4.8	65
	5	IB1	35	ADK	ADK	7	Non	Non	84.6	50.4	56.9	34	4.1	55.4
	6	IB1	30	ADK	ADK	24	Oui	Non	46.2	50.4	56.4	40.9	2.5	40.8
	7	IIB clinique/ IB1 IRM	28	CE	CE	2	Non	Non	43.6	45	48.6	27.9	3.4	33.1
Série 60 Gy	1	IIB	30	CE	ADS	5	Non	Non	68.2	60	65.8	32.7	5.18	92.8
	2	IB1	23	CE	CE	4	Non	Oui	31.7	60	68.8	41.8	2.97	64.1
	3	IB1	23	ADS	ADS	18	Oui	Non	71.4	60	80.2	47.2	5.75	85
	4	IB1	23	CE	CE	8	Non	Non	46.6	70	90	55	3.822	109
	5	IB1	29	ADK	ADK	2	Non	Non	25.6	60	92.4	59.8	3.88	52.8
	6	IB1	40	CE	CE	2	Non	Non	74.8	60	82.9	40	7.2	113
	7	IB1	40	ADK	ADK	<1	Non	Non	77.5	60	70	50.9	5.38	64.7
	8	IB1	24	ADK	ADK	4	Non	Non	59.7	60	50.2	35.5	2.7	54.6

TYPE HISTOLOGIQUE

Carcinomes épidermoïdes

Sur la population totale (50 et 60 Gy confondus), le taux de stérilisation chirurgicale est significativement plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes ($p=0.037$). On ne retrouve pas de significativité sur les 2 séries considérées séparément du fait du nombre trop insuffisant de patientes dans chaque bras pour faire une analyse séparée.

A contrario le pourcentage de stérilisation des adénocarcinomes ou des carcinomes adénoquameux est beaucoup plus faible.

L'histologie non épidermoïde semble donc confirmer être un facteur péjoratif de stérilisation chirurgicale comme déjà décrit par d'autres auteurs (46).

Adénocarcinomes

Pour rappel, (tableaux 7 et 8) 40 à 50% seulement des histologies initiales d'adénocarcinomes ont été stérilisées. Nous avons retrouvé un taux de 40% dans la série 50 Gy et 50% dans la série 60 Gy. Il semblerait donc licite pour les tumeurs adénocarcinomateuses de ne pas diminuer la dose lors de ce type histologique pour avoir le plus de chance de stériliser les tumeurs. Certes, le nombre de stérilisation dans ce cas n'est pas significativement différent mais on peut tout de même noter qu'avec une dose médiane de 60 Gy les résidus de ces tumeurs adénocarcinomateuses étaient minimes et surtout aucune avec emboles tumorales (que l'on sait être un facteur de mauvais pronostic) alors que deux résidus d'adénocarcinomes sur les 3 dans la série 50 Gy présentaient des emboles.

Tumeurs adénosquameuses

Le cas des tumeurs adénosquameuses est un peu plus délicat. Dans la série 60 Gy sur deux biopsies retrouvant une tumeur adénosquameuse, une tumeur sur les deux a été stérilisée. Mais il n'est pas rare de voir à l'anatomopathologie définitive une tumeur adénosquameuse alors que la biopsie ne retrouvait qu'un seul des deux contingents. Si celui-ci indique du carcinome épidermoïde, nous pourrions alors, et peut-être à tort, dire qu'une dose plus faible pourrait suffire.

Dans notre série 50 Gy, nous avons retrouvé deux biopsies initiales retrouvant du carcinome épidermoïde alors que l'examen anatomopathologique de la pièce chirurgicale retrouvait finalement une tumeur mixte sur le résidu. En revanche, une biopsie de carcinome adénosquameux a tout de même été stérilisée avec 50 Gy.

STADE FIGO

Cette stratégie thérapeutique est proposée pour des stades limités. Un stade limité est défini par des lésions de moins de 4 cm, sans atteinte paramétriale et avec une extension à moins du tiers supérieur du vagin (stades IA, IB1, IIA de la classification Figo)(47). Mais des tumeurs avec une atteinte d'un paramètre proximal minime peuvent également être considérées comme limitées (stade IIB de la classification de FIGO).

Dans notre série 50 Gy, 26 patientes sur les 30 présentaient un carcinome de stade IB1. Sur les quatre autres patientes avec un stade FIGO différent on retrouvait deux tumeurs IB1 clinique mais considérées comme IIB radiologique (infiltration paramétriale retrouvée sur l'IRM), une tumeur de stade IIB clinique mais sans

infiltration paramétriale confirmée à l'IRM (IB1 radiologique) et un carcinome de stade IIB clinique et radiologique (par un paramètre proximal) mais de diamètre de 35 mm. Sur ces 4 patientes, 3 ont présenté un résidu tumoral laissant suggérer que l'efficacité de ce traitement est plus importante si la tumeur est de stade IB1, clinique et radiologique. Le taux de stérilisation est significativement plus élevé chez les stades IB1 que les autres stades dans notre série 50 Gy ($p = 0.034$)

Les indications pourraient donc, et ce d'autant plus si la dose est diminuée, être limitées aux tumeurs sans infiltration vaginale ou paramétriale même proximale.

TAILLE TUMORALE INITIALE

Dans notre série 50 Gy toutes les tumeurs de plus de 30 mm ont présenté un résidu tumoral. Il semblerait donc qu'au delà de cette taille, une dose plus importante se justifierait. Cependant, dans cette même série tous les résidus existant avaient des marges saines.

