



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Radio-chimiothérapie des cancers du col utérin : validation clinique du traitement du volume clinique à risque intermédiaire à 60 Grays par radiothérapie avec modulation d'intensité suivi d'une curiethérapie sur le volume à haut risque.

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2018 à 18 heures

Pôle Formation

Par Alexandre Escande

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Florence LE TINIER

Avertissement

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

Liste des abréviations

% : Pour cent

≥ X : supérieure ou égale à X

2D : Technique de radiothérapie en deux dimensions

3D : Technique de radiothérapie en trois dimensions

ADK : Adénocarcinome

CE : Carcinome épidermoïde

CERES : Conseil d'évaluation éthique pour les recherches en santé

cm : Centimètre

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CT : Chimiothérapie

CTV : Clinical target volume ou volume cible microscopique

Curie : Curiethérapie

EQD2 : Dose équivalente 2Gy

FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique

Gg + : Envahissement ganglionnaire

GTV : Gross tumour volume ou volume tumorale macroscopique

Gy : Gray

Gyn-GEC ESTRO : Groupe européen de curiethérapie et radiothérapie des tumeurs gynécologiques

Hb : Hémoglobine

HDD : Curiethérapie délivrée en haut débit de dose

HPV : Papilloma-virus

HR : Hazard-ratio

HRP : Hypothèses des risques proportionnels

HLL : Hypothèses de log-linéarité

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %

ICRU : International commission of radiation units and measurements ou commission internationale des unités de radiothérapie et des mesures

IMC : Indice de masse corporelle

IQ 25-75 : Interquartile 25-75

IRM : Imagerie par résonance magnétique

J : Jour

Kg : Kilogramme

Lao : Envahissement lombo-aortique

MVCT : Méga voltage Computed tomography ou TDM par méga volt

MV : Méga Volt

n : Nombre de patients

Nb : Nombre

m² : Mètre carré

mm³ : Millimètre cube

OMS : Echelle de performance selon la classification de l'organisation mondiale de la santé

p : Valeur de p

PTV : Planing target volume ou volume de planification

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RT : Radiothérapie

SG : Survie globale

SSLR : Survie sans maladie loco-régionale

SSM : Survie sans maladie

SSMéta : Survie sans maladie métastatique

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positon

TSM : Taux standardisé

TNM : Tumor, node and metastasis ou tumeurs, ganglions et métastases

Liste des abréviations

% : Pour cent

≥ X : supérieure ou égale à X

2D : Technique de radiothérapie en deux dimensions

3D : Technique de radiothérapie en trois dimensions

ADK : Adénocarcinome

CE : Carcinome épidermoïde

CERES : Conseil d'évaluation éthique pour les recherches en santé

cm : Centimètre

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CT : Chimiothérapie

CTV : Clinical target volume ou volume cible microscopique à haut risque (HR) et risque intermédiaire (RI)

Curie : Curiethérapie

EQD2 : Dose équivalente 2Gy

FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique

Gg + : Envahissement ganglionnaire

GTV : Gross tumour volume ou volume tumorale macroscopique

Gy : Gray

Gyn-GEC ESTRO : Groupe européen de curiethérapie et radiothérapie des tumeurs gynécologiques

Hb : Hémoglobine

HDD : Curiethérapie délivrée en haut débit de dose

HPV : Papilloma-virus

HR : Hazard-ratio

HRP : Hypothèses des risques proportionnels

HLL : Hypothèses de log-linéarité

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %

ICRU : International commission of radiation units and measurements ou commission internationale des unités de radiothérapie et des mesures

IMC : Indice de masse corporelle

IQ 25-75 : Interquartile 25-75

IRM : Imagerie par résonance magnétique

J : Jour

Kg : Kilogramme

Lao : Envahissement lombo-aortique

MVCT : Méga voltage Computed tomography ou TDM par méga volt

MV : Méga Volt

n : Nombre de patients

Nb : Nombre

m² : Mètre carré

mm³ : Millimètre cube

OMS : Echelle de performance selon la classification de l'organisation mondiale de la santé

p : Valeur de p

PTV : Planing target volume ou volume de planification

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RT : Radiothérapie

SG : Survie globale

SSLR : Survie sans maladie loco-régionale

SSM : Survie sans maladie

SSMéta : Survie sans maladie métastatique

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positon

TSM : Taux standardisé

TNM : Tumor, node and metastasis ou tumeurs, ganglions et métastases

Liste des abréviations

% : Pour cent

≥ X : supérieure ou égale à X

2D : Technique de radiothérapie en deux dimensions

3D : Technique de radiothérapie en trois dimensions

ADK : Adénocarcinome

CE : Carcinome épidermoïde

CERES : Conseil d'évaluation éthique pour les recherches en santé

cm : Centimètre

cm³ : Centimètre cube

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CT : Chimiothérapie

CTV : Clinical target volume ou volume cible microscopique à haut risque (HR) et risque intermédiaire (RI)

Curie : Curiethérapie

EQD2 : Dose équivalente 2Gy

FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique

Gg + : Envahissement ganglionnaire

GTV : Gross tumour volume ou volume tumoral macroscopique

Gy : Gray

Gyn-GEC ESTRO : Groupe européen de curiethérapie et radiothérapie des tumeurs gynécologiques

Hb : Hémoglobine

HDD : Curiethérapie délivrée en haut débit de dose

HPV : Papilloma-virus

HR : Hazard-ratio

HRP : Hypothèses des risques proportionnels

HLL : Hypothèses de log-linéarité

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %

ICRU : International commission of radiation units and measurements ou commission internationale des unités de radiothérapie et des mesures

IMC : Indice de masse corporelle

IQ 25-75 : Interquartile 25-75

IRM : Imagerie par résonance magnétique

J : Jour

Kg : Kilogramme

Lao : Envahissement lombo-aortique

MVCT : Méga voltage Computed tomography ou TDM par méga volt

MV : Méga Volt

n : Nombre de patients

Nb : Nombre

m² : Mètre carré

mm³ : Millimètre cube

OMS : Echelle de performance selon la classification de l'organisation mondiale de la santé

p : Valeur de p

PTV : Planing target volume ou volume de planification

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RT : Radiothérapie

SG : Survie globale

SSLR : Survie sans maladie loco-régionale

SSM : Survie sans maladie

SSMéta : Survie sans maladie métastatique

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TSM : Taux standardisé

TNM : Tumor, node and metastasis ou tumeurs, ganglions et métastases

Sommaire

Résumé	p.1
Introduction	p.3
I. Généralités sur le cancer du col de l'utérus	p.3
I.A. Epidémiologie	p.3
I.B. Facteurs de risques	p.3
II. Diagnostic et classification	p.4
II.A. Généralités	p.4
II.B. Classification	p.6
II.B.1. Imagerie médicale	p.6
II.B.2. Tomographie par émission de positons	p.7
III. Prise en charge des patientes avec un cancer du col de l'utérus localement avancé	p.10
III.A. Radiothérapie	p.12
III.A.1. Volumes cibles	p.12
III.A.2. Doses et fractionnements	p.13
III.A.3. Techniques de radiothérapie	p.13
III.B. Chimiothérapie concomitante	p.17
III.B.1. Indications et résultats	p.17
III.B.2. Types de chimiothérapie	p.19
III.C. Traitement de clôture	p.20
III.C.1. Chirurgie	p.21
III.C.2. Curiethérapie	p.22
IV. Problématiques et objectifs de l'étude	p.24
IV.A. Problématiques	p.24

IV.B. Objectifs	p.25
Matériels et méthodes	p.27
I Matériels	p.27
I.A. Population	p.27
I.A.1. Critères d'inclusion	p.27
I.A.2. Critères d'exclusion	p.27
I.B. Recueil de données	p.27
I.C. Prises en charge thérapeutiques	p.28
I.C.1. Stadification	p.28
I.C.2. Traitement par radiothérapie externe	p.28
I.C.2.a. Planification du traitement par Tomothérapie	p.28
I.C.2.b. Prescription de la dose	p.30
I.C.2.c. Délivrance du traitement	p.31
I.C.3. Traitement par chimiothérapie	p.32
I.C.4. Traitement par curiethérapie	p.33
I.C.4.a. Pose de l'applicateur	p.33
I.C.4.b. Planification	p.33
I.C.4.c. Prescription	p.35
I.C.4.d. Délivrance du traitement	p.36
I.D. Surveillance	p.37
II Critères de jugements	p.38
II.A. Objectifs de l'étude	p.38
II.B. Critères d'évaluation	p.38
II.B.1. Principal	p.38
II.B.2. Secondaires	p.38

III Analyses	p.39
III.A. Analyses descriptives	p.39
III.B. Analyses de survie	p.39
IV. Démarches réglementaires	p.40
Résultats	p.41
I. Population	p.41
II. Traitements	p.45
II.A. Radiothérapie externe	p.45
II.B. Chimiothérapie	p.45
II.C. Traitement de clôture	p.46
III. Résultats	p.48
III.A. Toxicités	p.48
III.A.1. Toxicités aiguës	p.48
III.A.2. Toxicités tardives	p.49
III.B. Décès et rechutes	p.51
III.B.1. Décès	p.51
III.B.2. Rechutes	p.51
IV. Survies et analyses des variables pronostiques	p.53
IV.A. Survie globale	p.53
IV.B. Survie sans rechute et incidence	p.54
IV.C. Survie sans rechute loco-régionale et taux de contrôle local et loco-régional	p.58
IV.D. Survie sans rechute métastatique et taux de contrôle	p.63
IV.E. Survie sans toxicité	p.67

Discussion	p.68
I. Comparaison avec les résultats issus de la littérature	p.69
II. Les toxicités	p.74
III. Comparaison avec les facteurs prédictifs/pronostiques dans la littérature	p.75
III.A. Impact de la taille tumorale (au diagnostic et en fin de radiothérapie externe) et de l’envahissement lombo-aortique	p.75
III.B. Impact du type anatomopathologique	p.78
III.C. Impact des variables biologiques	p.78
III.D. Impact du temps de traitement total	p.79
III.E. Impact du traitement de clôture	p.80
III.F. Impact de la diminution du volume lésionnel	p.81
III.G. Nouveaux biomarqueurs	p.82
IV. Biais et limites	p.83
V. Impact des résultats et futur	p.84
Conclusion	p.85
Bibliographie	p.87
Annexes	p.96
Annexe I	p.96
Annexe II	p.100
Annexe III	p.101

Table des illustrations

Figures :

- Figure 1. Probabilités de survie sans maladie selon le stade et le statut ganglionnaire. D'après Kidd EA *et al.*, JCO, 2010. p.5
- Figure 2. Exemple de cancer du col de l'utérus sur imagerie pelvienne par résonance magnétique. p.7
- Figure 3. Exemple de résultats d'une scintigraphie par émission de positons couplée à une tomодensitométrie en cas de néoplasie cervicale. p.8
- Figure 4. Recommandations régionales du Nord Pas-de-Calais pour la prise en charge des patientes avec un cancer du col de l'utérus localement avancé. p.11
- Figure 5. Exemple de radiothérapie du sein en 2D. p.13
- Figure 6. Comparaison de dosimétrie entre une technique 3D et par RCMI. p.14
- Figure 7. Photographie d'un accélérateur de type Tomothérapie. p.15
- Figure 8. Exemple de MVCT permettant d'évaluer la qualité de repositionnement et permettre des décalages. p.16
- Figure 9. Impact de la chimiothérapie concomitante sur la survie selon le stade FIGO dans la méta-analyse de la Cochrane. p.19
- Figure 10. Résultats de survie globale ajustés selon le type de radiothérapie de clôture dans le temps (en mois). D'après Beant *et al.*, International Journal of Radiation Oncology*Biologie*Physics, 2014. p.20
- Figure 11. Survie globale et sans maladie selon le type de traitement de clôture entre chirurgie et curiethérapie (standard). D'après Cétina *et al.*, World Journal of Surgical Oncology, 2009. p.21
- Figure 12. Volume de traitement de curiethérapie selon le Gyn-GEC ESTRO. p.22

Figure 13. Probabilité de contrôle local selon la dose en Gy à la D90 du CTV-RI (à gauche) et HR (à droite). D'après Mazon <i>et al.</i> , Brachytherapy, 2017.	p.23
Figure 14. Exemple de segmentation et dosimétrie.	p.30
Figure 15. Applicateur de type Fletcher non assemblé à gauche et assemblé à droite comme dans la cavité utéro-vaginale.	p.33
Figure 16. IRM avec séquence en pondération T2. De gauche à droite, coupe axiale, sagittale, et coronale avec applicateur en place (en noir).	p.34
Figure 17. Exemple de délinéation en curiethérapie et de dosimétrie.	p.35
Figure 18. Projecteur de source haut débit à gauche et à débit pulsé à droite.	p.37
Figure 19. Probabilité de survie globale (SG) et sans maladie ou progression (SSM) selon Kaplan-Meier.	p.54
Figure 20. Probabilité de survie sans maladie selon la taille (plus ou moins de cinq centimètres).	p.55
Figure 21. Probabilité de survie sans maladie selon la taille tumorale en fin de radiothérapie externe (plus ou moins de trois centimètres).	p.56
Figure 22. Probabilité de rechute loco-régionale selon Kaplan-Meier.	p.59
Figure 23. Probabilité de rechute loco-régionale selon la taille de la tumeur (plus ou moins de cinq centimètres).	p.60
Figure 24. Probabilité de rechute loco-régionale selon la taille tumorale en fin de radiothérapie externe (plus ou moins de trois centimètres).	p.61
Figure 25. Probabilité de rechute métastatique selon Kaplan-Meier.	p.63
Figure 26. Probabilité de rechute métastatique selon l'envahissement lombo-aortique.	p.64
Figure 27. Probabilité de rechute métastatique selon la taille tumorale en fin de radiothérapie externe (plus ou moins de trois centimètres).	p.65

Tableaux :

Tableau 1. Extension ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique selon le statut en TEP-TDM.	p.9
Tableau 2. Impact de la chimiothérapie concomitante sur la survie sans rechute à 5 ans.	p.18
Tableau 3. Comparaison du protocole standard et du protocole étudié dans ce travail.	p.26
Tableau 4. Contraintes de doses en radiothérapie externe utilisées dans notre service.	p.31
Tableau 5. Contraintes de doses en curiethérapie par haut débit.	p.36
Tableau 6. Caractéristiques de la population.	p.42
Tableau 7. Caractéristiques des tumeurs.	p.44
Tableau 8. Caractéristiques du traitement.	p.47
Tableau 9. Complications aiguës et chroniques.	p.50
Tableau 10. Résultats carcinologiques.	p.52
Tableau 11. Résultats des analyses univariées par modèle de Cox pour la survie sans récurrence.	p.57
Tableau 12. Résultats des analyses univariées par modèles de Cox et Fine & Gray pour le taux de contrôle loco-régional.	p.62
Tableau 13. Résultats des analyses univariées par modèles de Cox et Fine & Gray pour le taux de contrôle métastatique.	p.66
Tableau 14. Principaux résultats des études (≥ 20 patientes) portant sur la prise en charge des tumeurs du col localement avancées et traitées par radio-chimiothérapie et curiethérapie guidée par l'IRM selon le Gyn-GEC ESTRO.	p.73

Annexe :

Annexe I

Figure 1. Anatomie pelvienne p.97

Figure 2. La classification FIGO p.99

Résumé

Contexte : La radio-chimiothérapie concomitante jusque 45 Gy suivie d'une curiethérapie est le traitement standard du cancer du col utérin localement avancé.

Nous avons choisi d'utiliser une technique de radiothérapie externe de haute précision avec modulation d'intensité (RCMI) pour apporter la totalité de la dose au volume à risque intermédiaire (CTV-RI) en radiothérapie externe puis un traitement de clôture sur le volume à haut risque de récurrence (CTV-HR).

Méthode : L'ensemble des patientes prises en charge dans notre centre pour un cancer du col de l'utérus localement avancé histologiquement prouvé ont été incluse rétrospectivement si la dose de prescription était de 60 Gy (+/- 0,5 Gy). Le traitement standard comportait un traitement par radiothérapie externe en RCMI puis une curiethérapie de clôture pour une dose totale de 80 Gy en équivalent 2 Gy.

Résultats : Nous avons inclus 190 patientes de 2008 à fin 2014. Avec un suivi médian de 4,7 ans, les taux de contrôle local, loco-régional et à distance à 3 ans étaient respectivement de 80,9 % (IC95 % 76,8 – 88,0), 76,9 % (IC95 % 70,9 – 83,3) et de 75,7 % (IC95 % 69,6 – 82,3). En analyse univariée par modèle de Cox, la taille supérieure à 5 cm et l'envahissement lombo-aortique étaient respectivement des facteurs de risque de rechute loco-régionale (HR = 2,0 [IC95 % 1,1 – 3,7]) et de risque de rechute à distance (HR = 2,1 [IC95 % 1,1 – 3,8]). Le taux de toxicité à 3 ans de grade ≥ 3 était de 0,9 % (IC95 % 0,0 – 2,6).

Conclusion : L'escalade de dose en RCMI sur le CTV-RI à la dose de 60 Gy suivie d'une curiethérapie de clôture sur le CTV-HR est réalisable avec une toxicité minimale. Cette technique (avec une augmentation de dose totale) pourrait être utile en cas de persistance d'envahissement paramétriale important après 45 Gy.

Introduction

I Généralités sur le cancer du col de l'utérus

A Epidémiologie

Le cancer du col utérin représente le quatrième cancer féminin le plus fréquent à l'échelle mondiale et représente le douzième par ordre de fréquence en France (1).

Durant l'année 2015, plus de 2800 patientes ont présenté un cancer du col. Cette même année, il y a également eu 1100 décès par cancer du col. On retrouve un pic d'incidence et de mortalité entre 50 et 65 ans (1). Il existe une diminution du nombre de cas depuis 30 ans. Le taux standardisé au niveau mondial a diminué de 15 pour 100 000 en 1980 à moins de sept pour 100 000 en 2012 (1).

La survie globale dépend de plusieurs facteurs et varie entre 63 % de survie à cinq ans et 58 % à 10 ans (1).

B Facteurs de risques

Le principal facteur de risque de cancer du col utérin est l'infection à papilloma virus (HPV) dont les deux génotypes 16 et 18 sont responsables de plus de 70 % des cancers du col de l'utérus (2, 4). Cette infection modifie la protéine p53 par la protéine E6 du virus (5 - 6). Cette modification entraîne ainsi une perte de contrôle

de la qualité de la réplication et donc une augmentation des cellules mutées viables (5 - 6).

Les mutations de l'épithélium malpighien de l'exocol peuvent aboutir à un carcinome épidermoïde (80 % des cancers) et celles de l'épithélium cylindrique de l'endocol à un adénocarcinome (entre 10 à 15 % des cancers) (2, 6, 7).

Certains pays ont adopté des stratégies de vaccination contre ces deux variants pour permettre à terme d'éradiquer la majeure partie des cancers du col de l'utérus (2, 8). Néanmoins, de nombreux efforts sont encore à mettre en œuvre devant le faible taux de couverture vaccinale dans notre pays (20 – 36 % en 2010) (8).

D'autres facteurs de risque sont retrouvés comme le tabagisme, l'immunodépression et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine, le nombre de partenaires et l'âge des premiers rapports et le statut socio-économique (2, 4, 8). Ils sont néanmoins probablement corrélés à l'infection par HPV (4, 8).