La diminution de la dose d'une dizaine de Grays ne semble donc pas jouer sur l'efficacité de la radiothérapie dans cette stratégie thérapeutique pour des tumeurs de stades limités de cancer du col de l'utérus de moins de 30 mm.

DELAI ENTRE LA CURIETHÉRAPIE ET LA CHIRURGIE

Nous retrouvons une différence significative en faveur d'un délai plus long comme favorable à un meilleur taux de stérilisation dans la population globale de notre étude (50 et 60 Gy). Nous avons retrouvé un délai médian de 60 jours chez les patientes

pour lesquelles une stérilisation chirurgicale a été retrouvée contre 53 jours pour les patientes avec un résidu tumoral ($p = 0.029$).

Un délai un peu plus long serait donc favorable aux effets tardifs radiobiologiques. Ceci conforterait les résultats de précédentes études où le délai entre les deux traitements était de moins de 4 semaines et chez qui des moins bons taux de stérilisation étaient retrouvés (40,48).

DONNÉES DOSIMÉTRIQUES DU CTV

Les volumes médians des deux séries sont comparables et non significativement différents mais les volumes de couverture du CTV diffèrent entre les deux séries.

Le tableau 25 rassemble toutes les données concernant la couverture dosimétrique du CTV.

Ainsi pour une dose prescrite de 50 Gy la D90 est à 57,97 Gy soit un peu plus élevée que la dose de prescription (et la D100 à 37,05 Gy montrant une décroissance importante sur les dix premiers pourcentages de volume). En revanche dans la série 60 Gy pour une dose prescrite de 60 Gy la D90 est bien supérieure à l'isodose de prescription avec une médiane de 81 Gy. La D100 est aussi plus élevée avec une couverture de 51,02 Gy en médiane. Il semble que dans la série 60 Gy la couverture du CTV à la dose de prescription ait toujours été recherchée quitte à avoir de plus fortes doses aux OAR. En revanche dans la série 50 Gy, l'isodose de prescription ne

couvre pas forcément tout le volume du CTV (bien que recherché) afin de ne pas atteindre des doses trop importantes aux OAR. Ceci s'entend d'autant plus dans une stratégie où une chirurgie ultérieure est programmée.

Aucun élément particulier ne ressort donc comme significatif pour expliquer les raisons de stérilisation chirurgicale ou non. On peut noter que dans la série 50 Gy, une moins grande variation dans la taille du CTV avec une taille maximale moins importante peut sembler plus en adéquation avec le traitement. En effet, les tailles tumorales ne mesurent pas plus de 4 cm de plus grand axe. Il semble donc peu cohérent de retrouver des volumes de CTV de l'ordre de 100 à 200cc. Ceci a été noté à quelques reprises dans la série 60 Gy. Il s'agissait dans ces cas précis de cols utérins de plus grand diamètre avec une marge importante prise sans pour autant être hors des contraintes de dose pour les OAR chez des patientes obèses ou en surpoids.

Tableau 25 : Données dosimétriques du volume tumoral des deux séries

Caractéristiques	Série 50 Gy					Série 60 Gy				
	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Pulse - Dose (Gy)	0.60	0.40	0.60	0.57	0.05	0.50	0.50	0.60	0.51	0.03
Nombre de pulse	83.00	75.00	115.00	87.33	8.84	120.00	100.00	140.00	119.23	8.91
Dose totale (Gy)	49.80	41.50	50.40	49.34	1.88	60.00	60.00	70.00	60.77	2.72
Dose totale au point A (Gy)	46.78	27.10	72.31	49.93	12.56	68.26	44.28	212.36	83.40	35.68
Volume CTV (cc)	65.30	21.70	94.60	63.23	17.90	56.95	23.43	246.50	65.74	45.84
TRAK	3,68	1,87	5,30	3,64	0,87	4,42	2,71	11,87	4,90	1,87
CTV V85Gy (%)	58.55	20.14	90.42	59.34	13.94	86.38	48.37	97.35	83.95	10.03
CTV V60Gy (%)	88.05	38.06	99.39	85.68	12.39	99.40	78.18	100.00	97.79	4.37
CTV V50Gy (%)	96.24	50.96	100.08	93.76	9.63	100.01	90.39	100.06	99.38	1.91
CTV V150% (%)	69.53	25.35	95.89	70.03	13.48	79.13	44.76	94.41	79.14	11.07
CTV V200% (%)	45.72	15.35	76.63	47.32	12.00	55.03	29.96	79.00	55.85	13.13
CTV D90% (Gy)	57.97	25.20	85.53	57.67	10.62	81.01	50.26	112.06	80.13	11.98
CTV D100% (Gy)	37.05	12.12	53.50	37.04	8.70	51.02	32.71	59.81	49.19	7.92

COMPARAISON DES TOXICITÉS ENTRE LES DEUX SÉRIES

TOXICITÉS AIGUËS

La recherche de facteurs associés à la toxicité a été réalisée séparément pour chacune des deux séries. En effet, une analyse dans la recherche de facteurs associés à la toxicité impliquerait une analyse multivariée qui est impossible dans le cas présent étant donné la faible toxicité.

En raison du très faible nombre d'une part et du faible grade d'autre part, aucune corrélation n'a été retrouvée pour les toxicités vaginales et chirurgicales.

Toxicité Urinaire

Dans la série 50 Gy, aucun facteur n'a été retrouvé comme favorisant ces toxicités. En revanche dans la série 60 Gy, certains éléments sont ressortis comme favorisant la toxicité urinaire aiguë (tableau 26) : l'âge plus avancé (médiane 55 ans vs 40 ans, $p=0.025$) ainsi que la D0,1cc à la vessie médiane 82 Gy vs 69 Gy, $p=0.028$).