II Diagnostic et classification

A Généralités

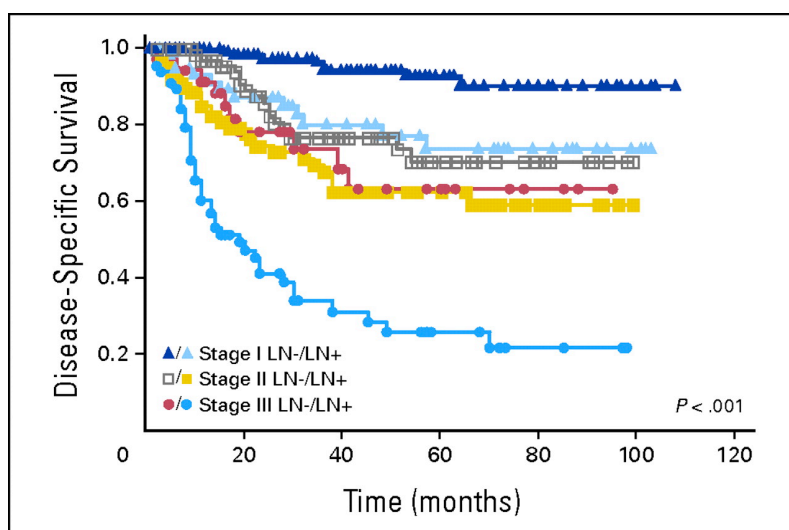
Les pouvoirs publics ont mis en place une stratégie de dépistage du cancer du col de l'utérus qui permet de dépister les patientes entre 30 et 65 ans (avec un coût maîtrisé) et ainsi diagnostiquer précocement la maladie (1, 2, 8). Néanmoins, un nombre important de patientes accède à un diagnostic suite à des signes cliniques tels que des métrorragies, des pertes vaginales, une anémie et/ou des douleurs (2, 8, 9). En effet, le taux de dépistage est de 60 % (8 % sont réalisés suivant les recommandations) (8).

Pourtant, plusieurs auteurs ont retrouvé un impact du stade d'évolution de la maladie (stade et taille tumorale) et de l'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique et donc probablement une association entre dépistage précoce et survie globale (1, 2, 8 - 10).

A noter que la classification la plus fréquemment retrouvée est le stade de la *Fédération internationale de gynécologie obstétrique* raccourci en stade FIGO (décrit en annexe I). Il s'échelonne du stade I (envahissement local minime) à IV (envahissement des organes adjacents ou à distance) (11 - 12).

Dans une série prospective de 560 patientes publiée en 2010 dans le *Journal of Clinical Oncology*, Kidd *et al.*, ont montré l'impact de l'envahissement ganglionnaire pelvien (hazard ratio [HR] de 2,42 [Intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) entre 1,54 et 3,79]), et de l'envahissement lombo-aortique (HR = 5,90 [IC95 % 3,56 – 9,76]) sur la survie sans récurrence quel que soit le stade FIGO (9). (Figure 1).

Figure 1. Probabilité de survie sans maladie selon le stade et le statut ganglionnaire. D'après Kidd EA *et al.* *Journal of Clinical Oncology*, 2010 (9).



Survie spécifique selon le suivi (en mois). Les courbes représentent le stade de la fédération internationale de gynécologie obstétrique ou FIGO (I, II ou III) et l'envahissement ganglionnaire (LN+).

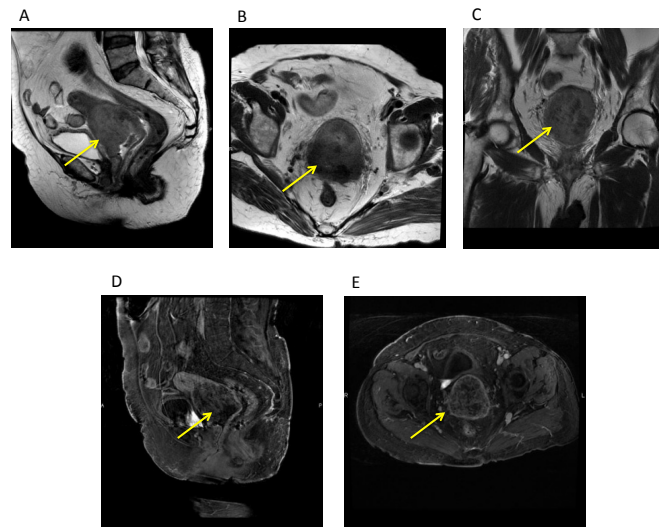
B. Classification

L'examen clinique minutieux des aires ganglionnaires mais surtout pelvien avec toucher vaginal, examen au speculum et toucher rectal (qui permet d'évaluer l'extension au sein des paramètres et du rectum) est indispensable pour la classification FIGO (13). Idéalement, cet examen doit se faire sous anesthésie générale pour augmenter les performances de l'examen clinique et diminuer les douleurs provoquées (13).

1. Imagerie médicale

Une imagerie pelvienne par résonance magnétique (IRM) doit être réalisée avec des séquences en pondération T2, et des séquences de diffusion et/ou perfusion (2, 14 - 15). (Figure 2).

Figure 2 Exemple de cancer du col de l'utérus sur imagerie pelvienne par résonance magnétique.



La flèche jaune montre la lésion cervicale.

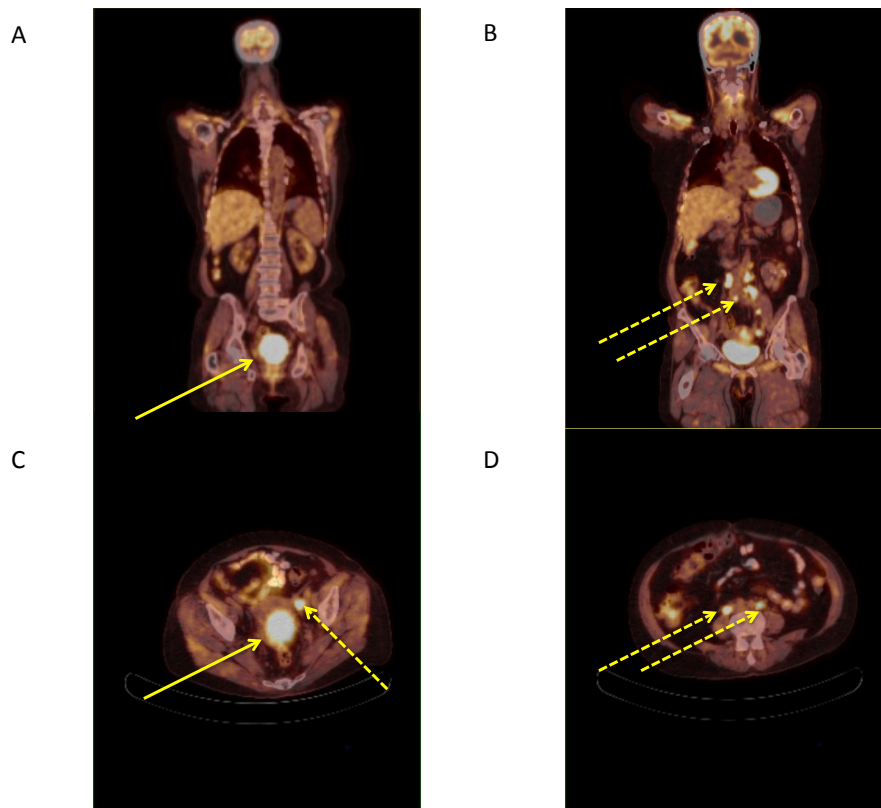
Les séquences A, B, et C montrent une lésion en pondération T2 respectivement en coupes sagittale, axiale et coronale.

Les séquences D et E montrent une lésion en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse et injection de Gadolinium, respectivement en coupes sagittale et axiale.

2. Tomographie par émission de positons

Plusieurs études retrouvent une précision accrue de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) pour le diagnostic des adénopathies par rapport à l'IRM (16). Cet examen est donc indispensable au vu de la fréquence élevée de maladie métastatique ganglionnaire dans les stades localement avancés (2, 17). (Figure 3).

Figure 3. Exemple de résultats d'une scintigraphie par émission de positons couplée à une tomодensitométrie en cas de néoplasie cervicale.



Les flèches jaunes en trait plein montrent la lésion cervicale.

Les flèches jaunes en pointillés montrent les adénopathies.

Les coupes A et B sont des coupes coronales à différentes profondeurs.

Les coupes C et D sont des coupes axiales à différentes hauteurs.

En effet, l'IRM pelvienne présente des taux de sensibilité variant de 29 à 56 % et une spécificité entre 73 et 100 % à comparer aux résultats de la TEP-TDM présentant une sensibilité de 75 % et une spécificité de 98 % (2, 16, 17) .

Il faut toutefois noter que le taux de faux négatifs en TEP-TDM varie entre 9 % et 22 % selon l'atteinte ganglionnaire pelvienne décelée (2, 17 - 20). Ce taux explique donc la décision, dans les recommandations françaises, de pratiquer une lymphadénectomie diagnostique au niveau lombo-aortique lorsque cette aire n'est pas considérée comme envahie sur les iconographies (21). (Tableau 1).

Tableau 1. Extension ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique selon le statut en TEP-TDM.

TEP en iliaque	TEP + en LAo	gg + LAo	Indication de curage
Négatif	Négatif	9 %	Oui
Positif	Négatif	22-24 %	Oui
Positif	Positif	> 90 %	Non
Négatif	Positif	> 75 %	à discuter

Taux les plus fréquemment rencontrés d'extension ganglionnaire dans la littérature selon les résultats de la tomographie par émission de positons initiale (TEP + en LAo) ; gg + LAo = envahissement ganglionnaire lombo-aortique.

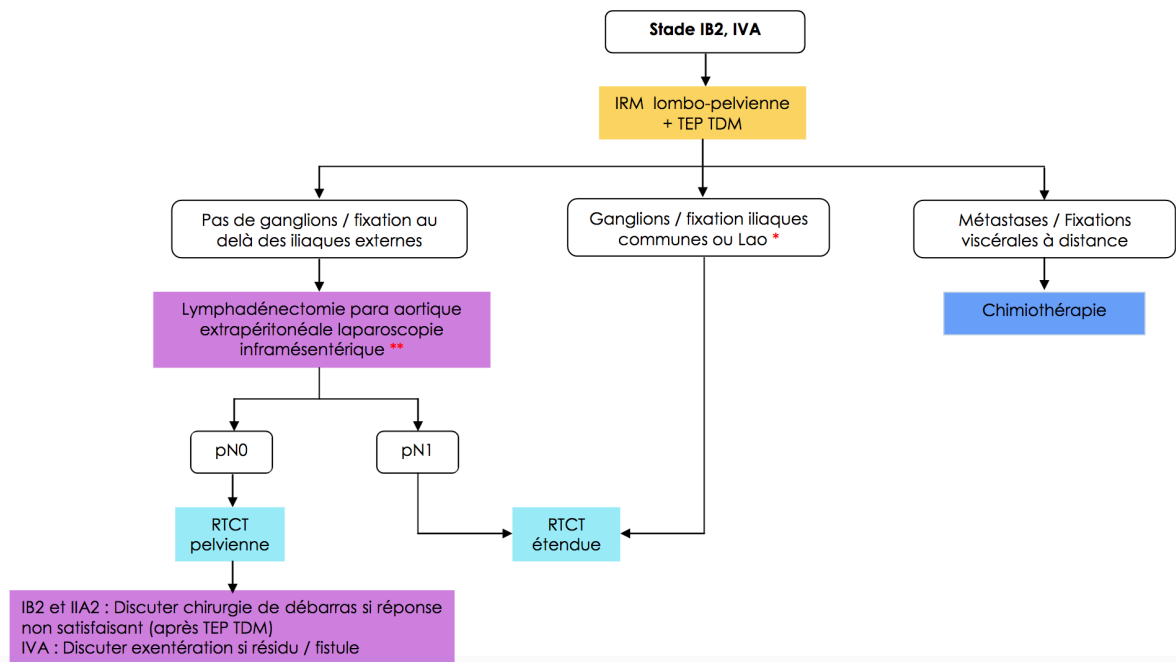
III Prise en charge des patientes avec un cancer du col de l'utérus localement avancé

La chirurgie est le traitement recommandé pour les stades précoces (IA). En cas de contre-indication, le traitement par radiothérapie est retenu (2, 21).

Pour le stade IB1, la prise en charge dépend en partie de son extension ganglionnaire. Certaines équipes proposent un curage pelvien d'emblée puis radiochimiothérapie et clôture si présence d'un envahissement ganglionnaire (2, 21). Si le curage n'est pas proposé ou négatif, il est possible de discuter d'une prise en charge par curiethérapie préopératoire puis chirurgie et traitement complémentaire selon les résultats anatomopathologiques. Enfin, certaines équipes proposent un traitement par chirurgie seule avec un traitement adjuvant selon les résultats anatomopathologiques sur la pièce opératoire telle que la présence d'embolie (2, 21).

A partir du stade IB2, la plupart des équipes retiennent un traitement par radiochimiothérapie concomitante associé à un traitement de clôture (2, 21). Celui-ci peut être chirurgical ou par curiethérapie (22). Cette clôture dépend des équipes et il n'existe pas d'essais de phase III randomisés comparant les différentes techniques mais la plupart des recommandations s'orientent vers un traitement par curiethérapie (2, 21-24). (Figure 4).

Figure 4. Recommandations régionales du Nord Pas-de-Calais pour la prise en charge des patientes selon le stade de la maladie avant traitement de clôture.



Référentiel régional de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) des cancers gynécologiques du réseau de cancérologie « onco-nord-pas-de-calais » - version Juin 2016

A. La radiothérapie

1. Volumes cibles

En radiothérapie, il est commun de définir deux grands types de volumes : le volume de planification qui devra recevoir la dose prescrite (PTV) et les volumes à risques correspondant aux tissus sains qui devront être épargnés (OAR). Pour les volumes de traitement, la *commission internationale des unités de radiothérapie et des mesures* (ICRU) définit le volume macroscopique (gross target volume ou GTV), le volume microscopique anatomopathologique correspondant au volume potentiellement atteint (clinical target volume ou CTV) et enfin le volume prévisionnel de traitement (planning target volume ou PTV) (25).

Les GTV de la tumeur pelvienne ou des adénopathies sont définis grâce à l'examen clinique mais aussi par les examens d'imagerie que ce soit morphologique ou isotopique (26). Le CTV inclut la lésion tumorale macroscopique mais aussi une partie du vagin ainsi que les paramètres et l'endomètre dans leur totalité. Les aires ganglionnaires pelviennes sont systématiquement incluses (26). Les aires ganglionnaires lombo-aortiques sont traitées en cas d'envahissement confirmé sur l'anatomopathologie ou sur les examens isotopiques (26). Les aires inguinales sont incluses en cas d'envahissement du tiers inférieur du vagin (26). Enfin le PTV correspond au volume dans lequel la probabilité de présence du CTV durant le traitement est au maximum grâce à une marge de quelques millimètres (27).

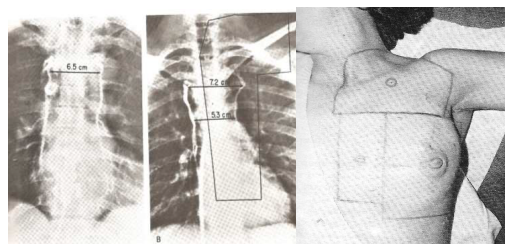
2. Doses et fractionnement

Dans le cancer du col de l'utérus, la dose en radiothérapie externe varie entre 45 Gy et 50 Gy dans la plupart des recommandations (24). Les doses par fraction s'échelonnent de 1,8 à 2 Gy (24). Les patientes ont un traitement quotidien avec cinq séances par semaine. Aucune pause n'est initialement prévue durant la prise en charge. En effet le temps total de traitement est un facteur pronostique avec jusque 1 % de perte de contrôle local par jour au delà de huit semaines (28-29).

3. Techniques de radiothérapie

Depuis deux décennies, les techniques sont passées de la radiothérapie en deux dimensions (2D) à la radiothérapie en trois dimensions (3D) permettant de diminuer les doses aux organes à risque et de mieux couvrir le volume cible. (Figure 5).

Figure 5. Exemple de radiothérapie du sein en 2D.

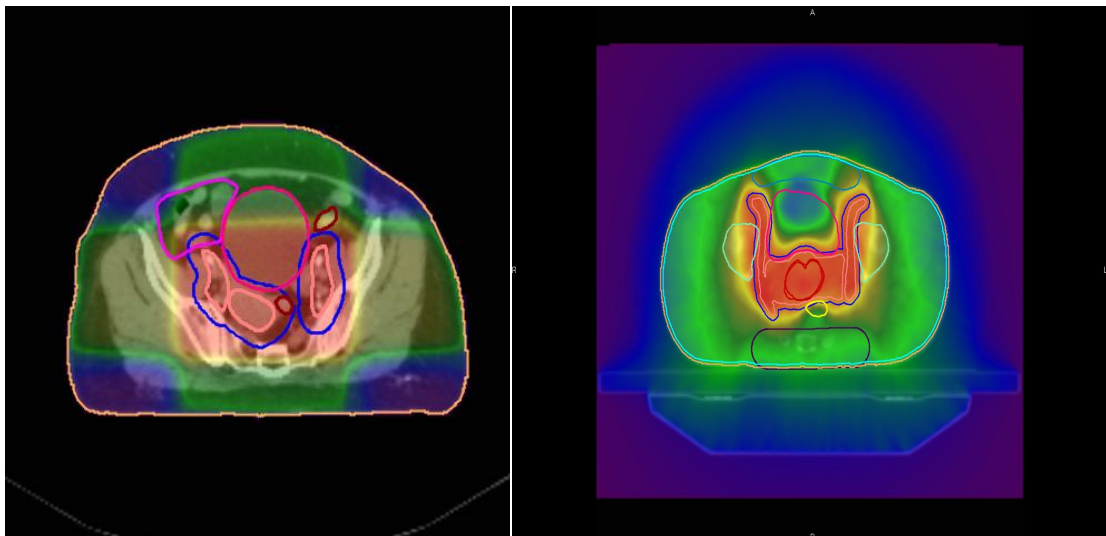


Anciens champs de radiothérapie du sein en 2D. Ces champs nécessitent la création de caches personnalisés.

Cette première avancée a permis de diminuer respectivement de 34 % et de 15 % le volume vésical et d'intestin grêle recevant 70 % de la dose de prescription (30).

Depuis, des nouvelles techniques de radiothérapie par modulation d'intensité permettent une nette amélioration de la balistique par modification de la fluence de photons de manière active et dynamique. Cette technique permet un fort gradient de dose entre le volume de traitement et les organes sains. On retrouve 66 % de diminution du volume du rectum et 36 % de diminution du volume vésical irradiés à 30 Gray (Gy) (31–36). On retrouve également une diminution de l'ensemble des volumes sains ayant un volume irradié à 45 Gy (31-36). Cette optimisation permet de diminuer les toxicités digestives, génito-urinaires et hématologiques tardives de manière significative dans plusieurs études rétrospectives et une étude randomisée de faible effectif (35-37). (Figure 6).

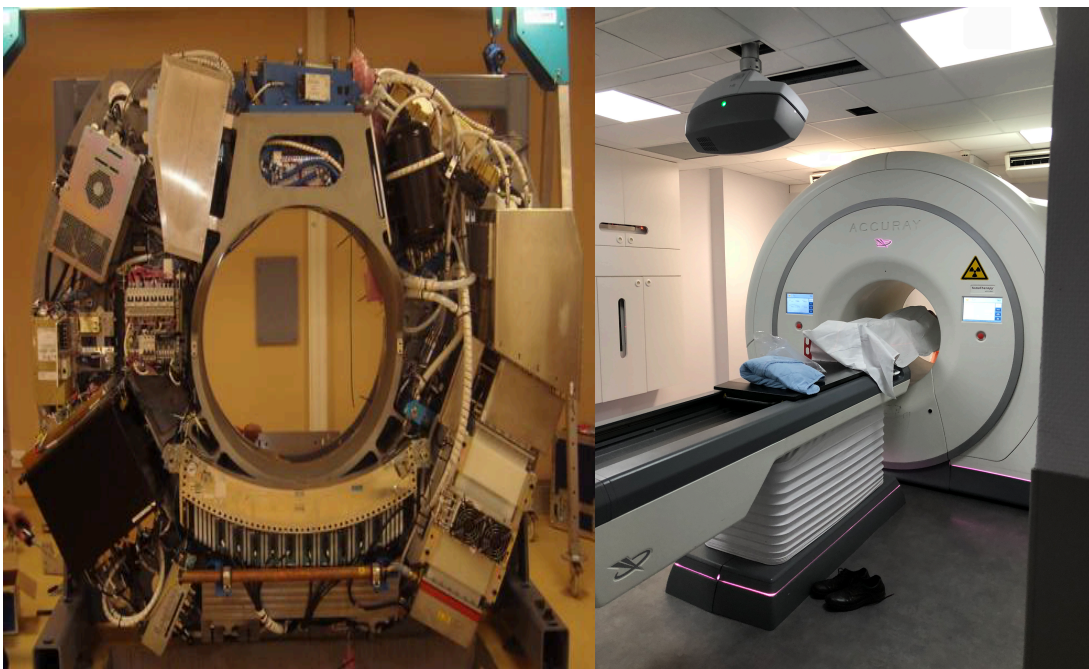
Figure 6. Comparaison de dosimétrie entre une technique 3D et par RCMI.