Tableau 26 : Différences significatives dans les toxicités aiguës urinaires

Caractéristiques Série 60 Gy	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	p-value
Age (années)							
Tox aiguë urinaire : Non	16	40.50	24	62	42.69	10.81	p=0.025
Tox aiguë urinaire : Oui	9	55	37	59	52.11	6.72	
Vessie D0.1cc (Gy)							
Tox aiguë urinaire : Non	16	69.09	32.21	92.33	68.33	13.40	p=0.028
Tox aiguë urinaire : Oui	8	81.85	66.73	96.06	81.62	10.08	

Toxicité digestive

La dose totale au point A est revenue comme significativement plus élevée chez les patientes présentant une toxicité aiguë digestive (médiane 111 Gy vs 64 Gy, $p=0.006$) (tableau 27).

La dose totale au point rectum est significativement plus élevée chez les patients présentant une toxicité aiguë digestive (médiane 61 Gy vs 47 Gy, p=0.047). Elle reste cependant à une dose raisonnable toujours inférieure à 70 Gy, dose maximale tolérée en un point au rectum.

Tableau 27 : Différences significatives dans les toxicités aiguës digestives

Caractéristiques Série 60 Gy	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	p-value
Délai curie - chirurgie (j)							
Tox aiguë digestive : Non	20	57	41	70	55.30	7.96	p=0.041
Tox aiguë digestive : Oui	5	66	51	92	67.20	15.25	
Dose totale au point A (Gy)							
Tox aiguë digestive : Non	19	64.08	49.99	212.36	77.46	37.47	p=0.006
Tox aiguë digestive : Oui	5	111.02	109.17	119.65	112.55	4.11	
Dose totale au point rectum (Gy)							
Tox aiguë digestive : Non	19	46.88	30.04	75.34	48.49	12.20	p=0.047
Tox aiguë digestive : Oui	5	61.36	49.48	69.49	60.54	7.43	

Toxicité chirurgicale

Un TRAK significativement plus élevé a été retrouvé chez les patientes présentant une toxicité aiguë (p=0,043) avec une médiane à 4,42 pour les patientes n'ayant pas présenté de toxicité contre 6,10 en médiane pour les 5 patientes en ayant présenté (tableau 28). On sait que, plus le TRAK est élevé, plus le risque de complications est important, se confirmant ici au niveau chirurgical (49).

Tableau 28 : TRAK de la série 60 Gy en fonction de la toxicité aiguë chirurgicale

TRAK Série 60 Gy	N	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	p-value
Tox aiguë chir : Non	19	4.42	2.70	7.10	4.53	1.20	p=0.043
Tox aiguë chir : Oui	5	6.10	4.02	11.87	6.78	3.10	

TOXICITÉS TARDIVES

Aucun élément n'est ressorti comme significativement différent entre nos deux cohortes malgré le plus fort nombre de complications de grade égal ou supérieur à trois dans la série 60 Gy. Le trop faible recul actuel pour la série 50 Gy en est la raison la plus probable.

DOSES AUX OAR

Bien évidemment la diminution de la dose totale amène à une diminution de la dose reçue par les organes à risque.

Les D0.1cc et D2cc de chaque OAR (tableau 29) diffèrent également du fait de la différence de prescription. Mais les doses du point vessie de ces deux séries ne sont que très peu différentes. Ceci peut s'expliquer en partie du fait de la promiscuité de la vessie avec le col utérin.

Tableau 29 : Comparaison des doses aux OAR dans les deux séries de patientes

Caractéristiques	Série 50 Gy					Série 60 Gy				
	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max	Moyenne	Ecart-type
Dose totale au point rectum (Gy)	35.45	10.70	71.75	39.09	12.82	49.52	30.04	75.34	49.98	12.43
Rectum D0.1cc (Gy)	43.92	28.35	57.75	43.60	7.51	63.39	23.18	90.96	62.38	17.76
Rectum D2cc (Gy)	33.01	21.52	50.37	33.34	6.36	48.66	18.48	63.56	46.93	12.00
Dose totale au point vessie (Gy)	42.52	6.31	77.46	42.23	15.24	44.84	16.82	73.08	45.42	15.78
Vessie D0.1cc (Gy)	52.83	13.55	66.74	51.06	12.19	72.87	32.21	96.06	74.00	13.93
Vessie D2cc (Gy)	42.54	10.68	55.52	40.03	10.33	58.69	23.71	71.83	56.41	10.52
Sigmoïde D0.1cc (Gy)	39.46	20.08	63.70	39.96	11.06	59.41	21.50	97.05	59.48	16.80
Sigmoïde D2cc (Gy)	30.86	13.41	50.87	30.20	9.00	45.88	17.47	72.88	45.01	13.30
Grêle D0.1cc (Gy)	39.93	10.15	78.44	41.54	16.64	63.44	18.84	92.42	58.76	22.31
Grêle D2cc (Gy)	31.61	7.89	61.53	33.40	13.26	46.04	14.39	67.90	44.15	17.56

En revanche les D0.1 et D2cc à la vessie entre les deux séries sont différentes, semblant refléter plus précisément la modification de la dose totale. Ceci conforte le fait des recommandations du GYN-GEC ESTRO de rapporter la D0.1 et surtout la D2cc plutôt que les doses ICRU (45).