Dosimétrie pour une tumeur pelvienne de type 3D (à gauche) ou par RCMI (à droite). La dose prescrite est en rouge. La dose moyenne est en vert et la dose faible en bleu. On remarque une nette amélioration de la conformité de la dose à la cible traitée (en rose) et une diminution de la dose à la vessie grâce à l'apport de la RCMI.

Accuray© a développé le premier accélérateur totalement dédié à la RCMI nommé tomothérapie (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA). Ce système est pensé comme un appareil à tomодensitométrie informatisée (TDM) avec un accélérateur linéaire compact à la place du tube à rayons X. Cet agencement permet ainsi une irradiation hélicoïdale. (Figure 7).

Figure 7. Photographie d'un accélérateur de type Tomothérapie.



Accélérateur hélicoïdal de type tomothérapie avec une table pouvant se déplacer de manière longitudinale.

A gauche, accélérateur sans coque de protection.

A droite, accélérateur en service.

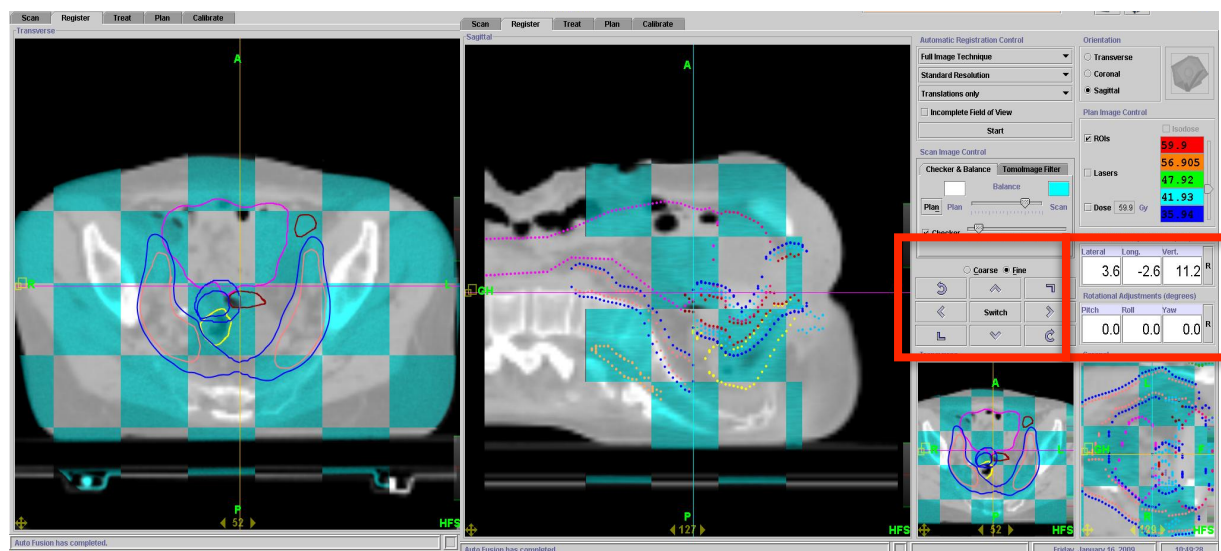
Cet accélérateur permet de délivrer un faisceau de photons via l'accélération d'électrons de six méga-volts (MV) en vue de l'irradiation. On peut également utiliser ce faisceau pour la réalisation d'une imagerie de contrôle du positionnement nommé MVCT (Mega-Voltage Computed Tomography) néanmoins l'énergie est dans ce cas diminuée à quatre MV. De plus, un système de collimateur de 64 lames intercalées

permet de moduler la forme et l'intensité du champ en temps réel. Enfin, la table sur laquelle est positionné le patient peut avoir une translation longitudinale ce qui permet un traitement hélicoïdal mais aussi l'acquisition d'imageries en coupe.

On retrouve plusieurs bénéfices liés à cette technique mais aussi quelques inconvénients.

En effet, l'amélioration de la balistique permet d'augmenter la dose aux volumes cibles mais aussi de diminuer les doses sur les volumes à risques (35-37). L'imagerie embarquée permet une nette amélioration du repositionnement par l'apport d'une tomodynamométrie au lieu des images de radiographie (27). (Figure 8).

Figure 8. Exemple de MVCT permettant d'évaluer la qualité du repositionnement et permettre des décalages.



La TDM grise correspond à la TDM initiale avec les contours initiaux. La TDM en bleu est la TDM du jour réalisée par la machine de traitement. On remarque, sur la droite (encadré en rouge), un outil pour permettre de déplacer les images l'une par rapport à l'autre avec le calcul des corrections à réaliser pour que le patient soit correctement traité.

Néanmoins, certains auteurs estiment qu'il existe un risque d'augmentation des cancers radio-induits lié au fait qu'un volume plus important du corps soit exposé à l'effet du rayonnement à des doses faibles (38). De plus, les volumes de traitement peuvent être sous-traités dans le cas où la modification inter- et intra-fraction est trop importante du fait de marge réduite de PTV (39 – 40). Ce risque est néanmoins contrôlé par les imageries quotidiennes. Et enfin, une erreur de délinéation peut aboutir à un sous-dosage ou surdosage important du fait du fort gradient de dose.

B. Chimiothérapie concomitante

1. Indications et résultats

Plusieurs auteurs ont rapporté un bénéfice grâce à l'utilisation de la chimiothérapie concomitante (41). Une large méta-analyse de la Cochrane qui porte sur plus de 13 études et 3000 patientes a largement confirmé ces résultats avec une amélioration de la survie globale, sans récurrence et sans récurrence à distance (41). (Tableau 2).

Par ailleurs, une seule étude a montré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante en cas d'adénocarcinome (42).

Tableau 2. Impact de la chimiothérapie concomitante sur la survie sans rechute à 5 ans selon la méta-analyse de la Cochrane (41).

Survie	HR	IC95 %	p	Gain en survie (%)
Survie sans maladie	0,78	0,7 – 0,87	0,000	8
Survie sans maladie loco-régionale	0,76	0,68 – 0,86	0,000	9
Survie sans maladie métastatique	0,81	0,72 – 0,91	0,000	7

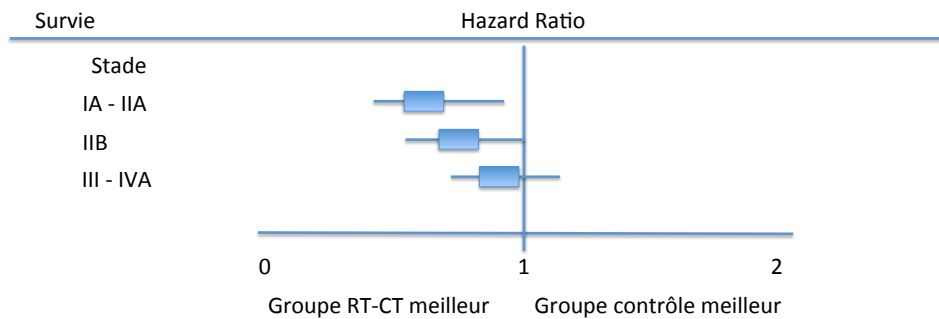
HR : Hazard Ratio ; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 % ; p : valeur de p

Il semble par ailleurs que ce soit les patientes avec des stades précoces qui bénéficient de la chimiothérapie sur la survie (41). (Figure 9).

Ainsi dans la méta-analyse sur les chimiothérapies concomitantes, les stades de IA à IIA ont une survie augmentée grâce à l'association avec la chimiothérapie mais une absence de gain pour les stades plus avancés (41).

Néanmoins, il existe une augmentation des toxicités par rapport au traitement par radiothérapie seule (41).

Figure 9. Impact de la chimiothérapie concomitante sur la survie selon le stade FIGO d'après la méta-analyse de la Cochrane (41).



Stade selon la classification FIGO ; RT-CT : radio-chimiothérapie. Ici, on remarque que les stades IA à IIA bénéficient le plus de la chimiothérapie concomitante sur la survie.

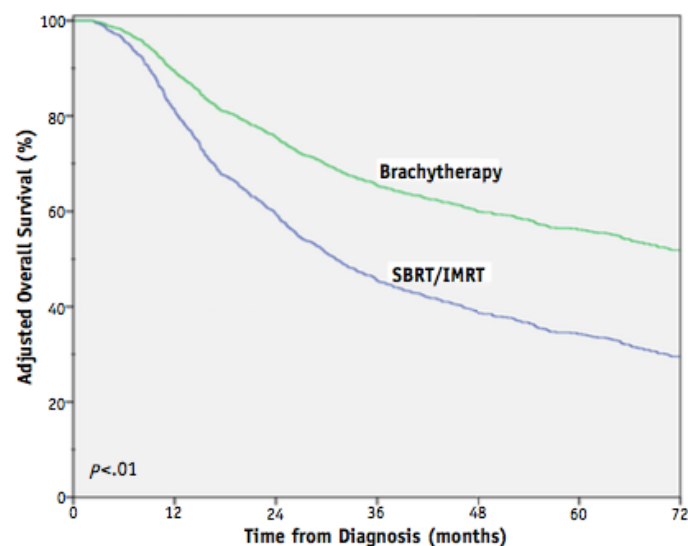
2. Types de chimiothérapie

La méta-analyse de la Cochrane ne retrouve pas de différence entre les différentes chimiothérapies concomitantes (41). Néanmoins, les autres types de régimes incluant ceux avec du 5-Fu présentent un taux de toxicité plus élevé. Les recommandations retiennent donc un traitement par Cisplatine en l'absence de contre-indication (42).

C. Traitement de clôture

Plusieurs études ont rapporté les résultats non comparatifs et non randomisés entre des traitements de clôture par curiethérapie, radiothérapie externe et chirurgie (43-46). Gill *et al.*, ont étudié les résultats de différentes techniques de surimpression par radiothérapie externe sur une cohorte nationale rétrospective de 7654 patientes (43). Ils décrivent une moins bonne survie globale en cas de surimpression par radiothérapie externe en comparaison à un traitement par curiethérapie (HR = 1,86 [IC95 % 1,35 – 2,55]). (Figure 10).

Figure 10. Résultats de survie globale ajustés selon le type de radiothérapie de clôture dans le temps (en mois). D'après Gill BS *et al.*, *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 2014 (43)

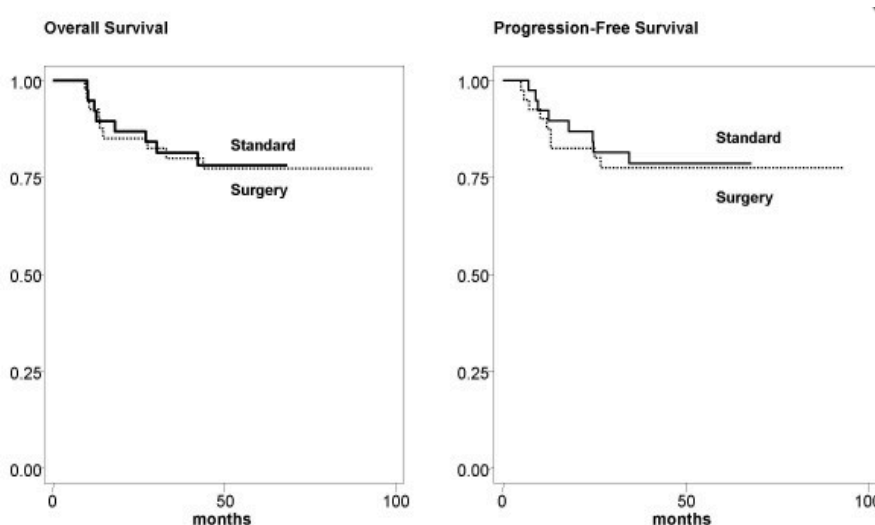


Adjusted Overall survival : survie globale ajustée en % ; *Time from diagnosis (months)* : suivi depuis le diagnostic en mois ; *Brachytherapy en vert* : curiethérapie ; *SBRT/IMRT en bleu* : radiothérapie stéréotaxique ou par RCMI.

1. Chirurgie

Des auteurs montrent l'absence de bénéfice franc à l'hystérectomie post-curiothérapie avec de plus un risque accru de toxicité quel que soit le résidu (44). Pour l'hystérectomie post-radiothérapie versus curiothérapie, seules quelques études semblent montrer des résultats équivalents mais avec un risque de toxicité plus important en cas de chirurgie (23, 45-46). Dans une série non randomisée de 80 patientes, Cetina *et al.*, ont étudié l'impact du traitement de clôture après radiochimiothérapie (curiothérapie ou chirurgie) sans retrouver d'impact sur les taux de survie mais avec un plus haut taux d'hydronéphrose en cas de chirurgie (23). Il n'existe pas d'étude randomisée comparant les différentes modalités de traitement de clôture post-radiothérapie. (Figure 11).

Figure 11. Survie globale et sans maladie selon le type de traitement de clôture entre chirurgie et curiothérapie (standard). D'après Cétina et al., World Journal of Surgical Oncology (23).

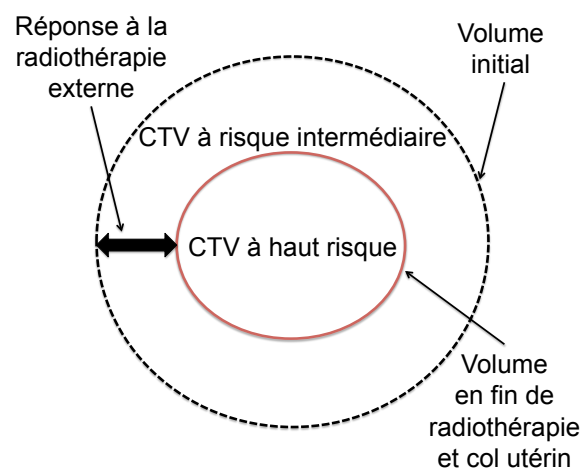


Overall survival : survie globale en % ; *months* : suivi depuis le diagnostic en mois ; *Standard* : traitement de clôture par curiothérapie ; *Surgery* : traitement de clôture par chirurgie.

2. Curiethérapie

La curiethérapie permet de venir mettre en contact ou quasi contact la lésion avec la source de l'irradiation et ainsi suivre les mouvements de la lésion. Cette technique permet donc une irradiation importante dans un petit volume (22,24). En curiethérapie de clôture du cancer du col utérin, on distingue deux volumes selon le risque de récurrence. On décrit le volume à haut risque de récurrence (col utérin et tumeur résiduelle après radiothérapie externe) qui correspond au CTV-HR et le volume à risque intermédiaire incluant la maladie initiale qui correspond au CTV-RI selon les recommandations du groupe européen de curiethérapie et radiothérapie des tumeurs pelviennes (Gyn-GEC ESTRO) (22,24-25). (Figure 12). Ces derniers recommandent également une planification sur imagerie en trois dimensions (3D). En effet, plusieurs auteurs ont montré un gain entre 11 et 43 % de survie globale grâce au guidage 3D de la curiethérapie (24).

Figure 12. Volume de traitement de curiethérapie selon le Gyn-GEC ESTRO (22).

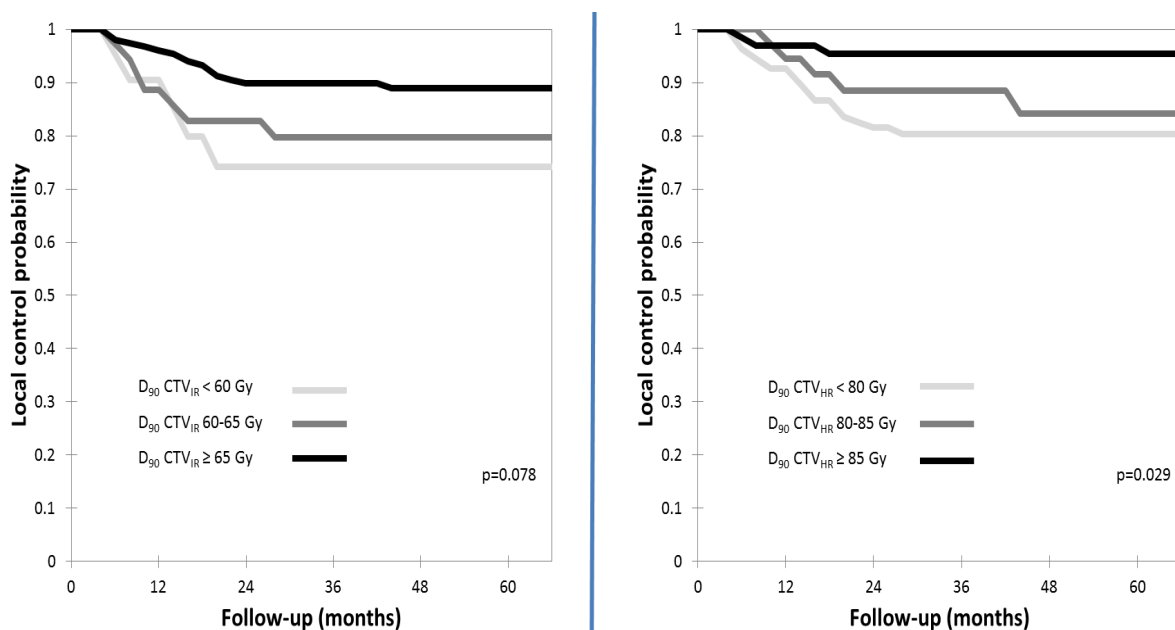


Une étude française randomisée prospective sur 705 patientes a montré le bénéfice de la curiethérapie guidée par imagerie en 3D par rapport à une curiethérapie guidée par clichés radiologiques. Les auteurs décrivent un bénéfice sur la survie sans rechute locale ou loco-régionale (respectivement $p = 0,003$ et $p = 0,001$) mais aussi sur le taux de complications chroniques de grades ≥ 3 ($p = 0,03$) (47).

La dose totale au volume à haut risque (D90 soit la dose à 90 % du volume) est corrélée au contrôle local et doit être de plus de 85 Gy en dose équivalente 2 Gy (EQD2). Le volume à risque intermédiaire doit recevoir 60 Gy en EQD2 (24, 29).

Mazon *et al.*, ont montré l'importance de la couverture dans un article rétrospectif sur 212 patientes. Ils décrivent un taux de contrôle local à 3 ans de 95,4 % pour une dose au CTV-HR ≥ 85 Gy EQD2 et de 80,4 % en dessous de 80 Gy EQD2 ($p = 0,029$) (29). (Figure 13).

Figure 13. Probabilité de contrôle local selon la dose en Gy à la D90 du CTV-RI (à gauche) et HR (à droite). D'après Mazon *et al.*, *Brachytherapy* (29).



Taux de contrôle local (local control probability) dans le temps en mois (Follow-up (months)) selon les doses cumulées en Gy EQD2 reçues par 90 % du volume (D90) à risque intermédiaire (CT-RI) à gauche ou à haut risque (CTV-HR) à droite.

IV Problématiques et objectifs de l'étude

A. Problématiques

La prise en charge du cancer du col de l'utérus par radiothérapie présente plusieurs composantes. Il est nécessaire de délivrer une dose élevée d'irradiation sur l'ensemble de la tumeur mais en préservant au maximum les organes sains au contact (vessie et rectum). Ces derniers peuvent présenter des toxicités très importantes en cas de fortes doses (fistules, nécrose, incontinence, douleurs) (24). On retrouve aussi des toxicités hématologiques liées à l'irradiation des crêtes iliaques et des vertèbres (24). Comme nous l'avons vu, le traitement standard comporte une première séquence en radiothérapie externe de 45 Gy suivie d'une curiethérapie pour délivrer une dose combinée de plus de 85 Gy en EQD2. Néanmoins, la curiethérapie ne permet que difficilement de traiter un large volume. Certaines équipes utilisent donc des techniques d'implantation interstitielle de gaines vectrices dans les paramètres pour pouvoir traiter l'ensemble du volume résiduel à la fin de la radiothérapie (48). Cette technique n'est pas disponible dans l'ensemble des centres de radiothérapie et présente un risque plus important de perforation, hémorragie ou mauvaise application (48).