Concernant les doses rectales, elles diffèrent dans les deux séries, restant pourtant en deçà des 70/75 Gy de dose maximale. Cependant chez des patientes pour lesquelles le traitement sera clôturé par une chirurgie, l'enjeu est certes la stérilisation mais également la limitation voire l'évitement de toute complication et il est parfois préférable de découvrir un peu le volume tumoral afin de limiter la dose aux OAR au vu des plus importantes complications digestives de la série 60 Gy.

ECHELLES DE QUALITÉ DE VIE

Peu d'études ont étudié ces facteurs de la qualité de vie des patientes au quotidien.

Ces éléments semblent d'autant plus importants que les taux de survie globale sont excellents et que l'âge médian de ces patientes est jeune.

Nous n'avons pu, du fait du caractère rétrospectif de la série 60 Gy, avoir de données chez ces patientes. Mais pour la série 50 Gy, 67% ont répondu à leur questionnaire. Il en ressort que le traitement est dans sa globalité bien supporté mais que leur activité sexuelle bien que relativement conservée ne leur apporte pas une bonne satisfaction.

Plusieurs études s'intéressent à la qualité de vie et à l'activité sexuelle de ces femmes après traitement.

Frumovitz et coll. en 2005 retrouvaient pour des patientes ayant été traitées soit par radiothérapie soit par chirurgie seule pour un cancer du col de l'utérus de moins de 6 cm à cinq ans de leur traitement, une moins bonne activité sexuelle chez celles ayant eu de la radiothérapie seule (50). Greimel et coll. en 2009 et avec les échelles d'évaluation de l'EORTC retrouvaient également que les patientes ayant eu des radiations ionisantes avaient une moins bonne qualité de vie après traitement comparée à une chirurgie ou une chimiothérapie. Leur activité sexuelle était moins importante mais le plaisir sexuel identique aux autres traitements (51).

Une revue publiée en 2006 par Vistad et coll. traitant de la qualité de vie après cancer du col de l'utérus confirme ces mêmes résultats (52).

Nous retrouvons des réponses similaires dans notre cohorte. Les patientes ne semblent pas toutes reprendre une activité sexuelle mais pour celles en ayant une, le plaisir semble relativement conservé.

Il semble donc très important pour ces jeunes patientes avec une longue espérance de vie de leur permettre une qualité de vie la plus similaire aux patientes n'ayant eu aucune maladie. La diminution de la dose de radiothérapie peut donc être un enjeu au vu de ces résultats où toutes les patientes ayant reçu une irradiation avaient une moins bonne qualité de vie.

Plusieurs séries historiques rapportent des comparaisons entre curiethérapie préopératoire et chirurgie seule.

DÉLAI ENTRE LA CURIETHÉRAPIE ET LA CHIRURGIE

Le tableau 30 rassemble les principales études ayant rapporté le taux de stérilisation chirurgicale, la dose totale de curiethérapie et le délai entre les deux traitements avec la survie globale. Les taux résiduels tumoraux oscillent entre 8 et 77,4%. Mundt et coll. retrouvent un chiffre assez faible de stérilisation chirurgicale avec 77,4% de résidus à l'issue de la curiethérapie (40). Ce chiffre est particulièrement élevé par rapport à toutes les autres études. Mais on retrouve un délai entre la curiethérapie et la chirurgie de seulement 2 à 4 semaines. De la même manière, Stallworthy et coll. avec un délai de trois semaines entre les deux traitements, retrouvaient 43% de résidus tumoraux (48). Dans cette étude, on peut noter de surcroît que la dose de curiethérapie n'était que de 30 Gy. Il semble donc qu'un délai suffisant entre les deux traitements permette une meilleure stérilisation.

Tableau 30 : Séries historiques associant curiethérapies préopératoires et chirurgie, données de stérilisation chirurgicale et de survie

	Bonar (19)	Churches (53)	Rampone (54)	Stallworthy (48)	Marziale (55)	Calais (56)	Ngo (46)	Mundt (40)	Resbeut (31)	Haie-Meder (57)	Gerdin (39)	Timmer (26)
N	96	732	537	244	104	115	257	43	192	39	167	119
Résidus tumoraux (%)	33,3	30	13,4	43	27	20	44	77,4	28,7	35,9	34	11,8
Dose	60	60	57-63	30	60	60	65	45	59		45	67
Survie à 5 ans	72,5 - 88	58,7 – 76,3	85,5	71	54,3 – 86,8	92		85,5			90	87
Délai curie- chirurgie (semaines)	6	6	6 - 8	3	3 - 4	3 – 16		2-4			3-4	4 - 6

DOSE DE CURIETHÉRAPIE

La dose totale semble influencer également le taux de stérilisation chirurgicale. En effet, Stallworthy et coll., avec uniquement 30 Gy, n'arrivait pas à un bon taux de contrôle chirurgical (48). Mais Gerdin et coll. en 1994 rapportaient, sur 167 patientes avec des tumeurs de stades IB et IIA ayant bénéficié de curiethérapie à la dose de 45 Gy au point A, un taux de stérilisation chirurgicale de 80% avec une chirurgie trois à 4 semaines après (39). En effet, Marziale et coll., avec le même délai entre les deux traitements que Gerdin et coll. trouvaient pour leur part 27% de résidus tumoraux (55). Dans cette série, la dose était de 60 Gy.

Il semble donc bien que, pour obtenir un bon taux de stérilisation chirurgicale, un délai suffisant est nécessaire entre les deux traitements mais qu'une dose non négligeable et probablement supérieure ou au minimum égale à 45 Gy soit souhaitable.