Le développement des techniques d'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité offre donc l'avantage de pouvoir augmenter la dose en radiothérapie externe tout en maintenant des contraintes aux organes à risques acceptables (35-36). Cette escalade de dose peut permettre une diminution plus importante de la lésion centro-pelvienne et apporter une amélioration de la couverture du volume cible lors de la curiethérapie. En effet, des auteurs ont montré que les tumeurs plus larges

et de plus haut stade FIGO avaient un taux de contrôle local inférieur en partie à cause d'une diminution de la D90 au CTV-HR lors de la curiethérapie (29). De plus, les nouvelles techniques de RCMI permettent de faire une surimpression intégrée et concomitante sur un volume sans augmenter le temps de traitement total (49-50). Or, cette notion est indispensable à cause de la repopulation tumorale rapide qui nécessite un temps de traitement total inférieur à 8 semaines (28-29).

Pour ce faire, nous avons choisi de traiter l'ensemble du volume à risque intermédiaire à 60 Gy en radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie.

B. Objectif

Durant l'année 2009, notre service a créé un protocole de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité avec une escalade de dose en radiothérapie externe à 60 Gy suivie d'un complément de dose par curiethérapie pour une dose totale entre 75 et 80 Gy EQD2. Ce protocole a été développé grâce à des discussions avec les équipes de l'hôpital « La Charité » à Berlin. Cette équipe a d'ailleurs publié ses propres résultats sur 40 patientes et retrouve un taux de contrôle local acceptable, sans toxicités de grade 3 génito-urinaires et avec seulement 5 % de toxicités digestives grade 3 (49).

L'objectif de ce travail est d'évaluer les résultats cliniques de l'ensemble des patientes ayant été traitées selon ce protocole au Centre Oscar Lambret.

Le Tableau 3 résume les différences entre le protocole standard et le protocole utilisé dans notre centre.

Tableau 3. Comparaison du protocole standard et du protocole étudié dans ce travail.

Protocole standard			
Dose idéale (Gy) EQD2$_{\alpha/\beta = 10}$			
	RCMI	CURIETHERAPIE	TOTALE
Volume			
Pelvis	45	NA	≥ 45
CTV-HR	45	≥ 45	≥ 90
CTV-RI	45	≥ 15	≥ 60
Protocole étudié			
Pelvis	45	NA	≥ 45
CTV-HR	60	≥ 15	≥ 75 à 80
CTV-RI	60	NA	≥ 60

EQD2 : Dose équivalente en 2 Gy par fraction ici avec un rapport α/β à 10 pour la tumeur ; Gy : Gray ; CTV : Clinical target volume ou volume cible clinique ; HR : haut risque ; RI : risque intermédiaire.

Matériels et méthodes

I Matériels

A. Population

1. Critères d'inclusion

L'ensemble des patientes traitées consécutivement dans notre centre pour une néoplasie du col utérin localement avancée prouvée anatomopathologiquement et prises en charge par radiothérapie avec une dose initialement prescrite de 60 Gy ($\pm 0,5$ Gy) a été inclus. Toutes les prises en charges ont été validées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

2. Critères d'exclusion

L'ensemble des critères d'exclusion est donné dans l'annexe II.

B. Recueil de données

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur les dossiers cliniques des patientes (via le système informatique et dossiers physiques) et sont définies dans l'annexe III.

C. Prise en charge thérapeutique

1. Stadification

La stadification comprenait un examen clinique minutieux avec touchers pelviens, une imagerie pelvienne par résonance magnétique (IRM) et une imagerie par tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie (TEP-TDM). Si celle-ci ne retrouvait pas d'hypermétabolisme des aires ganglionnaires lombo-aortiques, les patients avaient une stadification chirurgicale lorsque celle-ci était possible. Lors du curage, les patientes ont également eu une sigmoïdopexie en vue de diminuer les volumes d'intestin grêle dans le champ d'irradiation.

2. Traitement par radiothérapie externe

Le traitement comprenait un traitement par radiothérapie avec potentialisation par chimiothérapie et un traitement de clôture par curiethérapie suivant le Gyn-GEC ESTRO (22).

a) Planification du traitement par Tomothérapie :

La planification du traitement était réalisée sur une tomodensitométrie spécifique (Toshiba medical system, Japon) et dédiée après préparation recto-vésicale comprenant un régime sans résidu, une prescription de laxatifs et de suppositoires de glycérine mais également une miction une heure avant l'imagerie puis une prise de 50cl de boisson pour maintenir une semi-réplétion vésicale.

De plus, la quasi-totalité des patientes a également eu la réalisation d'une mousse thermoformée incluant le tronc et la racine des cuisses.

Les coupes étaient de trois millimètres jointives.

Sur cette imagerie, les médecins délimitaient les volumes à risques et les volumes cibles sur un logiciel de planification de traitement de type Oncentra MasterPlan (Nucletron, Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suede). En vue d'améliorer la délimitation, les médecins pouvaient utiliser des techniques de recalage d'imagerie avec la TEP-TDM et l'IRM diagnostique. Les volumes comportaient la délimitation des organes à risques (sac intestinal, sigmoïde, rectum, vessie, crêtes iliaques, têtes fémorales) et des volumes cibles.

Les volumes cibles étaient au nombre de deux :

- CTV 1 : Utérus et le col dans leur totalité, une partie du vagin avec une limite inférieure à 3 cm sous la lésion cervicale, les paramètres et les aires ganglionnaires pelviennes.
- CTV 2 : Masse tumorale centro-pelvienne ou ganglionnaire (si hyperfixation et taille supérieur à un centimètre) visible sur l'imagerie avec une extension de trois millimètres pour former le CTV (ce qui correspond au volume à risque intermédiaire).

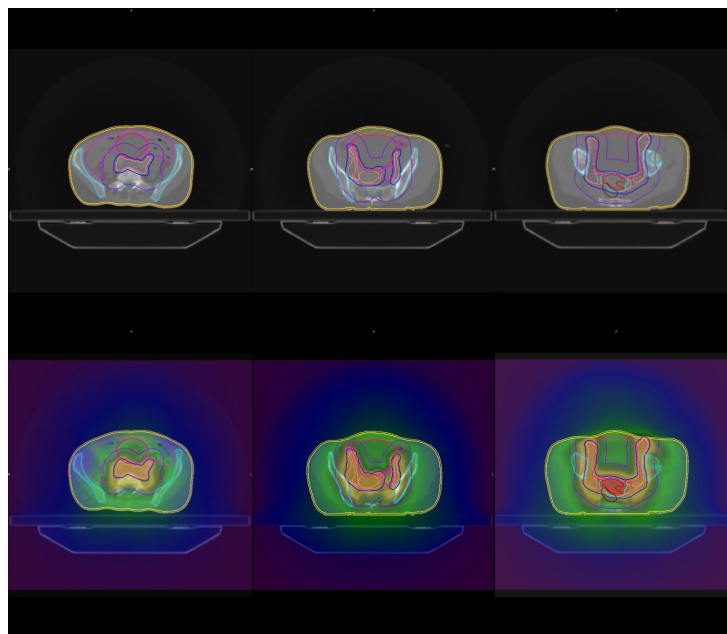
Dans le cas d'une atteinte du tiers inférieur du vagin, les aires inguinales étaient également incluses. Les aires ganglionnaires lombo-aortiques n'étaient incluses que s'il y avait une suspicion d'envahissement sur iconographie radiologique, imagerie métabolique ou prouvée anatomopathologiquement. L'ensemble de ces volumes avait une expansion finale de trois millimètres (puis cinq

millimètres à partir de 2012) en vue de former le PTV qui correspond au volume de traitement.

b) Prescription de la dose :

La dose prévisionnelle pour le PTV 1 était de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy. De manière concomitante, le PTV 2 recevait 59,9 Gy en 28 fractions de 2,14 Gy. (Figure 14).

Figure 14. Exemple de segmentation et dosimétrie.



CTV 1 en rose et CTV 2 en rouge. PTV 1 en bleu foncé et PTV 2 en bleu clair. Vessie en rose fuchsia. Crêtes iliaques en bleu clair.

Répartition de la dose selon les volumes grâce à une technique de radiothérapie externe utilisant la modulation d'intensité. En rouge, dose approchant les 60Gy, en orange et jaune, dose approchant les 50Gy, en vert dose de moins de 10Gy.

Sur ces volumes, une planification était calculée pour une couverture de 95 % du PTV à 95 % de la dose prescrite et un maximum à 105 % de la dose de prescription avec respect des contraintes aux organes à risque. (Tableau 4). Les calculs étaient directement réalisés sur la console du constructeur.

Tableau 4. Contraintes aux principaux organes à risques.

Structures	Contraintes
Vessie, Rectum, Sigmoides	V60 < 2 cm³ V45 < 20 % V40 < 50 %
Grêle	V40Gy < 200 cm³ V45Gy < 50 cm³ Dmax ≤ 50 Gy
Moelle épinière	V40Gy < 10 % Dmax ≤ 45 Gy

Vx Gy < Y % signifie que la dose X en Gy ne peut pas être donnée dans un volume supérieur à Y % du volume de la structure à risque. Ici, le volume de la vessie recevant 65Gy ne peut pas être supérieur à 50 % du volume total ; Dmax ; dose maximale à l'organe.

c) Délivrance du traitement :

Le traitement était délivré sur accélérateur dédié à la RCMI grâce à une technique de radiothérapie hélicoïdale de type tomothérapie utilisant des faisceaux de 6 MV.

Les séances étaient quotidiennes à raison de cinq séances par semaine.

La préparation recto-vésicale était nécessaire durant la totalité du traitement.

Le re-positionnement était fait tous les jours par utilisation de l'imagerie embarquée par MVCT avec une absence de traitement si les volumes cibles n'étaient pas correctement repositionnés ou si les volumes rectaux et vésicaux présentaient de trop larges variations par rapport à l'imagerie de planification. Dans ce dernier cas, les patientes pouvaient avoir des traitements immédiats pour l'évacuation des selles ou des gaz ainsi qu'un nouveau temps de préparation de la réplétion vésicale. Une consultation hebdomadaire était réalisée pour vérifier l'absence de toxicité importante qui aurait nécessité une prise en charge adaptée voire une annulation temporaire ou définitive du traitement. Les patientes avaient également une nouvelle imagerie pelvienne par résonance magnétique entre la quatrième semaine de radiothérapie et la curiethérapie.

3. Traitement par chimiothérapie

Durant la totalité de la radiothérapie, les patientes ont reçu des injections de chimiothérapie hebdomadaire par sels de platine en dehors de contre-indication (allergie, contre-indication biologique, refus, état général). Celui-ci était préférentiellement du cisplatine 40mg/m² en IV avec mesures anti-émétiques associées. Si la fonction rénale avant la mise en route de la chimiothérapie ou durant le traitement présentait une altération, les médecins pouvaient choisir de réaliser une modification de la molécule avec un traitement par carboplatine pour une dose AUC₂. Un contrôle biologique et une consultation avec un oncologue médical étaient nécessaires avant chaque cure. Les cures ne s'étendaient pas pendant la curiethérapie. Six cures de chimiothérapie étaient initialement prévues.

4. Traitement par curiethérapie

a) Pose de l'applicateur :

La pose de l'applicateur de type Fletcher (Varian Medical System Inc., Palo Alto, CA, E-U) était réalisée sous anesthésie générale avec écho-guidage et pose de sonde urinaire. (Figure 15). En cas de nouvelle application, la procédure se faisait sous inhalation de mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote.

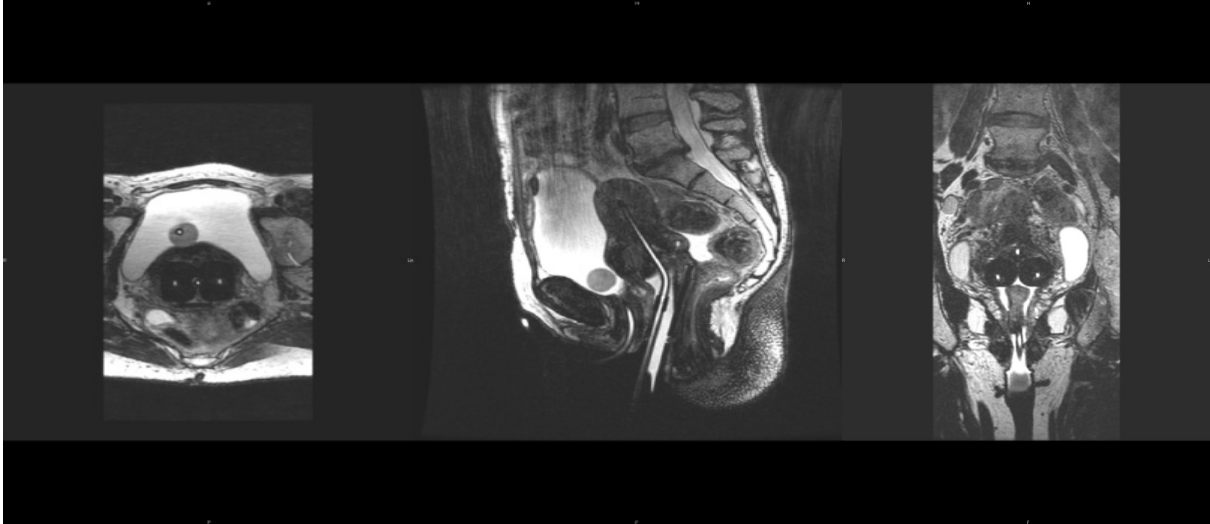
Figure 15. Applicateur de type Fletcher non assemblé à gauche et assemblé comme dans la cavité utéro-vaginale à droite.



b) Planification :

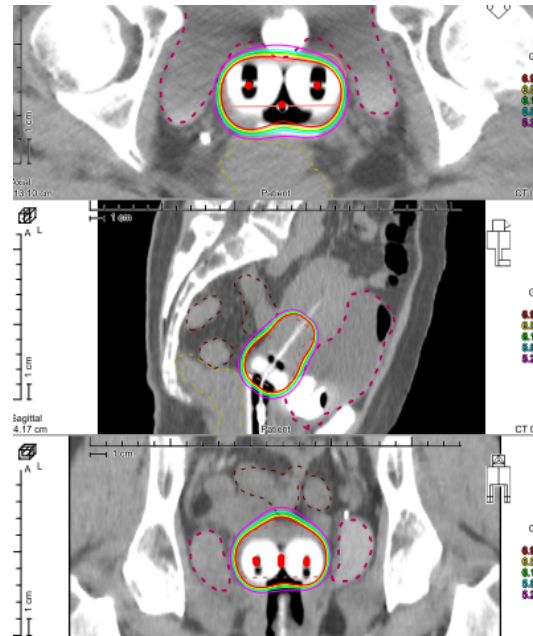
Des imageries par TDM (Toshiba medical system, Japon) et IRM 3T (General Electric, Chicago, Illinois, E-U.) étaient acquises pour permettre la délinéation des organes à risques et des volumes cibles selon les recommandations du groupe européen de curiethérapie pelvienne (24). (Figure 16).

Figure 16. IRM avec séquence en pondération T2. De gauche à droite, coupe axiale, sagittale, et coronale avec applicateur en place (en noir).



Dans notre centre, nous segmentons exclusivement le CTV à haut risque qui correspond au col utérin et à la lésion résiduelle après radiothérapie et décrite en hyposignal sur les séquences en pondération T2 de l'IRM de planification. (Figure 17). En effet, pour rappel le CTV à risque intermédiaire est entièrement traité par radiothérapie externe.

Figure 17. Exemple de délinéation en curiethérapie (lignes en pointillés) et isodoses de dosimétrie (lignes pleines) sur TDM en coupe axiale (en haut), sagittale (milieu) et frontale (en bas).



c) Prescription :

La planification était réalisée sur le TPS Oncentra Masterplan (Nucletron, Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suède) pour une dose de 13 Gy en deux fractions de 6,5 Gy et une dose totale de 78,5 Gy en EQD2 (rapport alpha/beta à 10) en haut débit de dose (HDD) ou une dose de 15 Gy en débit pulsé pour une dose totale de 75,6 Gy en EQD2. Le haut débit permet de délivrer la dose en quelques minutes alors que le débit pulsé délivre 0,5 Gy par heure.

Les doses étaient prescrites sur l'isodose 90 % du CTV-HR avec des contraintes aux organes à risques spécifiques. (Tableau 5).

Tableau 5. Contraintes de doses en curiethérapie par haut débit.

Structures	Contraintes
Vessie	5 Gy < 5 cm³
Rectum	5 Gy < 5 cm³

A noter que le volume à risque intermédiaire correspond au volume initial avant radiothérapie externe et doit recevoir 60Gy. Dans notre cohorte, ce volume est donc totalement traité par radiothérapie externe.

d) Délivrance du traitement :

La délivrance du traitement était réalisée à débit pulsé ou à haut débit utilisant de l'iridium 192 avec un projecteur de source Flexitron (Nucletron, Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suède). (Figure 18).

Par ailleurs, le traitement par curiethérapie devait idéalement débuter dans les 10 jours suivant la radiothérapie externe pour avoir un temps total de traitement inférieur à 52 jours.

Figure 18. Projecteur de source à haut débit à gauche et à débit pulsé à droite.

D. Surveillance

Les toxicités aiguës et tardives ont été enregistrées de façon rétrospective selon l'échelle CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Event) à chaque visite hebdomadaire pendant le traitement et à chaque visite de surveillance. Concernant la surveillance, la première visite avait lieu entre deux et quatre mois après la fin du traitement puis trois fois par an pendant deux ans puis de façon semestrielle jusque la sixième année. Seul un examen clinique était réalisé de manière obligatoire mais des examens par IRM, TEP ou examen clinique sous anesthésie générale étaient faits en cas de doute sur une rechute.

II Critères de jugements

A. Objectifs de l'étude

Evaluer les résultats de notre technique en termes de survie, contrôle de la maladie et taux de toxicité par rapport aux résultats retrouvés dans la littérature.

B. Critères d'évaluation

1. Principal

Le critère de jugement principal est la survie globale définie à partir de la date du diagnostic.

2. Secondaires

Les critères de jugements secondaires sont :

- La survie sans récurrence à partir de la date de la fin de traitement
- La survie sans récurrence loco-régionale
- La survie sans récurrence à distance
- La survie sans toxicité chronique
- Recherche de facteurs pronostiques de survie sans récurrence
- Recherche de facteurs pronostiques de contrôle de la maladie

III Analyses

Les analyses ont été faites sur R Studio, version 3.3.3 (R Studio Team (2016). R Studio: Integrated Development for R. R Studio, Inc., Boston, MA).

A. Analyses descriptives

Les caractéristiques des patientes sont présentées sous formes de tableau de contingence. On retrouve, les fréquences et pourcentages par modalités (%) pour les variables catégorielles et les médianes, valeurs extrêmes et interquartile 25-75 (IQ 25-75) pour les variables quantitatives. Des tests du Khi-2 (et si possible test exact de Fischer) et de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer des populations.

B. Analyses de survie

Les analyses de survie globale (en débutant la période à la date de diagnostic), sans rechute et sans toxicité (en débutant la période de temps à la fin du traitement) ont été initialement descriptives utilisant une technique d'estimation de type Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance de type log-logarithmique à 95 %. Les données pour la survie globale sont censurées à droite à la date de dernière consultation. Les données de survie sans événements sont censurées à droite en l'absence d'événement (décès ou récurrence pour les survies sans récurrence, rechute pour les taux de contrôle) à la date de dernière consultation. Les rechutes locales

sont celles se situant dans le volume de la lésion initiale alors que les rechutes loco-régionales sont les rechutes pelviennes et ganglionnaires.

Ensuite des techniques de log-rank, de régression de Cox et de risque compétitif par Fine & Gray ont été utilisées à la recherche de facteurs pronostiques.

Selon les recommandations, les hazards ratio (HR) et les sub-hazards ratio (sub-HR) sont donnés.

Pour chaque facteur potentiel, les hypothèses de risques proportionnels (HRP) et de log-linéarité (HLL pour les variables quantitatives exclusivement) ont été recherchées.

En cas d'échec de l'HLL, une dichotomisation était faite via les interquartiles 25-75 ou selon les résultats de la littérature.