C'est ce que nous retrouvons dans notre étude avec de manière significative un moindre taux de résidus tumoraux dans notre population globale (série 50 et 60 Gy) si le délai chirurgical est un peu plus court.

STÉRILISATION CHIRURGICALE ET SURVIE GLOBALE

La stérilisation chirurgicale n'impacte pas forcément la survie globale de ces patientes. Dans ces différentes études, on peut noter que Mundt et coll., malgré le fort taux de résidus lors de la chirurgie, conservent les mêmes taux de survie globale à 5 ans (40). Mais l'obtention d'une stérilisation chirurgicale lors de l'hystérectomie

est tout de même un facteur préférable. Calais et coll., rapportaient en 1989 une série de 115 patientes avec un cancer du col de l'utérus de stade précoce traitées par curiethérapie première puis chirurgie entre 1976 et 1987 (56). La stérilisation après curiethérapie n'est pas revenue comme facteur influençant de manière significative la survie globale mais une forte tendance à une meilleure survie pour les patientes avec stérilisation chirurgicale peut être notée (taux de survie à 5 et 10 ans pour les patientes ayant eu une stérilisation chirurgicale de 95 et 92% respectivement contre 78% de survie à 5 ans si un résidu existait). De plus, aucune récurrence n'a été de plus retrouvée chez les patientes présentant une tumeur IB.

On peut voir que comparativement aux séries de la littérature, notre série 50 Gy s'inscrit dans les mêmes taux de stérilisation que ces autres séries.

ANALYSE DES COMPLICATIONS

Ce sont les études françaises qui se sont principalement intéressées aux données dosimétriques et aux toxicités éventuelles sur les organes à risque dans ces curiethérapies préopératoires.

Ainsi, plusieurs études françaises, - de l'institut Gustave Roussy, l'institut Curie ou de l'équipe de Marseille -, ont été publiées (tableau 31) (31,46,56-58).

Nous pouvons noter que, comparativement avec notre étude, l'âge médian des patientes et la répartition des stades FIGO sont similaires dans ces études. Elles notaient toutes une nette prédominance de stades FIGO IB1 avec également en plus faible proportion des stades IA2, IIA ou IIB selon la nouvelle classification FIGO

La taille tumorale varie peu d'une étude à l'autre et reste globalement aux alentours de 30 mm.

En revanche, quelques différences dans les données dosimétriques se retrouvent.

Gerbaulet et coll., en 1992 ont recueilli, sur 305 patientes traitées par cette association de traitement, les taux de contrôles locaux et les complications d'une série de l'Institut Gustave Roussy. 4,7% de complications de grade 3 et/ou 4 étaient rapportées. Le taux de stérilisation n'était pas mentionné dans cette étude, l'intérêt étant sur le contrôle local et la survie (58).

Calais et coll. pour leur part retrouvaient 6% de ces mêmes toxicités supérieures ou égales au grade 3 également pour une dose de 60 Gy (56).

Resbeut et coll, pour une dose médiane de 59 Gy ne rapportaient que 0.5% de complications de plus de grade 3 (31).

Tableau 31 : Données dosimétriques des séries historiques traitées par curiethérapie préopératoire.

		Calais 1989 (56)	Gerbaulet 1991 (58)	Resbeut 2001 (31)	Haie-Meder 2009 (57)	Ngô 2011 (46)	Etude Thèse	
							60 Gy	50 Gy
N		115	305	192	39	257	27	30
Age médian		52.1	46	47	46	44	46	47.5
CE (%)		93	94		64.1	78.6	70.4	80
ADK (%)		7	6		33.3	19	22.2	16.7
ADS (%)		--	--		2.6	2.4	7.4	3.3
Taille tumorale (mm)			39	20	38	23	30	30
IA2				14.6	--	--		
IB1		60.8	214	75	94.9	89.9	81.5	86.7
IIA		39.1	31	10.4	2.6	6.6	3.7	--
IIB			60	--	2.6	3.5	11.1	13.3
Résidus tumoraux (%)		20	--	28.7	35.9	44	29.6	24.1
Taille résidu (mm)			--			20	4	13
Dose totale médiane		60	60			65	60	49.8
Dose point A				59			68.3	46.8
D100		NA			43		51	37
D90		NA			75		81	58
TRAK			4.60				4.42	3.68
Vol CTV					50		57	65,3
V60Gy (cc)		255	129	168			53.8	56.7
Vessie	D0,1cc				106		73	53
	D2cc				65		59	42,5
	ICRU	33	32	20	33	19	45	42,5
Rectum	D0,1cc				48		63,4	44
	D2cc				35		48,7	33
	ICRU	40	40.5	37	41	30	49,5	35,45
Sigmoïde	D0,1cc				61		59,5	39,5
	D2cc				38		46	31
Toxicité ≥ gr 3 (%)		6	4.7	0.5	0	2.7	18.5	3.7

L'actualisation la plus récente est celle de la série de l'institut Curie publiée en 2011 par Ngô et coll., qui retrouvent 2,7% de ces complications pour une dose médiane totale de 60 Gy (46). Dans notre étude, la série 50 Gy retrouve des toxicités de ce même ordre de grandeur (3,7%) mais est bien plus importante pour la série pour la série 60 Gy (18,5%). Ils retrouvent par ailleurs un taux de stérilisation de 66%. Des facteurs prédictifs de réponse incomplète après curiethérapie ont été retrouvés. Il s'agissait d'une taille tumorale initiale de plus de 20 mm, une histologie adénocarcinomeuse ou adénosquameuse, la présence d'embolies vasculaires. Ils ont également retrouvés la positivité de ganglions pelviens. De notre côté la réalisation de lymphadénectomie première nous affranchissait de ce facteur puisque qu'une patiente présentant une atteinte ganglionnaire ne bénéficie pas de cette stratégie de traitement.