Les analyses multivariées ont été faites avec les variables présentant une valeur de p inférieur à 0,1 en analyses univariées et avec un maximum d'une variable pour 10 évènements.

IV Démarches réglementaires

Cette recherche respecte la loi Jardé, publiée au journal officiel le 5 mars 2012, avec une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et à la commission d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) et un formulaire de non opposition envoyé à chaque patiente incluse dans l'étude avec un délai d'un mois et une semaine pour la réponse.

Résultats

I Population

Nous avons inclus 190 patientes après exclusion des refus (n=2) ou des patientes n'ayant pas pu recevoir de formulaire de non-opposition (n=6).

Elles ont toutes été prises en charge de manière consécutive dans notre centre avec un diagnostic entre octobre 2008 et novembre 2014.

L'âge médian au moment du diagnostic était de 48,5 ans (IQ 25-75 : 40,2 – 58,8) avec des âges limites entre 22,6 et 88,7 ans.

Trois patientes ont eu un diagnostic en cours de grossesse (à 19, 26 et 36 semaines d'aménorrhée).

Seules 24 patientes ont eu un diagnostic consécutif au dépistage sans signe clinique (12,6 %). Une majorité des patientes présentaient des métrorragies (151 patientes soit 79,1 %).

Le Tableau 6 résume les caractéristiques des patientes.

Tableau 6. Caractéristiques de la population (n = 190).

	Médiane (IQ25-75) ou nb (%)
Caractéristiques	
Age	48,5 (40,2 – 58,8)
Tabagisme	61 (32,1 %)
Ethylisme	8 (4,2 %)
OMS	0 (0-0)
0	183 (93,3 %)
1	11 (5,8 %)
2	2 (1,1 %)
Poids avant traitement (Kg)	67 (56 – 78)
IMC avant traitement (Kg/m²)	25,3 (21,4 – 30,1)
IMC > 25 Kg/m²	93 (49,0 %)
IMC > 30 Kg/m²	45 (23,7 %)
Symptômes	159 (83,7 %)
Dépistage	24 (12,6 %)
Durée des symptômes (en mois)	2,1 (0,5 – 6)

OMS : statut selon la classification de l'organisation mondiale de la santé ; IMC : indice de masse corporelle ; nb : nombre de patientes.

La plupart des patientes (160 patientes soit 84,2 %) présentaient un carcinome épidermoïde et 24 patientes présentaient un adénocarcinome (12,6%). Les autres présentaient des cancers adénosquameux (n=2), un carcinome verruqueux (n=1), un carcinome à cellules claires (n=1) et un cancer muco-sécrétant (n=1). Le stade le plus fréquemment retrouvé était le stade IIB chez 85 patientes (44,5 %) avec un envahissement ganglionnaire (toutes modalités confondues) chez 84 patientes (44,7 %) dont 45 avec un envahissement ganglionnaire lombo-aortique (23,7 %).

On note que 20 patientes avaient un curage positif malgré l'absence de fixation à la TEP (10,5 %), soit 12,2 % de faux négatif.

La taille tumorale médiane clinique au moment du début de traitement était de quatre centimètres avec des tailles limites entre un et dix centimètres.

Concernant la lymphadenectomie lombo-aortique, 14 patientes ont présenté une toxicité (7,1 %), trois patientes ont présenté une hémorragie durant la chirurgie (1,5 %), deux patientes ont présenté une infection, une patiente a dû être prise en charge pour une hydronéphrose sur lymphocèle et enfin une patiente a présenté un trouble ventilatoire. La durée médiane d'hospitalisation était de trois jours avec des séjours entre deux et 43 jours.

A noter qu'aucun signe clinique et biologique n'est associé avec le stade FIGO ou l'envahissement ganglionnaire en dehors de la neutrophilie (polynucléose supérieure à $7500/\text{mm}^3$) et du stade FIGO > IIA ($p=0,014$). Ainsi, 29 patientes sur 109 sans polynucléose (26,6 %) avaient un stade FIGO > IIA contre 33 sur 35 avec neutrophilie (94,3 %). De la même manière, les patientes avec neutrophilie avaient plus souvent une taille de lésion supérieure à 5cm (19/35 [54,3 %] contre 37/109 [33,9 %], $p=0,026$).

Les symptômes cliniques étaient associés à une taille supérieure à cinq centimètres ($p=0,02$). Seulement 88 patientes sur 159 (55,3 %) avaient une lésion plus petite en cas de symptômes contre 24/31 (77,4 %) en l'absence de symptomatologie ($p=0,03$).

Les 24 patientes avec un adénocarcinome présentaient toutes des symptômes (100%) contre seulement 30 patientes sur 160 (18,75%) qui avaient un carcinome épidermoïde ($p = 0,01$).

Les caractéristiques des tumeurs sont détaillées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des tumeurs (n = 190).

	nb (%)
Stade FIGO pelvien	
IB1	16 (8,4 %)
IB2	44 (23,2 %)
IIA	13 (6,8 %)
IIB	85 (44,7 %)
IIIA	5 (2,6 %)
IIIB	13 (6,8 %)
IVA	14 (7,4 %)
Dont atteinte vésicale	14 (7,4 %)
Dont atteinte rectale	1 (0,5 %)
Taille (mm)	48 (40 – 60)
Envahissement ganglionnaire	84 (44,2 %)
LAo	45 (23,7 %)
Anatomopathologie	
CE	160 (84,2 %)
ADK	24 (12,6 %)
Peu différencié	43 (22,6 %)
Volume IRM (cm ³)	32,7 (18,56 – 64,7)

FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique ; CE : Carcinome épidermoïde ; ADK : Adénocarcinome ; LAo : lombo-aortique ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; nb : nombre.

II Traitements

A. Radiothérapie externe

La durée totale de traitement médiane était de 41 jours avec des extrêmes entre 34 jours (compliance et arrêt précoce) et 83 jours (choc septique à point de départ urinaire chez une patiente traitée sans chimiothérapie). Une IRM pelvienne en fin de radiothérapie externe a été faite chez 169 patientes (88,9 %) en comptant les IRM réalisées lors de la curiethérapie. On retrouvait une diminution de plus de 50 % du volume lésionnel par rapport à l'imagerie diagnostique chez 155 patientes (81,6 %). A noter qu'une lésion résiduelle d'au moins trois centimètres lors de la curiethérapie était plus fréquemment retrouvée chez les patientes avec une lésion de plus de cinq centimètres au diagnostic (25/67 [37,3 %] contre 19/92 [20,7 %], $p = 0,016$) en cas de lésion de taille inférieure.

B. Chimiothérapie

La plupart des patientes ont eu un traitement associé à une chimiothérapie concomitante (180 patientes [94,7 %]).

Les patientes sans chimiothérapie présentaient un âge important ($n = 6$) ou des antécédents lourds ($n = 2$) et une patiente a refusé la chimiothérapie. Du fait d'une taille importante ($n = 6$), de grossesse ($n=3$), de délai pour la prise en charge ($n = 1$), 10 patientes ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (5,3 %) avec 50 % de réponses (cinq patientes). Le protocole de chimiothérapie par cisplatine a été utilisé pour la majorité des patientes (169 patientes [88,9 %]) avec un nombre de cures

compris entre une et neuf cures (pour une seule patiente). La majorité des patientes ont eu un minimum de cinq cures (152 patientes [80,0 %]). Une patiente a reçu moins de cinq cures devant un manque de compliance alors que les autres ont présenté une toxicité limitante.

C. Traitement de clôture

Enfin, 173 patientes ont eu une curiethérapie de clôture (91,1 %) délivrée en haut débit de dose (HDD) pour 124 patientes (65,3 %) et associée à un guidage par IRM pour 125 patientes (65,8 %). Il y a eu cinq échecs de cathétérisme (2,6 %) lors de la pose de l'applicateur de curiethérapie en lien avec la morphologie de la patiente ou de ses organes génitaux.

Seules 10 patientes (5,3 %) ont reçu une surimpression par radiothérapie externe pour une dose médiane de 14,4 Gy et des doses entre 10 et 19,6 Gy.

Finalement, sept patientes ont eu une chirurgie de clôture (3,7 %), dont deux patientes sans curiethérapie (1,0 %). Seulement trois patientes ayant eu une chirurgie présentaient une tumeur résiduelle sur la pièce anatomopathologique dont une patiente sans curiethérapie (42,9 %).

Les quatre patientes sans traitement de clôture présentaient une septicémie ou choc septique (n = 2), une toxicité résiduelle importante (n = 1), une patiente présentait une évolutivité métastatique en fin de radio-chimiothérapie et la dernière avait un état général qui ne permettait pas de traitement complémentaire.

Enfin, l'étalement total médian du traitement était de 50 jours (IQ 25-75 entre 48 et 54).

Le Tableau 8 résume les caractéristiques des traitements.

Tableau 8. Caractéristiques des traitements (n = 190).

	Médiane (IQ25-75) ou nb (%)
Chimiothérapie concomitante	180 (94,7 %)
Nb de cures	6 (5-6)
Biologie lors de la première cure	
Anémie	49 (25,8 %)
Lymphopénie	41 (21,6 %)
Thrombocytose	38 (20,0 %)
Neutrophilie	35 (18,4 %)
Curiethérapie	173 (91,1 %)
Curiethérapie guidée par l'IRM	128 (67,3 %)
HDD	124 (65,3 %)
Complication	5 (2,6 %)
Surimpression centro-pelvien par RCMI	10 (5,3 %)
Chirurgie de clôture exclusive	2 (1,1 %)
Chirurgie post-curiethérapie	6 (3,2 %)
Temps de traitement total (RT/Curie) en jours	50 (48 – 54)

Nb : Nombre ; Hb : Hémoglobine ; mm³ : millimètre cube ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; HDD : Curiethérapie délivrée en haut débit de dose ; RT : Radiothérapie ; Curie : curiethérapie ; nb : nombre.

III Résultats

Suivi médian de 4,7 ans (IC95 % 4,5 – 4,9).

A. Toxicités

1. Toxicités aiguës

La tolérance de la radiothérapie externe a été marquée par une toxicité aiguë pour 71 patientes (37,4 %) principalement de grade 1.

Par ailleurs, 17 patientes présentaient une toxicité rectale grade ≥ 2 (9,0 %), 12 patientes ont eu des toxicités de type nausée/vomissement de grade ≥ 2 (6,3 %) et enfin sept patientes ont présenté une cystite de grade 2 (3,7 %). Trois patientes ont eu un arrêt temporaire de la radiothérapie pour altération de l'état général, septicémie et choc septique. Deux patientes ont eu un arrêt de traitement avant la fin de la radiothérapie, une pour absence de compliance à 40 Gy et une autre pour altération de l'état général à 57 Gy. Concernant les toxicités graves, une patiente a présenté une endocardite et une autre patiente est décédée suite à un choc septique sur pyélonéphrite en fin de radiothérapie. Il faut noter que la patiente avait une dilatation rénale sur sa tumeur.

Les toxicités aiguës de la chimiothérapie ont été modérées.

Sur les 28 patientes (20,0 %) ayant eu moins de cinq cures, 20 patientes ont eu un report ou annulation de cure sur toxicité hématologique (10,5 %), trois patientes (1,5 %) ont présenté une infection, les autres ont présenté d'autres types de toxicité

principalement à type d'altération de l'état général. Enfin, la patiente qui a eu un arrêt de traitement sur souci de compliance n'a également pas reçu cinq cures. La toxicité pondérale a été modérée (médiane de variation de 2,8 %). Une patiente a également fait une tentative d'autolyse médicamenteuse durant la prise en charge. Enfin, 10 patientes (5,3 %) ont présenté une insuffisance rénale obligeant une modification du protocole de chimiothérapie pour du carboplatine. A noter qu'il n'y a pas eu plus de toxicité hématologique limitante dans le groupe des patientes irradiées sur les aires lombo-aortiques ($p = 0,315$).

Les toxicités aiguës lors de la curiethérapie étaient rares. Seulement cinq patientes (2,5 %) ont eu une complication. On retrouvait deux perforations (1,0 %), une patiente avec une infection, une avec une hémorragie lors de la dépose du matériel et une autre avec une mauvaise disposition nécessitant une nouvelle application.

2. Toxicités tardives

Les toxicités tardives ont été également modérées avec 30 patientes qui présentaient des toxicités tardives de grade ≥ 2 (15,8 %) dont 12 patientes avec des toxicités tardives de grade ≥ 3 (6,3 %).

Concernant les autres toxicités graves, cinq patientes ont eu une pose d'endoprothèse urétérale, une patiente a eu une pyélostomie, deux patientes ont présenté une gréliste, deux patientes ont dû avoir une chirurgie pour fistule, deux patientes ont eu des sigmoïdites, une patiente a eu une colostomie et enfin une patiente a eu une dilatation rénale sur fibrose pelvienne. Une seule pose d'endoprothèse était due à la tumeur centro-pelvienne.

Le Tableau 9 résume les taux et types de complications aiguës et tardives.

Tableau 9. Complications aiguës et chroniques (n = 190).

Toxicités aiguës	nb (%) ou fréquence (IQ 25-75)
Toxicité hématologique limitante	20 (10,5 %)
Complications aiguës	71 (37,4 %)
Fistule	2 (1,1 %)
Rectite	47 (24,7 %)
Grade ≥ 2	17 (9,0 %)
Cystite	29 (15,3 %)
Grade ≥ 2	7 (3,7 %)
Nausée/vomissement	28 (14,7 %)
Grade ≥ 2	12 (6,3 %)
Modification du poids relatif (%)	2,8 % (0 – 5,1)
Toxicités chroniques urinaires, digestives ou vaginales	
Tout type	59 (31,1 %)
Dont grade ≥ 2	30 (15,8 %)
Dont grade ≥ 3	12 (6,3 %)
Rectite (grade ≥ 3)	2 (1,0 %)
Urinaire basse (grade ≥ 3)	5 (2,6 %)
Vaginale (grade ≥ 2)	4 (2,1 %)
Synéchie	26 (13,7 %)

*IMC : Indice de masse corporelle ; Kg : Kilogramme ; m² : mètre carré ; ≥ X : supérieure ou égale à X ;
nb : nombre.*

B. Décès et rechutes

1. Décès

A la fin du suivi, 57 patientes sont décédées (30,0 %) dont au moins 46 par cancer du col utérin (24,2 %). Les autres causes de décès étaient un cancer pulmonaire pour deux patientes (1,0 %), un choc septique pour deux patientes (1,0 %), un œdème pulmonaire aigu pour une patiente (0,5 %) et un sarcome de l'endomètre pour la dernière (0,5 %). Il n'a pas été possible de retrouver la cause du décès pour les autres patientes qui ne présentaient pas de cancer lors de la dernière consultation de suivi. Les quatre patientes sans traitement de clôture sont décédées. Une seule femme enceinte au diagnostic est décédée. La majorité des patientes sont décédées après rechutes (46 patientes sur 63 [74,6 %]).

2. Rechutes

Concernant les rechutes, 33 patientes (17,4 %) ont eu une récurrence locale, 43 patientes ont eu une récurrence loco-régionale (22,6 %) et 44 patientes ont eu une rechute métastatique (23,2 %) pour un total de 63 rechutes (33,2 %) dont 21 poursuites évolutives (11,1 %). Une patiente était métastatique dès la fin de la radiochimiothérapie. Les sites de disséminations métastatiques étaient pulmonaires pour 23 patientes (12,1 %), ganglionnaires pour 18 (9,5 %), hépatiques pour 13 (7,1 %) et osseux pour 13 patientes également (7,1 %).

Parmi les patientes avec un stade FIGO III ou IV (n = 32), on dénombre un total de neuf rechutes loco-régionales (28 %) et 24 sur 78 chez les patientes ayant une lésion de plus de 5 cm (30,8 %).

Les caractéristiques des résultats sont détaillées Tableau 10.

Après rechute, 53 patientes (28,1 %) ont eu un traitement. La majorité a eu une chimiothérapie (44 patientes [23,2 %]), 15 patientes (7,9 %) ont eu un traitement par chirurgie et sept patientes (3,7 %) ont eu un traitement par radiothérapie.

Après traitement, quatre patientes étaient en seconde rémission sur les six (66,7 %) qui présentaient une récurrence (ou poursuite) locale exclusive.

Tableau 10. Résultats carcinologiques sur la population totale (n = 190) et sur la population qui présente une rechute (n = 63).

	nombre de patientes (%)	
	(n = 190)	(n = 63)
Rechute	63	(33,2 %)
Dont poursuite évolutive	21	(11,1 %)
Rechute locale	33	(17,4 %)
Rechute loco-régionale	43	(22,6 %)
Rechute métastatique	44	(23,6 %)
Décès	57	(30,0 %)
Décès par cancer	46	(24,2%)

IV Survie et analyses des variables pronostiques

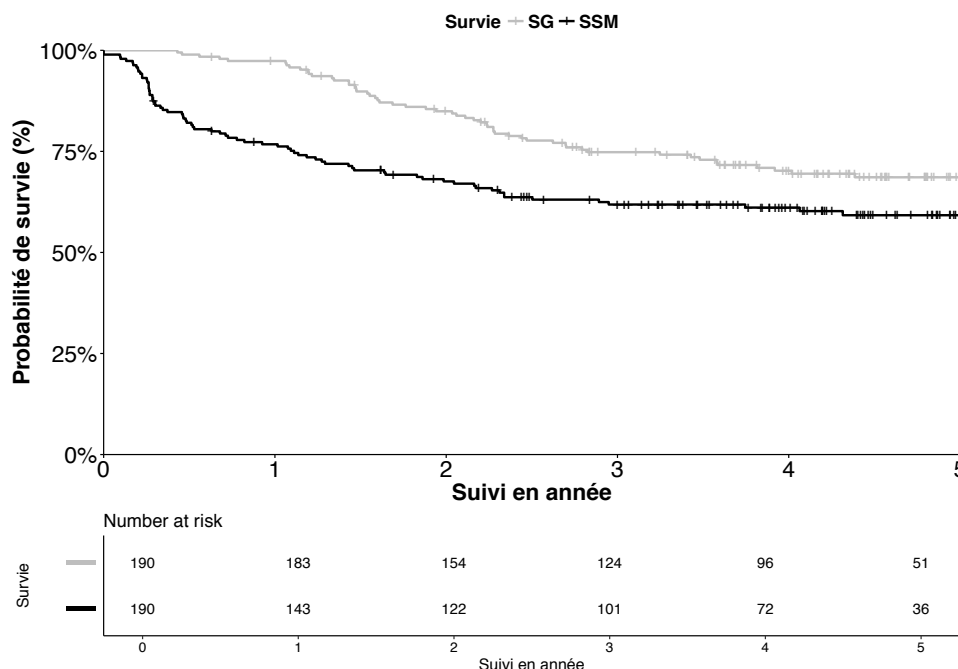
A. Survie globale

A deux, trois et cinq ans, les taux de survie globale étaient respectivement de 84,9 % (IC95 % 79,9 - 90,2), 74,8 % (IC95 % 68,8 – 81,4) et 68,6 % (IC95 % 61,9 – 76,0).

La Figure 19 représente la probabilité de survie globale (SG) et sans maladie (SSM) selon Kaplan-Meier.

La survie globale médiane après rechute était de 2,4 ans (IC95 % 2,0 - 2,8).

Figure 19. Probabilité de survie globale (SG) et sans maladie ou progression (SSM) selon Kaplan-Meier.



Estimation de survie selon le suivi en année pour la survie globale (SG) et sans maladie (SSM).

Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps.

B. Survie sans rechute et taux de contrôle

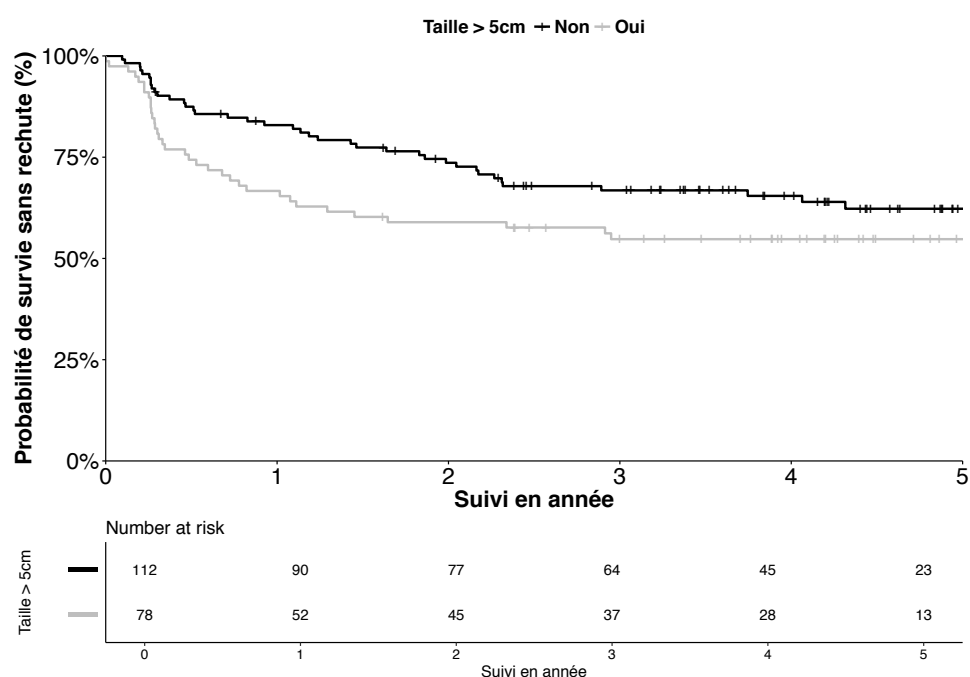
A deux, trois et cinq ans, les taux de survie sans rechute ou progression étaient respectivement de 67,6 % (IC95 % 61,2 – 74,6), 61,9 % (IC95 % 55,2 – 69,3 %) et 59,2 % (IC95 % 52,3-67,0). (Figure 19).

A deux, trois et cinq ans, les taux de rechutes étaient respectivement de 28,4 % (IC95 % 65,4 – 78,4), 33,3 % (IC95 % 26,1 – 39,1) et 35,2 % (IC95 % 27,6-42,0).

Les patientes avec une taille tumorale de plus de cinq centimètres au diagnostic avaient une moins bonne survie sans maladie (HR = 1,7, [IC95 % 1,0 – 2,7]).

A trois ans, les patientes avec une taille tumorale de plus de cinq centimètres avaient une survie sans maladie de 54,8 % (IC95 % 44,7 – 67,1) contre 66,8 % (IC95 % 58,5 – 76,3) pour celles avec une plus petite tumeur. (Figure 20).

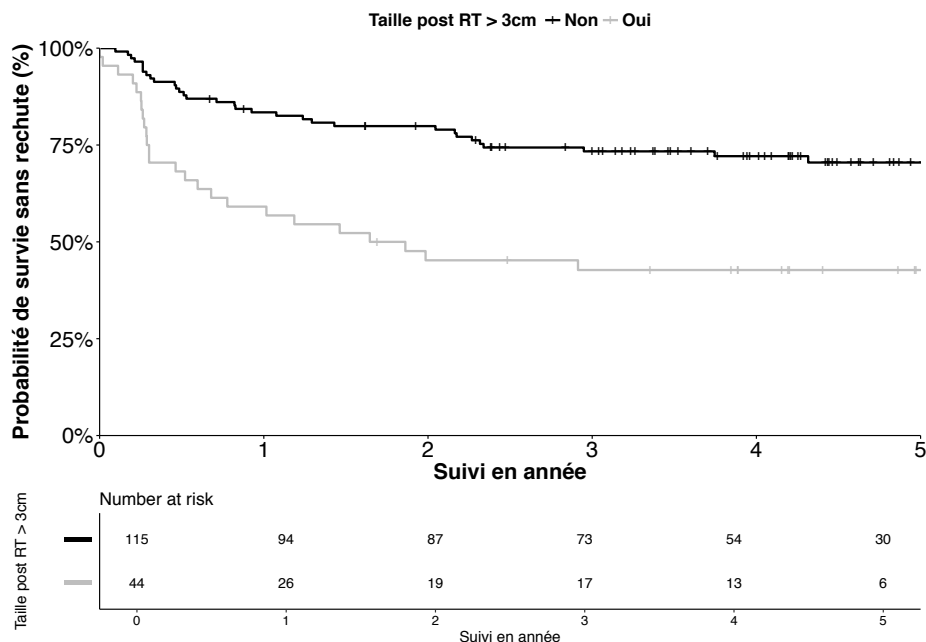
Figure 20. Probabilité de survie sans maladie selon la taille tumorale initiale (plus ou moins de cinq centimètres).



Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps ; Taille > 5cm : taille au diagnostic de plus de cinq centimètres.

De la même manière, les patientes avec une taille de lésion résiduelle supérieure à trois centimètres à la fin de la radiothérapie avaient une moins bonne survie sans maladie (HR = 2,7, [IC95 % 1,6 – 4,5]). A trois ans, les patientes avec une taille de lésion résiduelle de plus de trois centimètres présentaient une survie sans rechute de 42,7 % (IC95 % 30,3 – 60,3) contre 73,4 % (IC 95 % 65,6 – 82,0) pour les autres. (Figure 21).

Figure 21. Probabilité de survie sans maladie selon la taille tumorale en fin de radiothérapie externe (plus ou moins de trois centimètres).



Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps ; Taille post RT > 3 cm : taille tumorale en fin de radiothérapie supérieure à trois centimètres.

Un modèle multivarié incluant ces deux variables n'est pas possible devant leur association.

Aucun modèle multivarié n'a pris en compte les paramètres biologiques devant le nombre de données manquantes.

Le Tableau 11 décrit les résultats univariés par modèle de Cox sur la survie sans rechute.

Tableau 11. Résultats des analyses univariées pour la survie sans récurrence.

Modèle de Cox		
	valeur de p	HR (IC95 %)
Tabac	0,25	0.7 (IC95 % 0,4 – 1,3)
Dépistage	0,54	1,2 (IC95 % 0,6 – 2,5)
Symptômes	0,47	1,3 (IC95 % 0,7 – 2,5)
OMS ≥ 1	0,93	1,0 (IC95 % 0,5 – 2,3)
Anémie	0,07	1,7 (IC95 % 1,0 – 3,0)
Neutrophilie	0,46	1,3 (IC95 % 0,7 – 2,4)
Thrombocytose	0,07	1,5 (IC95 % 1,0 – 3,2)
Stade FIGO > IIA	0,39	1,3 (IC95 % 0,7 – 2,4)
Gg pelvien ou lombo-aortique	0,23	1,4 (IC95 % 0,8 – 2,2)
Gg lombo-aortique	0,12	1,5 (IC95 % 0,9 – 2,6)
Taille de la lésion > 5 cm	0,04^x	1,7 (IC95 % 1,0 – 2,7)
Anatomopathologie	0,09	1,6 (IC95 % 0,9 – 2,9)
IMC > 25 Kg/m²	0,20	0,8 (IC95 % 0,5 – 1,3)
IMC > 30 Kg/m²	0,67	0,9 (IC95 % 0,5 – 1,6)
Nb de cure ≥ 5	0,74	0,9 (IC95 % 0,6 – 1,5)
Taille > 3 cm après RCMI	0,00^x	2,7 (IC95 % 1,6 – 4,5)
Réduction de plus de 50 %	0,11	0,5 (IC95 % 0,2 – 1,2)
Curiethérapie	0,12	0,6 (IC95 % 0,3 – 1,2)
Curiethérapie par IRM	0,43	1,3 (IC95 % 0,7 – 2,5)
HDD	0,18	0,7 (IC95 % 0,7 – 1,2)
Temps de traitement ≥ 52 j	0,37	2,3 (IC95 % 1,3 – 4,1)

^x valeur de p < 0,05 ; OMS : Echelle de performance selon la classification de l'organisation mondiale de la santé ; FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique ; Gg : envahissement ganglionnaire ; IMC : Indice de masse corporelle ; Nb : Nombre ; j : Jours ; HR : Hazard ratio ; NA : Non applicable ; HDD : curiethérapie par haut débit de dose

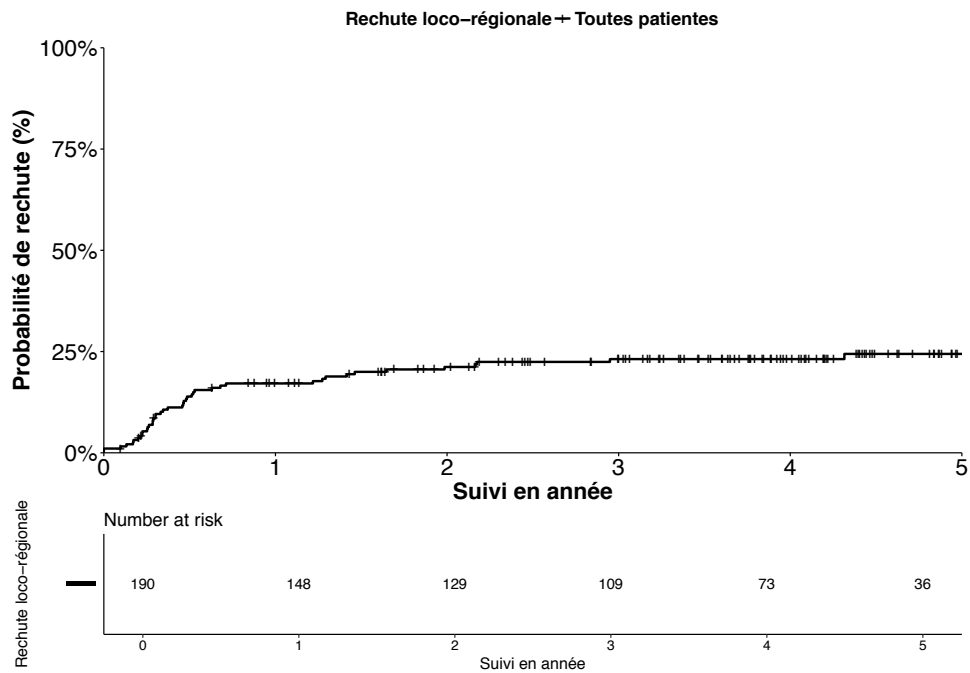
C. Survie sans rechute loco-régionale et taux de contrôle local et loco-régional

A deux, trois et cinq ans, le taux de contrôle local était respectivement de 82,9 % (IC95 % 77,5 – 88,6), 80,9 % (IC95 % 76,8 – 88,0) et de 80,9 % (IC95 % 76,8 – 88,0).

A deux, trois et cinq ans, les taux de survie sans rechute loco-régionale étaient respectivement de 72,2 % (IC95 % 66,0 – 78,9), 67,6 % (IC95 % 61,1 – 74,7) et de 62,1 % (IC95 % 55,2 – 70,0).

Enfin, à deux, trois et cinq ans, le taux de contrôle loco-régional était respectivement de 78,8 % (IC95 % 73,1 – 85,0), 76,9 % (IC95 % 70,9 – 83,3) et de 75,6 % (IC95 % 69,3 – 82,4). (Figure 22).

Fig 22. Probabilité de rechute loco-régionale selon Kaplan-Meier.

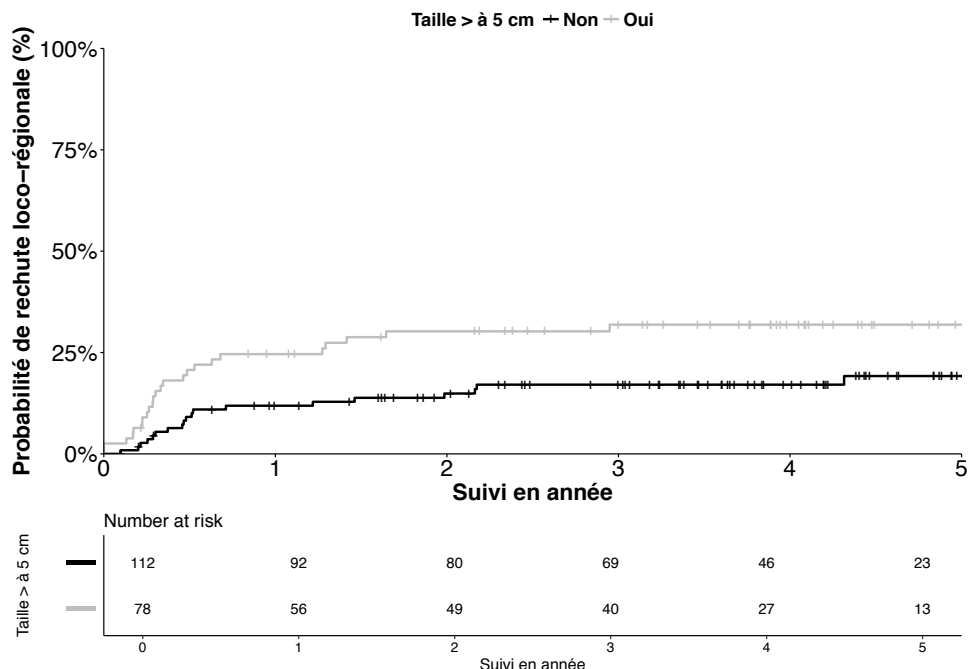


Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps.

Les patientes avec une taille tumorale supérieure à cinq centimètres avaient un plus haut taux de rechute loco-régionale (HR = 2,0 [IC95 % 1,1 – 3,7]).

A trois ans, les patientes avec une petite tumeur présentaient un risque de rechute de 17,1 % (IC95 % 9,5 – 24 %) contre 31,9 % (IC95 % 19,4 – 41,7) pour les patientes avec une tumeur de plus de cinq centimètres. (Figure 23).

Figure 23. Probabilité de rechute loco-régionale selon la taille de la tumeur (plus ou moins de cinq centimètres).

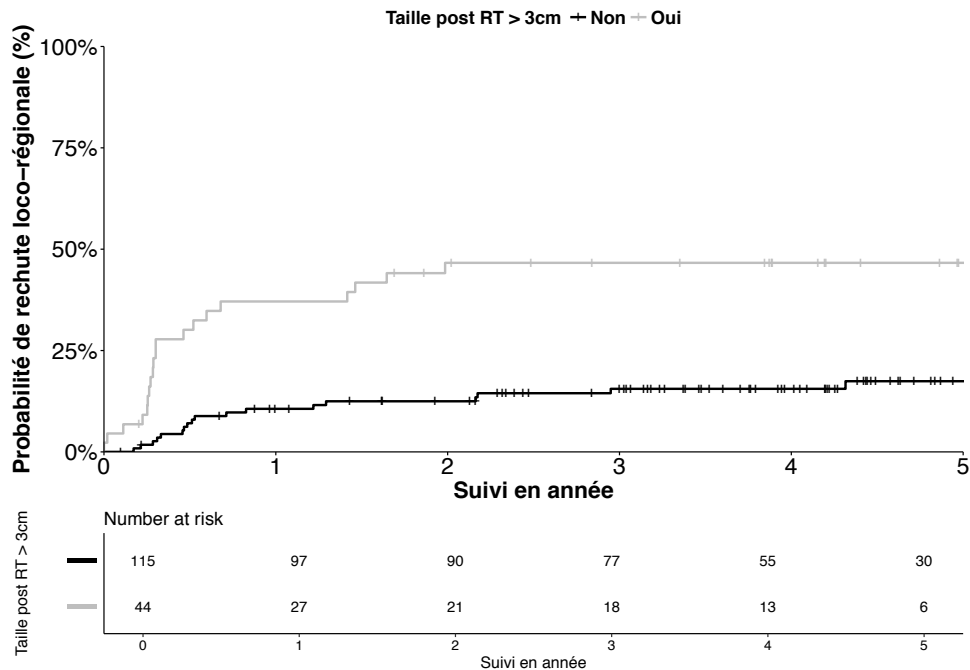


Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps ; Taille > 5cm : taille au diagnostic de plus de cinq centimètres.

De la même manière, les patientes avec une taille résiduelle de plus de trois centimètres après la fin de la radiothérapie externe présentaient un plus grand risque de rechute loco-régionale (HR = 3,8, [IC95 % 2,0 – 7,2]).

A trois ans, les patientes avec une tumeur résiduelle importante avaient un taux de rechute de 46,6 % (IC95 % 29,3 – 59,7) contre 15,6 % (IC95 % 9,5 – 24,7) pour les autres. (Figure 24).

Figure 24. Probabilité rechute loco-régionale selon la taille tumorale en fin de radiothérapie externe (plus ou moins de trois centimètres).



Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps ; Taille post RT > 3 cm : taille tumorale en fin de radiothérapie supérieure à trois centimètres.

Ces deux facteurs sont également associés à un plus grand taux de rechute via un modèle de Fine & Gray (respectivement, $p = 0,001$ et $p = 0,000$).

Une analyse multivariée n'est pas possible devant l'association des deux facteurs.

Le Tableau 12 résume les résultats sur la recherche de facteurs univariés.

Tableau 12. Résultats des analyses univariées par modèle de Cox et Fine & Gray pour le taux de contrôle loco-régional.

	Cox		Fine & Gray	
	Valeur de p	HR (IC95)	Valeur de p	HR (IC95)
Tabac	0,14	0,8 (IC95% 0,4 – 1,5)	0,30	0,7 (IC95% 0,4 – 1,4)
Dépistage	0,38	1,4 (IC95% 0,6 – 3,2)	0,34	1,5 (IC95% 0,7 – 3,3)
Symptômes	0,43	0,7 (IC95% 0,3 – 1,7)	0,55	0,8 (IC95% 0,4 – 1,7)
OMS ≥ 1	0,42	0,7 (IC95% 0,2 – 2,4)	0,43	0,6 (IC95% 0,2 – 2,0)
Anémie	0,42	1,4 (IC95% 0,6 – 2,8)	0,37	1,4 (IC95% 0,7 – 2,9)
Neutrophilie	0,71	1,2 (IC95% 0,5 – 2,6)	0,71	1,2 (IC95% 0,9 – 2,6)
Thrombocytose	0,55	1,3 (IC95% 0,6 – 2,8)	0,56	1,3 (IC95% 0,6 – 2,7)
Stade FIGO > IIA	0,46	1,3 (IC95% 0,6 – 2,8)	0,40	1,4 (IC95% 0,7 – 2,8)
Gg pelvien ou lombo-aortique	0,22	1,3 (IC95% 0,9 – 2,1)	0,96	1,0 (IC95% 0,6 – 1,9)
Gg lombo-aortique	0,44	1,3 (IC95% 0,7 – 2,5)	0,38	1,3 (IC95% 0,7 – 2,6)
Taille de la lésion > 5 cm	0,02 ^X	2,0 (IC95% 1,1 – 3,7)	0,01 ^X	2,1 (IC95% 1,2 – 3,9)
Anatomopathologie	0,17	1,5 (IC95% 0,9 – 2,6)	0,13	1,5 (IC95% 0,9 – 2,6)
IMC > 25Kg/m ²	0,16	0,7 (IC95% 0,4 – 1,2)	0,25	0,7 (IC95% 0,4 – 1,3)
IMC > 30Kg/m ²	0,64	0,8 (IC95% 0,4 – 1,7)	0,72	0,9 (IC95% 0,4 – 1,8)
Nb de cure ≥ 5	0,43	1,3 (IC95% 0,7 – 2,4)	0,43	1,3 (IC95% 0,7 – 2,5)
Taille > 3 cm après RCMi	0,00 ^X	3,8 (IC95% 2,0 – 7,2)	0,00 ^X	4,0 (IC95% 2,1 – 7,5)
Réduction de plus de 50%	0,50	0,7 (IC95% 0,3 – 2,0)	0,58	0,7 (IC95% 0,3 – 2,2)
Curiethérapie	0,30	0,6 (IC95% 0,2 – 1,6)	0,39	0,7 (IC95% 0,3 – 1,7)
Curiethérapie par IRM	0,16	1,9 (IC95% 0,8 – 4,5)	0,12	2,0 (IC95% 0,8 – 4,8)
HDD	0,14	0,6 (IC95% 0,3 – 1,2)	0,14	0,6 (IC95% 0,3 – 1,2)
Temps de traitement ≥ 52j	0,54	1,3 (IC95% 0,6 – 2,3)	0,88	1,0 (IC95% 0,5 – 1,8)

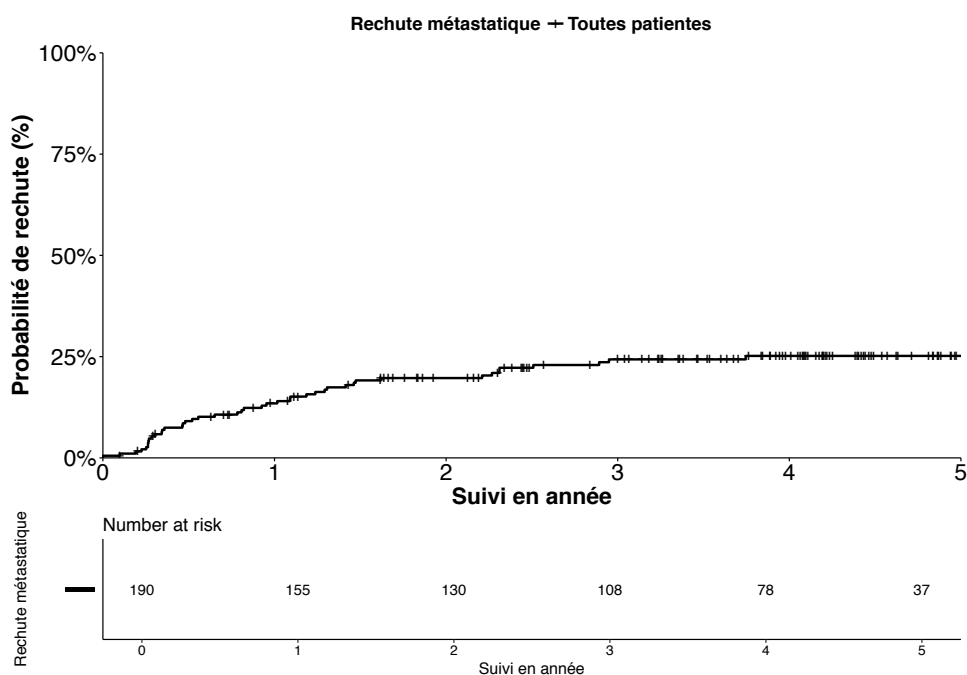
^X valeur de p < 0,05 ; ≥ X : supérieur ou égale à X ; OMS : Echelle de performance selon la classification de l'organisation mondiale de la santé ; FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique ; Gg : envahissement ganglionnaire ; cm : Centimètre ; IMC : Indice de masse corporelle ; Kg : Kilogramme ; Nb : Nombre ; j : Jours ; HR : Hazard ratio ; NA : Non applicable ; HDD : curiethérapie par haut débit de dose

D. Survie sans rechute métastatique et taux de contrôle

A deux, trois et cinq ans, les taux de survie sans rechute métastatique étaient respectivement de 72,2 % (IC95 % 66,0 – 78,9), 65,3 % (IC95 % 58,8 – 72,9) et de 63,7 % (IC95 % 57,0 – 71,2).