Peu de complications tardives étaient retrouvées. 2,7% des patientes ont eu une toxicité grade 3 à prédominance digestive : 1,9% ont eu une occlusion et 0,4 % une colostomie définitive.

Il est intéressant de noter dans cette série de l'institut Curie, la dose médiane au point vessie était de 19 Gy et de 30 Gy au point rectum pour une dose totale médiane de 65 Gy.

Pour notre part, les doses au point vessie et au point rectum sont bien plus élevées dans notre série 60 Gy pouvant expliquer les plus importantes toxicités retrouvées dans notre série.

Haie-meder et coll. ne trouvaient aucune toxicité de grade 3 ou 4 et très peu d'autres toxicités de grade inférieur (33,3%)(57). Leur taux de stérilisation était par ailleurs de 74,1%. Leurs données dosimétriques sur le volume tumoral ne diffèrent que peu de notre étude.

Cependant on peut noter que leur D2cc rectale est à 35 Gy, tout à fait similaire à celle retrouvée dans notre série 50 Gy mais plus faible que notre D2cc rectale de la série 60 Gy (48,7 Gy). Il semble donc bien qu'une dose inférieure soit recommandée. De même en rapport de dose ICRU, Ngô et coll. retrouvaient une dose au point rectal de 30 Gy, notre série 50 Gy à 35,5 Gy. Mais pour notre série 60 Gy, la dose au point rectum était de 49,5 Gy. Pour comparaison, Resbeut et coll. et Haie-Meder et coll avaient des doses au point rectum de respectivement 37 et 41 Gy, donc inférieures à notre série.

Dans cette étude, les toxicités les plus marquantes sont digestives pouvant amener à réaliser une dose plus faible ou tout du moins à adopter des contraintes de doses plus strictes que celles utilisées pour notre série 60 Gy.

CONCLUSION

Cette étude démontre la faisabilité d'une diminution de la dose dans le cadre de la prise en charge de ces tumeurs de col de l'utérus de stade précoce. L'intérêt y semble double :

- Conservation du même taux de stérilisation chirurgicale par rapport à la série contrôle traitée à 60 Gy et aux séries de la littérature
- Diminution du risque de complications éventuelles du fait de la plus faible dose aux OAR et de la possible meilleure répartition de la dose.

Cependant, un recul plus important serait préférable pour confirmer ces résultats. Une étude prospective et multicentrique est nécessaire pour confirmer ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Les données - Institut National Du cancer. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/1-types-cancer/13-cancer-col-uterus/12-epidemiologie-cancer-col-uterus-france-metropolitaine-essentiel/32-epidemiologie-cancer-col-uterus-donnees-essentielles-france-metropolitaine.html>
2. Les données - Institut National Du cancer. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/13-cancer-col-uterus/8-epidemiologie-du-cancer-du-col-de-luterus-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>
3. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 3 févr 2003;88(1):63- 73.
4. UICC (Union internationale contre le cancer). Protection contre les infections à l'origine de cancers. Compagne mondiale contre le cancer 2010. UICC 2010. Disponible sur: www.uicc.org/system/files/private/UICC%20Report%202010_FR_complete.pdf
5. HAS. Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus. juin 2013; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf
6. Park TW, Richart RM, Sun XW, Wright TC. Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst*. 20 mars 1996;88(6):355- 358.
7. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology*. 1 janv 2013;62(1):138- 160.
8. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. oct 1995;59(1):38- 44.
9. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol*. avr 2004;93(1):27- 33.
10. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet*. mai 2009;105(2):107- 108.
11. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph Node Staging by Positron Emission Tomography in Cervical Cancer: Relationship to Prognosis. *J Clin Oncol*. 20 avr 2010;28(12):2108- 2113.

12. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer*. 15 mai 2000;88(10):2267- 2274.
13. ARCAGY. InfoCancer - ARCAGY - GINECO. 2012. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-col-de-l-uterus/formes-de-la-maladie/les-stades-de-la-maladie.html>
14. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol*. juill 1995;86(1):43- 50.
15. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2001;19(17):3745- 3749.
16. Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev*. déc 2008;34(8):671- 681.
17. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol*. mai 2012;13(5):e212- 220.
18. Bentivegna E, Uzan C, Gouy S, Leboulleux S, Duvillard P, Lumbroso J, et al. Correlation between [18f]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography scan and histology of pelvic nodes in early-stage cervical cancer. *Anticancer Res*. mars 2010;30(3):1029- 1032.
19. Bonar LD. Results of radical surgical procedures after radiation for treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix in a private practice. *Am J Obstet Gynecol*. 15 avr 1980;136(8):1006- 1008.
20. Timmer PR, Aalders JG, Bouma J. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for Stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. juin 1984;18(2):206- 212.
21. Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, Haie-Meder C, Bataillard A, Lhommé C, et al. [Standards, Options and Recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic)]. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2003;90(4):333- 346.
22. Société Française d'Oncologie Gynécologique. Référentiel SFOG Col utérin.
23. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 1997;38(5):969- 978.

24. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 févr 1995;31(4):703- 716.
25. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 23 août 1997;350(9077):535- 540.
26. Timmer PR, Aalders JG, Bouma J. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for Stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* juin 1984;18(2):206- 212.
27. Pearcey RG, Peel KR, Thorogood J, Walker K. The value of pre-operative intracavitary radiotherapy in patients treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for invasive carcinoma of the cervix. *Clin Radiol.* janv 1988;39(1):95- 98.
28. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecol Oncol.* juin 1987;27(2):129- 140.
29. Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Occelli B, Chauvet MP, Chevalier A, et al. [Role of laparoscopy in the management of uterine cervix cancer]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* avr 2000;4(2):113- 121.
30. Uzan C, Merlot B, Gouy S, Belghiti J, Haie-Meder C, Nickers P, et al. Laparoscopic Radical Hysterectomy after Preoperative Brachytherapy for Stage IB1 Cervical Cancer: Feasibility, Results, and Surgical Implications in a Large Bicentric Study of 162 Consecutive Cases. *Ann Surg Oncol.* 1 mars 2013;20(3):872- 880.
31. Resbeut MR, Alzieu C, Gonzague-Casabianca L, Badinand D, Bardou VJ, Cravello L, et al. Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: analysis of extent of surgery on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2001;50(4):873- 881.
32. Gerbaulet A,. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Disponible sur : <http://estro-education.org/publications/Documents/final%20introduction.pdf>. Estro Brussels; 2002
33. Haas RLM, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2012;84(3):572- 580.
34. Van Heijl M, van Lanschot JJB, Koppert LB, van Berge Henegouwen MI, Muller K, Steyerberg EW, et al. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg.* 2008;8:21.

35. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 31 mai 2012;366(22):2074- 2084.
36. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 14 sept 2006;355(11):1114- 1123.
37. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006041.
38. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 1998;41(2):307- 317.
39. Gerdin E, Cnattingius S, Johnson P, Pettersson B. Prognostic factors and relapse patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* juin 1994;53(3):314- 319.
40. Mundt AJ, Waggoner S, Herbst A, Rotmensch J. Preoperative intracavitary brachytherapy in early-stage cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol.* févr 1999;22(1):73- 77.
41. Albano M, Dumas I, Haie-Meder C. [Brachytherapy at the Institut Gustave-Roussy: personalized vaginal mould applicator: technical modification and improvement]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* déc 2008;12(8):822- 826.
42. Chassagne D, Gerbaulet A, Cosset JM. [Diagnostic value of vaginal mouldings in uterine cancer (author's transl)]. *J Radiol.* mai 1979;60(5):371- 373.
43. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2012;103(3):305- 313.
44. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2005;74(3):235- 245.
45. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2006;78(1):67- 77.

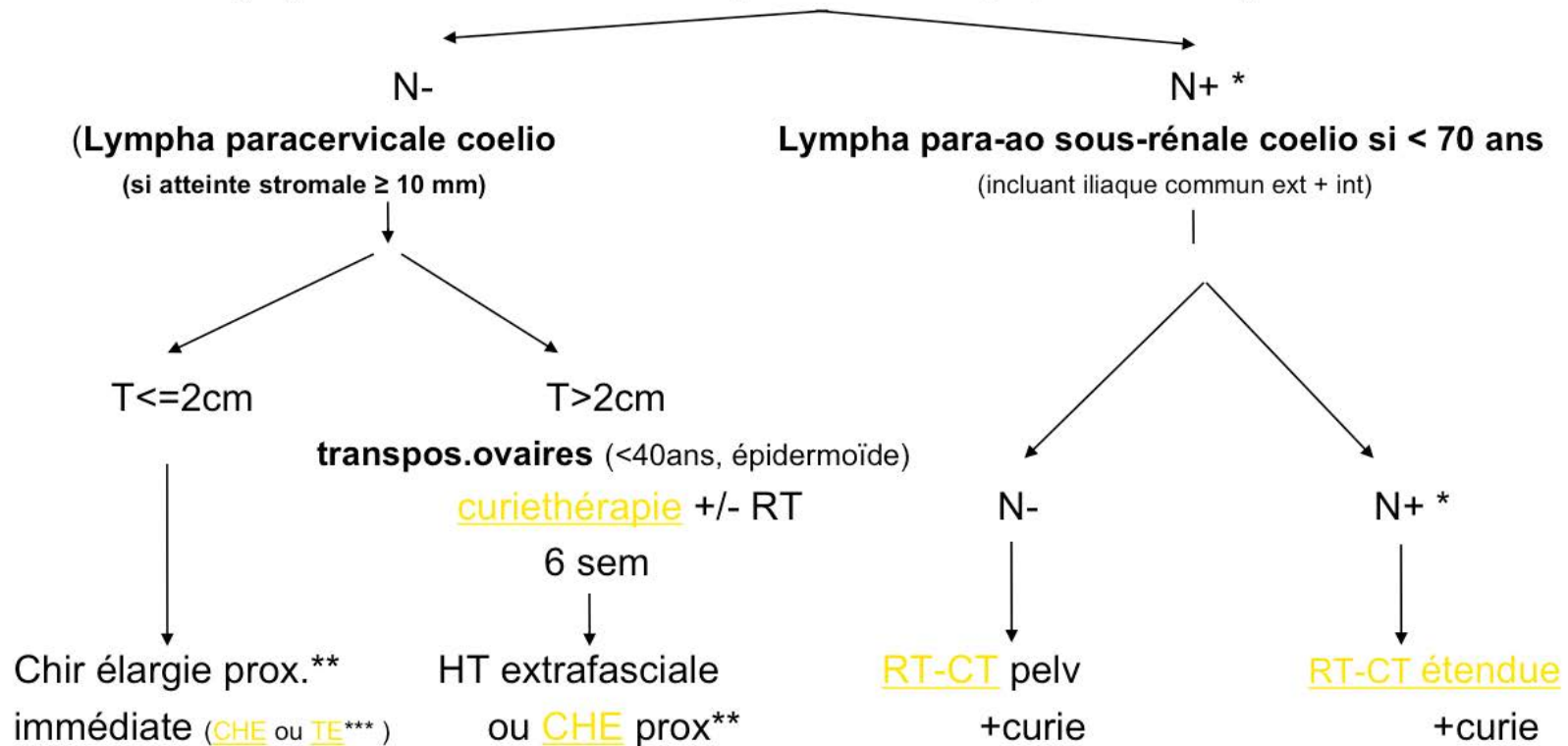
46. Ngô C, Alran S, Plancher C, Fourchette V, Petrow P, Campitelli M, et al. Outcome in early cervical cancer following pre-operative low dose rate brachytherapy: a ten-year follow up of 257 patients treated at a single institution. *Gynecol Oncol.* nov 2011;123(2):248- 252.
47. Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, et al. [Is radical surgery (or parametrectomy) needed in all surgical procedure for early stage cervical cancer?]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2009;37(6):504- 509.
48. Stallworthy J. Radical Surgery following Radiation Treatment for Cervical Carcinoma: Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 12th December 1963. *Ann R Coll Surg Engl.* mars 1964;34(3):161.
49. Barillot I, Maingon P, Truc G, Horiot JC. Complications des traitements des cancers invasifs du col utérin sur utérus intact. Résultats et prévention. *Cancer/Radiothérapie.* mars 2000;4(2):147- 158.
50. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2005;23(30):7428- 7436.
51. Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psychooncology.* mai 2009;18(5):476- 482.
52. Vistad I, Fosså SD, Dahl AA. A critical review of patient-rated quality of life studies of long-term survivors of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* sept 2006;102(3):563- 572.
53. Churches CK, Kurrle GR, Johnson B. Treatment of carcinoma of the cervix by combination of irradiation and operation. *Am J Obstet Gynecol.* 15 avr 1974;118(8):1033- 1040.
54. Rampone JF, Klem V, Kolstad P. Combined treatment of stage Ib carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* févr 1973;41(2):163- 167.
55. Marziale P, Atlante G, Le Pera V, Marino T, Pozzi M, Iacovelli A. Combined radiation and surgical treatment of stages IB and IIA and B carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* avr 1981;11(2):175- 183.
56. Calais G, Le Floch O, Chauvet B, Reynaud-Bougnoix A, Bougnoix P. Carcinoma of the uterine cervix stage IB and early stage II. Prognostic value of the histological tumor regression after initial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* déc 1989;17(6):1231- 1235.
57. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magné N. DVH parameters and outcome for patients with early-stage cervical cancer treated with preoperative MRI-based low dose rate brachytherapy followed by surgery. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 2009;93(2):316- 321.

58. Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, Haie C, Michel G, Prade M, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix--the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 1992;23(2):66- 73.

Stade IB1, IIA1 (IIB prox <= 4cm en IRM)

Examen clinique sous anesthésie générale à discuter

Lymphadénectomie interiliaque coelioscopique + extemporané



(coelio/robot: Schauta/ Wertheim
ou trachélectomie, nerve sparing)

*si N+ macro cf *ganglion volumineux/suspect*
** prox = jusqu'à l'aplomb des uretères (=type B)

*** CHE : ColpoHystérectomie Élargie
TE : trachélectomie élargie
(= amputation élargie du col utérin)

AUTEUR : Nom : FUMAGALLI

Prénom : Ingrid

Date de Soutenance : 10 octobre 2014

Titre de la Thèse : Diminution de la dose totale de curiethérapie préopératoire dans les cancers du col de l'utérus de stade limité : Implications cliniques et dosimétriques

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Radiothérapie, Curiothérapie

DES + spécialité : Oncologie radiothérapie

Mots-clés : Curiothérapie préopératoire, cancer, col de l'utérus

Résumé :

Introduction : L'objectif de ce travail a été de déterminer l'intérêt d'une diminution de la dose administrée lors de curiothérapies préopératoires dans le cadre de la prise en charge de cancers du col de l'utérus de stade limité.

Patientes et méthode : 30 patientes présentant un cancer du col de l'utérus de stade limité ont été traitées à une dose de 50 Gy de novembre 2011 à février 2014. Cette série a été appariée à 27 patientes présentant les mêmes caractéristiques mais ayant été traitées à la dose de 60 Gy de novembre 2008 à octobre 2011.

Résultats : 76.7% des tumeurs ont été stérilisées après curiothérapie dans la série 50 Gy contre 70.4% dans la série 60 Gy. Une seule toxicité digestive aiguë de grade 3 spontanément résolutive a été retrouvée dans la série 50 Gy. Dans la série 60 Gy on retrouve cinq toxicités de grade 3 : deux digestives en aigu, une toxicité urinaire à 6 mois, une toxicité vaginale et une toxicité chirurgicale. Une rectite de grade 4 est également survenue.

Conclusion : Une dose de 50 Gy semble réalisable et suffisante en particulier pour les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, avec un taux de stérilisation chirurgicale similaire dans les deux groupes. Les toxicités étaient moins importantes dans le groupe traité à 50 Gy sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric F. Lartigau

Asseseurs :

Madame le Docteur Christine Haie-Meder

Monsieur le Professeur Christophe Hennequin

Monsieur le Professeur Philippe Nickers

Monsieur le Professeur Denis Vinatier