Le taux de contrôle à distance à deux, trois et cinq ans, étaient respectivement de 80,3 % (IC95 % 74,7 – 86,3), 75,7 % (IC95 % 69,6 – 82,3) et de 74,8 % (IC95 % 68,6 – 81,6). (Figure 25).

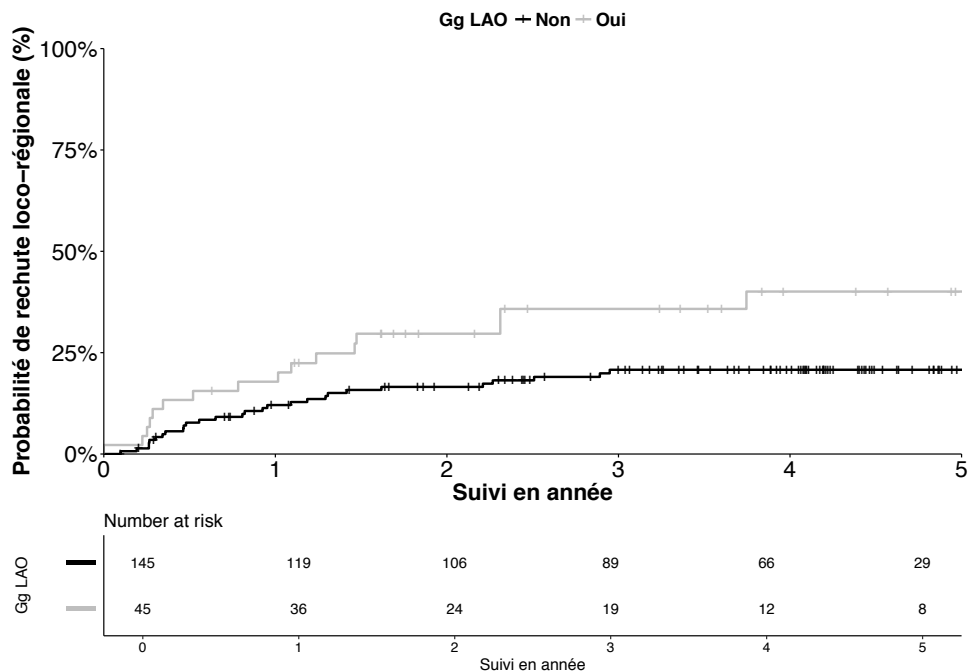
Figure 25. Probabilité de rechute métastatique selon Kaplan-Meier.



Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps.

A trois ans, les patientes avec un envahissement lombo-aortique avaient une probabilité de rechute métastatique de 35,8 % (IC95 % 19,1 – 49,0) par rapport à 11,8 % (IC95 % 13,6 – 17,4 %) pour les autres patientes (2,1 [IC95 % 1,1 – 3,8]). (Figure 26).

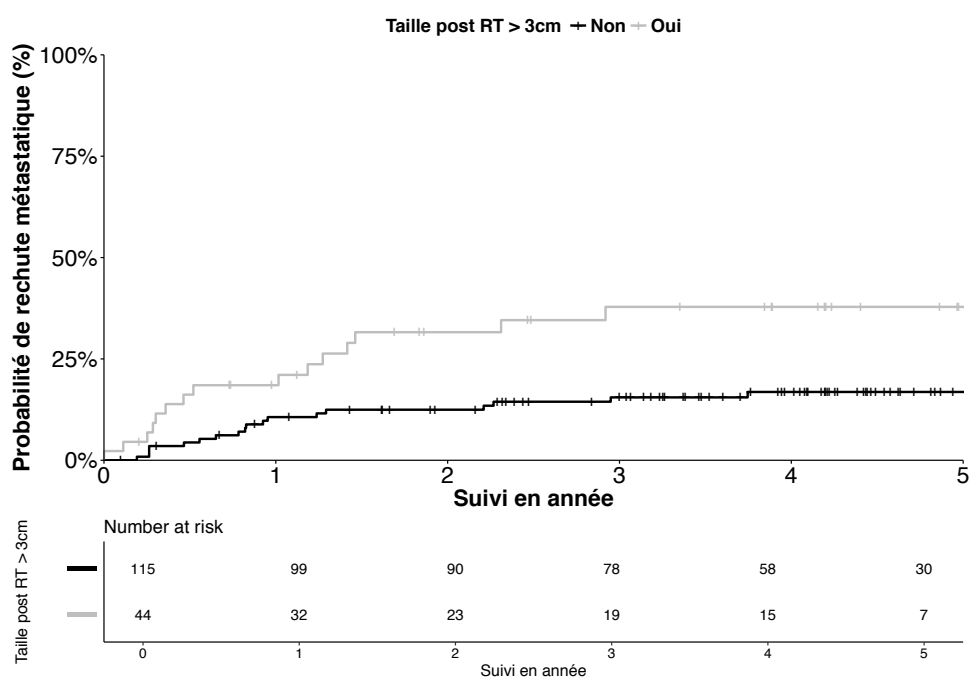
Figure 26. Probabilité de rechute métastatique selon l’envahissement lombo-aortique.



Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps ; Gg Lao : envahissement lombo-aortique.

On retrouve également un taux de rechute métastatique plus important chez les patientes qui présentent une lésion résiduelle de plus de trois centimètres en fin de radiothérapie externe en analyse de Cox et de Fine & Gray. Ainsi, à trois ans, les patientes avec une lésion résiduelle de plus de trois centimètres avaient une probabilité de rechute métastatique de 35,6 % (IC95 % 17,9 – 47,8) par rapport à 15,5 % (IC95 % 8,4 – 22,2 %) pour les autres patientes (2,6 [IC95 % 1,3 – 5,2]). (Figure 27).

Figure 27. Probabilité de rechute métastatique selon la taille tumorale en fin de radiothérapie (plus ou moins de trois centimètres).



Number at Risk : nombre de sujets à risque selon le temps ; Taille post RT > 3 cm : taille tumorale en fin de radiothérapie supérieure à trois centimètres.

L'association entre l'envahissement ganglionnaire pelvien et/ou lombo-aortique et un taux de rechute à distance plus important (sub-HR = 2,3 [IC95 % 1,2 – 4,7] était retrouvé dans les modèles de Fine & Gray.

De plus, le stade FIGO supérieur au stade IIA était également significativement associé à un plus grand risque de rechute métastatique avec un sub-HR à 2,1 (IC95 % 1,0 – 4,3).

Aucun modèle multivarié n'a été testé devant le manque de données sur la taille résiduelle (> 5 %).

Le Tableau 13 résume les résultats sur la recherche de facteurs univariés

Tableau 13. Résultats des analyses univariées par modèle de Cox et Fine & Gray pour le taux de contrôle métastatique.

	Cox		Fine & Gray	
	Valeur de p	HR (IC95)	Valeur de p	HR (IC95)
Tabac	0,12	0,6 (IC95% 0,3 – 1,2)	0,38	0,7 (IC95% 0,3 – 1,5)
Dépistage	0,73	1,2 (IC95% 0,9 – 2,8)	0,87	0,9 (IC95% 0,3 – 2,6)
Symptômes	0,55	1,3 (IC95% 0,6 – 3,1)	0,74	1,2 (IC95% 0,5 – 3,0)
OMS ≥ 1	0,85	0,9 (IC95% 0,3 – 2,5)	0,89	1,1 (IC95% 0,4 – 2,7)
Anémie	0,66	1,2 (IC95% 0,6 – 2,3)	0,98	1,0 (IC95% 0,5 – 2,1)
Neutrophilie	0,37	1,4 (IC95% 0,7 – 2,9)	0,57	1,3 (IC95% 0,6 – 2,9)
Thrombocytose	0,21	1,6 (IC95% 0,8 – 3,2)	0,12	1,8 (IC95% 0,9 – 3,8)
Stade FIGO > IIA	0,24	1,5 (IC95% 0,8 – 3,1)	0,05 ^X	2,1 (IC95% 1,0 – 4,3)
Gg pelvien ou lombo-aortique	0,07	1,8 (IC95% 1,0 – 3,2)	0,01 ^X	2,3 (IC95% 1,2 – 4,7)
Gg lombo-aortique	0,02 ^X	2,1 (IC95% 1,1 – 3,8)	0,01 ^X	2,5 (IC95% 1,3 – 4,8)
Taille de la lésion > 5 cm	0,27	1,4 (IC95% 0,8 – 2,5)	0,26	1,4 (IC95% 0,8 – 2,5)
Anatomopathologie	0,42	1,3 (IC95% 0,7 – 2,2)	0,42	1,3 (IC95% 0,7 – 2,2)
IMC > 25Kg/m ²	0,50	0,8 (IC95% 0,5 – 1,5)	0,50	0,8 (IC95% 0,5 – 1,5)
IMC > 30Kg/m ²	1,00	1,0 (IC95% 0,5 – 1,9)	0,95	1,0 (IC95% 0,5 – 1,9)
Nb de cure ≥ 5	0,29	0,7 (IC95% 0,4 – 1,3)	0,29	0,7 (IC95% 0,4 – 1,3)
Taille > 3 cm après RCMI	0,00 ^X	2,6 (IC95% 1,3 – 5,2)	0,02 ^X	2,5 (IC95% 1,2 – 5,5)
Réduction de plus de 50%	0,11	0,5 (IC95% 0,2 – 1,2)	0,11	0,5 (IC95% 0,2 – 1,2)
Curiethérapie	0,32	0,6 (IC95% 0,3 – 1,6)	0,32	0,6 (IC95% 0,3 – 1,6)
Curiethérapie par IRM	0,70	1,2 (IC95% 0,6 – 2,5)	0,70	1,2 (IC95% 0,5 – 2,5)
HDD	0,73	0,4 (IC95% 0,4 – 1,4)	0,34	0,8 (IC95% 0,4 – 1,4)
Temps de traitement ≥ 52j	0,16	0,6 (IC95% 0,3 – 1,2)	0,16	0,6 (IC95% 0,3 – 1,2)

^X valeur de p < 0,05 ; ≥ X : supérieure ou égale à X ; OMS : Echelle de performance selon la classification de l'organisation mondiale de la santé ; FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique ; Gg : envahissement ganglionnaire ; cm : Centimètre ; IMC : Indice de masse corporelle ; Kg : Kilogramme ; Nb : Nombre ; j : Jours ; HR : Hazard ratio ; NA : Non applicable ; HDD : curiethérapie par haut débit de dose

E. Survie sans toxicité

Le taux de toxicité tardive de grade au moins égal à 2 était respectivement de 28 % (IC95 % 11,4 - 34,1) et 46,4 % (IC95 % 38,3 – 43,5) à trois et cinq ans.

Le taux de toxicité tardive de grade au moins égal à 3 était respectivement de 0,9 % (IC95 % 0,0 – 2,6) et 12,4 % (IC95 % 3,7 – 21,3) à trois et cinq ans.

Discussion

Cette cohorte représente une des séries les plus larges en terme de patientes prises en charge par radio-chimiothérapie concomitante pour une néoplasie cervicale localement avancée utilisant une technique de RCMI et la curiethérapie guidée par l'IRM.

Les caractéristiques de la population sont similaires à celles retrouvées dans la littérature avec principalement des carcinomes épidermoïdes, de stade II selon la classification de FIGO, des envahissements ganglionnaires pelviens entre 30 et 50 % et des envahissements lombo-aortiques entre 10 et 25 % (51-63) .

Concernant la population, il est intéressant de noter que les patientes présentant des signes cliniques avaient une tumeur plus évoluée rappelant l'intérêt du dépistage.

De plus, on retrouve des taux de faux négatifs concernant la TEP-TDM similaires à ceux de la littérature. Ces résultats confirment la nécessité de faire un curage en cas d'absence d'hyperfixation lombo-aortique (18).

On note que la plupart des patientes ont eu le traitement recommandé avec radio-chimiothérapie et curiethérapie guidée par l'imagerie (21-22, 24, 26).

Enfin, les cinétiques de rechutes semblent concordantes avec la littérature, la majeure partie d'entre elles étant survenue avant trois ans de suivi (64).

I Comparaison avec les résultats issus de la littérature

Nos résultats semblent concordants avec ceux de la littérature avec une tendance à une diminution du contrôle local de 5 à 10 % sans impact sur la survie globale. Ainsi on retrouve dans notre série un taux de contrôle local à trois ans de 82 % alors que les séries récentes se situent entre 85 et 95 % et un taux de survie globale à trois ans de 75 % pour des taux publiés entre 74 et 88 % (24, 29, 52-64). Il faut néanmoins noter qu'à la différence de plusieurs études, nous avons inclus toutes les patientes ayant eu un traitement prévu par radio-chimiothérapie et non pas seulement celles ayant pu avoir toute la séquence thérapeutique dans sa globalité.

Il est difficile de comparer nos résultats aux travaux très préliminaires issus de la cohorte de l'équipe de Berlin qui portaient sur 40 patientes (50). Les auteurs ne décrivaient pas de données de survie à long terme. D'ailleurs, on ne retrouve aucune mise à jour de leurs résultats depuis 2011 (50). Néanmoins, trois mois après la fin de la radiothérapie, il semble que 38 patientes sur 40 présentaient un curetage négatif (50).

Un groupe coopérateur international multicentrique (EMBRACE pour an intErnational study on MRI-guided BRACHytherapy in locally Advanced Cervical cancer) a publié plusieurs séries d'articles qui sont la référence actuelle en terme de résultats (52). Des différences de méthodologie sur la population et les résultats de survie sont à noter. Les auteurs ont ainsi exclu de manière systématique des patientes qui n'ont pas eu un traitement optimal ou qui présentaient une progression per-traitement (52). Il n'y a pas non plus de définition exacte des dates prises en compte pour les estimations de survie (début ou fin de traitement). Ces différences peuvent donner

lieu à des taux de contrôle supérieurs aux nôtres en terme de statistique sans que ce soit une différence réelle.

Leur dernier article portait sur 731 patientes prises en charge par radiothérapie externe puis curiethérapie pour une dose totale de 87Gy +/- 15Gy sur la D90 du CTV-HR. Les auteurs décrivent une survie globale à trois ans de 74 % et de 65 % à cinq ans associée à un contrôle local respectivement de 91 % et 89 % à trois et cinq ans (52). Le contrôle pelvien était de 87 % et 84 % respectivement à trois et cinq ans (52).

Les résultats prévus de la cohorte prospective EMBRACE I (estimation non publiée dans un article dédié) sont de 91 % à trois ans pour le contrôle local associé à un contrôle ganglionnaire de 88 % et à une survie globale à 67 % à cinq ans (53). Il n'existe actuellement qu'une seule série de données prospectives françaises publiée qui retrouve des résultats comparables aux nôtres mais qui compare la curiethérapie 2D et 3D ainsi que la chirurgie de clôtüre. Il est néanmoins noté que les patientes prises en charge dans cette étude ont été traitées avec une dose totale quasi-similaire à notre cohorte soit environ 75 Gy EQD2 (47).

Au regard de ces résultats, il est possible que la stratégie de prise en charge du volume intermédiaire par radiothérapie externe soit associée à une diminution du contrôle local car elle ne permet pas d'atteindre une dose de 85-90 Gy EQD2 en comparaison au traitement standard. Néanmoins, ces résultats sont à pondérer par les biais inhérents à la méthodologie. La dose de 85 Gy EQD2 est depuis quelques années fréquemment retrouvée dans la littérature comme le seuil à atteindre pour aboutir à un contrôle de 90 % (25, 29, 54). Il est intéressant de remarquer que la dose de 75 Gy EQD2 atteinte avec notre technique présente les résultats attendus et décrits dans l'article de Mazon *et al*, soit environ 80 % de contrôle local (29). La

publication de Tanderup et *al.* va d'ailleurs dans ce sens puisqu'il montre qu'une augmentation de 10Gy permet d'augmenter le contrôle local de 3 à 7 % selon la taille du CTV-HR (54). Ainsi une augmentation à 85 Gy EQD2 sur le CTV-HR pourrait nous permettre d'augmenter nos taux de contrôle.

A noter qu'un enregistrement prospectif utilisant la RCMI est actuellement en cours sous le nom d'EMBRACE II ce qui permettra de réévaluer notre technique par rapport à une cohorte similaire (54).

De la même manière, on retrouve des résultats de taux de contrôle loco-régionaux et métastatiques supérieurs aux nôtres. Ainsi, dans retroEMBRACE, les taux de contrôle pelvien et les taux de contrôle métastatique à trois ans sont respectivement de 84 % et 79 % (52). Il est possible que ces résultats sous-entendent une association entre le taux de contrôle local et le taux de rechute métastatique. D'ailleurs, les courbes de rechutes loco-régionales et métastatiques de notre série sont très proches.

Finalement, il est surprenant de noter une absence de différence en survie globale entre notre cohorte et celles issues de la littérature malgré un taux de rechute plus important. Il conviendrait donc d'étudier la stratégie de prise en charge de nos rechutes par rapport aux autres équipes. En effet, nous avons des taux de survie après rechute qui semblent supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature (65). Il est néanmoins impossible de conclure avec ce nombre de patients.

En résumé, si nos taux de rechutes locales semblent supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature, il convient de ne pas conclure hâtivement devant les nombreux biais existants et la prise en charge des rechutes qui semble être performante dans notre série. Il est possible que cette technique soit intéressante pour les tumeurs avec un large résidu à 45 Gy à condition d'obtenir une dose totale en EQD2 \geq 85Gy.

Le Tableau 14 résume les principaux résultats de taux de contrôle local et survie globale retrouvés dans la littérature pour des patientes avec un cancer du col de l'utérus localement avancé et prisent en charge par radio-chimiothérapie concomitante puis curiethérapie guidée par l'imagerie.

Tableau 14. Principaux résultats des études (≥ 20 patientes) portant sur la prise en charge des tumeurs du col localement avancées et traitées par radio-chimiothérapie et curiethérapie guidée par l'IRM selon le Gyn-GEC ESTRO

Centre	Année	type	n°	Type de curiethérapie	Type de radiothérapie	Imagerie
Vienne ⁵⁷	2011	Retro	156	HDD	3D	IRM
Tata memorial ⁵⁸	2011	Retro	24	HDD	3D	IRM
STIC ⁵⁵	2012	Pro	117	HDD/PDR/LDR	NC	IRM/TDM
Utrecht ⁵⁹	2013	Retro	46	HDD/PDR/LDR	RCMI	IRM/TDM
Aarhus ⁶⁰	2013	Retro	140	PDR	RCMI	IRM/TDM
Leiden ⁶¹	2014	Retro	83	HDD	3D/RCMI	IRM/TDM
Pittsburg ⁶²	2015	Retro	128	HDD	3D/RCMI	IRM
Gustave Roussy ⁶³	2015	Retro	225	PDR	3D/RCMI	IRM/TDM
Liege ⁶⁴	2015	Retro	85	PDR	3D/RCMI	IRM
Leuven ⁶⁵	2016	Retro	170	PDR	3D/RCMI	IRM/TDM
Retro-Embrace ⁵³	2016	Retro	852	HDD/PDR	3D/RCMI	IRM/TDM
Embrace I ⁺⁵⁴	2017	Pro	1416	HDD/PDR	3D/RCMI	IRM
Notre étude	2018	Retro	196	HDD/PDR	RCMI	IRM/TDM

Série	Suivi médian (mois)	Contrôle local (%)	Survie globale (%)	Toxicité grade 3-4 (%)
Vienne	42	95 % (3 ans)	68 % (3 ans)	6 % (3 ans)
Tata memorial ⁵⁸	24	87 % (2 ans)	96 % (2 ans)	4 % (2 ans)
STIC ⁵⁵	24	78 % (2 ans)	74 % (2 ans)	3 % (2 ans)
Utrecht ⁵⁹	41	93 % (3 ans)	65 % (3 ans)	10 % (3 ans)
Aarhus ⁶⁰	36	91 % (3 ans)	79 % (3 ans)	7 % (3 ans)
Leiden ⁶¹	42	93 % (3 ans)	86 % (3 ans)	8 % (3 ans)
Pittsburg ⁶²	24	92 % (2 ans)	88 % (2 ans)	1 % (2 ans)
Gustave Roussy ⁶³	39	86 % (3 ans)	76 % (3 ans)	7 % (3 ans)
Liege ⁶⁴	36	94 % (3 ans)	81 % (3 ans)	NC
Leuven ⁶⁵	37	96 % (3 ans)	65 % (5 ans)	12 % (?)
Retro-Embrace ⁵³	43	91 % (3 ans)	74 % (3 ans)	11 % (3 ans)
Embrace I ⁺⁵⁴	En cours	91 % (3 ans)	NC	NC
Notre série	55	82 % (3 ans)	75 % (3 ans)	1 % (3 ans)

Pro : résultats prospectifs ; Retro : résultats rétrospectifs ; HDD : high dose rate ou haut débit de dose (technique de délivrance de la curiethérapie) ; PDR : Pulse dose rate ou débit pulsé ; LDR : low dose rate ou bas débit de dose ; 3D : technique de radiothérapie en trois dimensions ; RCMI : technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomодensitométrie ; NC : non connu

II Les toxicités

Il est difficile d'étudier les taux de toxicités en analyse rétrospective car leur survenue est moins décrite précisément que les rechutes ou décès. Néanmoins, il semble probable que les toxicités de grade au moins égales à trois soient bien rapportées car elles nécessitent une prise en charge adaptée. En reprenant les travaux d'EMBRACE, les auteurs décrivent des taux de toxicité de grade ≥ 3 allant de 1 à 10 % à trois ans (53). Ces taux semblent légèrement supérieurs à ceux retrouvés dans notre cohorte (1 % à trois ans). Deux raisons peuvent être évoquées ; la première est la dose totale inférieure pour nos patientes et la deuxième est l'utilisation systématique de la RCMI (24, 30). Grâce à une amélioration de la balistique mais également du repositionnement, les volumes des organes à risques ont probablement pu être nettement mieux épargnés.

Il est d'ailleurs intéressant de voir que l'irradiation lombo-aortique n'était pas associée à un plus grand risque de toxicité hématologique limitante en terme de chimiothérapie.

III Comparaison avec les facteurs prédictifs/pronostiques dans la littérature

Notre travail portait particulièrement sur les taux bruts de survie et de rechute en vue de décrire les résultats de notre protocole d'irradiation. Néanmoins, nous avons également voulu vérifier si les facteurs de risque de rechute étaient les mêmes que ceux décrits dans la littérature.

A) Impact de la taille tumorale (au diagnostic et en fin de radiothérapie externe) et de l'envahissement lombo-aortique

On retrouve dans notre série deux des facteurs de risques de rechute les plus souvent rapportés dans la littérature. La taille tumorale et l'envahissement lombo-aortique sont en effet régulièrement associés à un plus grand risque de rechute locale et métastatique. En effet, plusieurs auteurs ont montré que la taille influait sur la radio sensibilité de la tumeur dans son ensemble (29, 54). L'augmentation de la taille nécessite donc une dose plus importante pour un contrôle local équivalent (54). Ainsi dans l'article de Sturdza *et al.*, issu de retroEMBRACE et qui portait sur 731 patients, il est rapporté une association entre la taille et le contrôle local à trois ans pour un seuil de cinq centimètres (52). Les patientes avec une petite tumeur avaient un taux de contrôle local à trois ans de 95% contre 85% pour les tumeurs plus importantes ($p \leq 0,001$). De plus, dans un autre article issu de la cohorte retroEMBRACE et qui portait sur 488 patientes, Tanderup *et al.*, décrivent une corrélation inverse entre la couverture et la taille de la lésion avec une couverture de 89 Gy +/- 13 Gy pour les stades IB et une dose de 83 Gy (+/- 12Gy) pour les stade

supérieurs à IIIA (54). Cette corrélation est également décrite dans l'article de Mazon *et al.* (23, 54). La taille pénalise donc le contrôle local par ces deux effets combinés (moins bonne radiosensibilité et moins bonne couverture).

L'envahissement ganglionnaire lombo-aortique est très péjoratif comme décrit dans l'introduction et parfois décrit comme métastatique devant la faible probabilité de guérison et le taux important de rechute après traitement (18, 24). Dans une autre étude prospective et multicentrique, Gouy *et al.*, retrouvait une survie sans évènement à trois ans de 74% (erreur standard [SE] de 4 %) pour les patientes sans envahissement lombo-aortique contre 17 % (SE 14%) pour les patientes avec des adénopathies supérieures à cinq millimètres ($p < 0,001$) dans une cohorte de 237 patientes prises en charge par radio-chimiothérapie (18). Il est toutefois étonnant de ne pas retrouver d'impact sur la survie sans rechute globale dans notre série.

La taille résiduelle de la lésion tumorale après radiothérapie externe semble avoir un impact important sur la survie sans rechute mais aussi sur le contrôle local, loco-régional et métastatique. Ces données sont à corréler avec les résultats qui retrouvent une association entre les rechutes et le volume tumoral résiduel (29, 54). Ainsi dans l'article de Tanderup *et al.*, les auteurs décrivent une nécessité d'escalade de dose de 5 Gy pour chaque 10 cm^3 de tumeur résiduelle en vue de conserver le même contrôle local (54). Dans la cohorte de Gustave Roussy, on retrouve une association significative entre le taux de contrôle et une taille de CTV-HR avec un seuil à 30 cm^3 (29). Malheureusement, nous n'avons pas pu avoir accès à un nombre satisfaisant de plans de dosimétrie de qualité et nous avons donc préféré ne pas les inclure dans ce travail. Néanmoins, une taille de lésion résiduelle après

radiothérapie d'au moins trois centimètre devrait être associée à un volume de traitement plus important. Aucun modèle multivarié n'a pu être réalisé du fait de la corrélation entre la taille tumorale initiale et résiduelle. Il est également nécessaire de noter qu'il y a plus de 5 % de données manquantes pour cette variable.

Enfin, le fait que ces facteurs soient également positifs en modèle de Fine & Gray confirme leur robustesse. Ces facteurs respectent ainsi les critères de Bradford Hill et semblent légitimement associés à des taux de contrôle inférieurs.

La corrélation entre le stade FIGO et la probabilité de rechute varie selon les auteurs mais semble faible, plus particulièrement en cas de traitement guidée par l'imagerie et de recours à la RCMI qui permet une nette amélioration balistique. Ainsi, les futurs résultats de EMBRACE II estiment la différence en terme de contrôle local probablement inférieure à 10 % entre les FIGO II et IV contre 20 % dans retroEMBRACE (53). Néanmoins, dans ce même article on note des taux de contrôle métastatique estimés stables avec des taux de rechute différents d'au moins 10 % dans les deux cohortes (53). Dans notre étude, les modèles de Cox sont négatifs mais on retrouve une association en modèle de Fine & Gray entre le taux de rechute métastatique et le stade FIGO supérieur à IIA. Ces résultats indiquent qu'il existe un risque compétitif. Il est donc possible que les patientes avec un stade FIGO supérieur à IIA et qui ne présentent pas de rechute loco-régionale aient un risque plus important de rechute métastatique. Ce risque compétitif peut être la cause du manque de reproductibilité des résultats devant l'absence de modèle de Fine & Gray systématique selon les études. Ces résultats semblent donc confirmer les prédictions d'EMBRACE II.

B) Impact des caractéristiques anatomopathologiques

Dans notre travail, nous n'avons pas mis en évidence d'impact du type anatomopathologique. Néanmoins, dans notre population, ils semblent que les patientes avec un adénocarcinome présente une lésion plus importante devant la présence systématique de signes cliniques. Il faut par ailleurs noter que les données de la littérature restent très discordantes sur le sujet (25). Néanmoins, il est possible que les résultats positifs retrouvés par certains auteurs soient issus de biais. En effet, on pourrait éventuellement expliquer l'impact du type histologique par le fait que les adénocarcinomes sont parfois associés à un stade plus avancé lors du diagnostic car moins facilement dépistables sur une cytologie ou encore par le fait que les adénocarcinomes sont plus souvent des tumeurs indifférenciées (65 - 66). Cette caractéristique étant associée à une moins bonne survie (65 – 66).

Il semble néanmoins que la chimiothérapie concomitante efface la différence de survie (66). Pourtant, on retrouve des publications qui présentent des différences de résultats et qui utilisent une méthodologie intégrant ces biais. Par exemple, Davy et *al.*, ont décrit une cohorte de 742 patientes avec un cancer du col diagnostiquées en Australie entre 1984 et 2000. Ils montrent un impact du type histologique en défaveur de l'adénocarcinome après ajustement sur le stade avec un HR à 2,09 (IC95 % 1,35 – 3,21) (67).

C) Impact des variables biologiques

Il est surprenant que les données biologiques ne soient pas retrouvées comme facteur de contrôle local ou métastatique. En effet, l'anémie, la polynucléose

neutrophile et la thrombocytose sont parfois décrites comme facteur pronostique de survie sans récurrence globale ou métastatique (68 - 70). Il est probable que ces biomarqueurs soient corrélés à l'inflammation et donc à l'agressivité tumorale (68 - 70). Dans un article sur une cohorte rétrospective de 113 patientes traitées à l'institut Gustave Roussy, l'anémie ou une neutrophilie au diagnostic étaient associées à un taux plus élevé de rechute dans les champs d'irradiation ($p = 0,001$ pour chacun des facteurs) (69). Cela semble concordant avec notre association entre taille et polynucléose neutrophile dans notre série. Il est possible qu'un manque de puissance et le nombre de données manquantes soient à l'origine de l'absence de significativité.

Concernant l'absence d'impact de la thrombocytose, il est probable que ce soit consécutif à un manque de puissance. En effet, Cheng *et al.*, ont montré dans une méta-analyse ($n = 3341$ patientes) que la thrombocytose au diagnostic était corrélée à un plus haut stade FIGO, ($p < 0,0001$), à l'envahissement ganglionnaire ($p = 0,044$) et à une taille tumorale plus grande ($p = 0,001$). Enfin, la thrombocytose avait un impact sur la survie globale ($p < 0,001$) et sans récurrence ($p = 0,007$) (70).

D) Impact du temps de traitement total

La repopulation tumorale rapide des cancers du col utérin est régulièrement citée comme la cause de l'impact du temps total de traitement sur la survie (28-29, 54). Tanderup *et al.*, ont étudié le temps total de traitement de manière rétrospective chez 488 patientes. Ils retrouvent une association forte entre le temps total de traitement et le contrôle local ($p = 0,004$ avec un HR = 1,023 par jour supplémentaire) (54). Ce temps total de traitement présente par ailleurs quelques

variations selon les études avec une borne à 52 jours ou à 55 jours (24). Dans notre étude, nous avons privilégié la borne à 52 jours pour optimiser le nombre de patientes dans chaque groupe et volontairement omis de tester les deux pour ne pas augmenter la probabilité de trouver un résultat issu du hasard en l'absence de correction de type Bonferroni. Il est néanmoins possible que l'absence de déviation majeure en terme de temps de traitement pour la plupart de nos patientes entraîne ce résultat.

E) Impact du traitement de clôture

Il est étonnant que le type de traitement de clôture n'ait aucun impact sur la survenue de rechute. Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, une large étude de cohorte retrouve une survie diminuée en cas d'utilisation de la radiothérapie externe pour la surimpression (43). En dehors du possible manque de puissance lié à notre population, cela pourrait s'expliquer par le fait que la curiethérapie n'apportait qu'une dose réduite (25 %) par rapport à celle prescrite en radiothérapie externe (75 %). Il semblerait donc que seule la dose totale en EQD2 ait un impact sur le taux de contrôle local et non pas la modalité de traitement. D'ailleurs on note que nos taux de rechutes suivent le modèle de prédiction de Mazon *et al.*, pourtant établi pour une dose répartie de manière égale entre la curiethérapie et la radiothérapie externe (50 % de la dose pour le CTV-HR quelles que soient les modalités) au contraire de notre série avec une dose majoritairement apportée par la radiothérapie externe (75 %) (29). Il est dès lors envisageable que les nouvelles techniques de radiothérapie de haute précision telles que la radiothérapie stéréotaxique ou la protonthérapie puissent concurrencer la surimpression en curiethérapie si la dose totale peut

atteindre 90Gy EQD2 en respectant les contraintes de dose aux organes à risques. D'ailleurs l'équipe de « La Charité » a publié un article dosimétrique portant sur une surimpression par proton avec des résultats prometteurs mais sans corrélation clinique (71).

F) Impact de la diminution du volume lésionnel

Nous aurions pu penser que la diminution de plus de 50 % à la fin de la première séquence de traitement soit corrélée à un meilleur contrôle local en tant que reflet de la radiosensibilité de la tumeur. Le manque de puissance peut là encore être mis en cause dans la mesure où la plupart des patientes ont eu une réduction supérieure à 50 % (155 patientes sur 169). De plus, certaines patientes ayant présenté une moindre réponse tumorale ont eu un traitement de clôture chirurgicale même en cas de petite lésion initiale.

Certains auteurs ont retrouvé un impact du ratio des volumes initiaux et durant la radiothérapie sur la survie sans récurrence ou le taux de contrôle local (72). Wang *et al.*, ont réussi à montrer l'impact de ce ratio dès la deuxième semaine de traitement avec des sensibilités entre 61 % et 89 % et une spécificité entre 79 % et 100 % dans une étude sur 80 patientes qui ont bénéficié d'une IRM avant traitement, à deux semaines puis à quatre semaines après le début du traitement. Un volume initial de plus de 40 cm³ et une diminution inférieure à 80% à quatre semaines étaient des facteurs de mauvais pronostics sur le taux de rechute et la survie sans récurrence ($p < 0,001$ pour les deux) (72). Pour notre part, nous n'avons pas choisi ce seuil car nous avons plutôt privilégié le seuil utilisé en pratique clinique (50 %) et décrit par nos radiologues.

G) Nouveaux biomarqueurs

Quelques biomarqueurs sont actuellement en cours d'évaluation. La plupart des auteurs se basent sur des analyses d'imageries métaboliques (via TEP-TDM au FDG ou F-MISO ou autres traceurs spécifiques) ou fonctionnelles (grâce à l'IRM et les séquences dynamiques ou BOLD) pour évaluer l'hypoxie (73). Les résultats sont prometteurs (73-75). Ainsi, Mayr *et al.*, ont étudié la diffusion sur IRM dans une cohorte de 102 patientes. Ils montrent une association forte entre un signal bas et la survie sans rechute ou le taux de rechute locale ($p < 0,01$ pour chacun des seuils de diffusion) (74). Dans la présente étude, nous n'avions pas accès à ces examens en routine clinique.

Actuellement, la tendance est à l'analyse des données en grandes quantités sous le terme de Big-Data (76). Aussi, les imageries semblent pouvoir fournir des données sous la forme de « radiomics », qui à terme pourraient être utilisées pour la prédiction (77). Une équipe de Brest a réussi à prédire avec 94 % de précision la survie à 5 ans de patientes atteintes d'un cancer du col grâce à un apprentissage sur une cohorte de 102 patientes et l'utilisation de paramètres d'imageries (78). L'analyse de la TEP-FDG et du taux de captation maximal (SUV max) dans le cadre du cancer du col de l'utérus a permis de créer une signature prédictive du devenir des patientes dans la cohorte de Gustave Roussy (HR = 5,2 pour la survie globale, $p < 0,02$) (79).

Notre équipe est actuellement en train d'analyser les tomodensitométries ayant servi à la réalisation de la radiothérapie, que ce soit via des modèles d'apprentissage automatisé (machine-learning) ou profond (deep-learning).

IV Biais et limites

Il existe plusieurs biais dans ce travail dont certains pouvant expliquer les taux de contrôle local différents de ceux retrouvés dans la littérature (caractéristiques cliniques, signes cliniques, statut socio-économique...). Il faut aussi noter que l'absence d'examen de suivi systématique ne permet pas d'avoir des dates exactes de rechute et dépend fortement du praticien. Le caractère rétrospectif peut donner lieu à un biais de sélection des patientes et de mémorisation avec un probable impact important sur les données de toxicités en dehors des grades 3, 4 et 5. De plus, l'absence d'accès large aux données dosimétriques (au moins celles de curiethérapie) nous a conduit à considérer les dosimétries comme homogènes alors qu'il est vraisemblable que certaines patientes aient eu une dégradation des couvertures selon leur morphologie et leur anatomie. D'ailleurs, l'absence d'étude dosimétrique ne nous permet pas de totalement étudier les facteurs de risque de contrôle local.

Enfin, il existe un pourcentage supérieur à 5 % de données manquantes pour certaines variables (Réduction tumorale, Biologie).

V Impact des résultats et futur

Notre étude décrit une des plus grandes cohortes non sélectionnées traitées par RCMI pour un cancer du col utérin localement avancé. Nos résultats inférieurs en terme de contrôle local renforcent l'importance d'obtenir une bonne couverture avec une dose d'au moins 85 Gy EQD2 sur le volume à haut risque et confirment ainsi le modèle de prédiction publié par Mazon *et al* (29). Néanmoins, il est nécessaire de noter les multiples biais qui peuvent expliquer les différences de résultats.

Il semble également que la taille de la lésion résiduelle soit un facteur pronostique puissant qui concerne l'ensemble des rechutes mais qui reste à confirmer par de nouvelles études.

Pour notre part, nous avons choisi de reprendre un protocole d'irradiation standard avec un traitement par radiothérapie externe en RCMI se limitant à 45 Gy suivi d'une curiethérapie visant à apporter la moitié de la dose au CTV-HR. Dans cet objectif, notre équipe a fait l'acquisition de matériel de curiethérapie interstitielle permettant d'augmenter de 5 Gy en moyenne la dose pour des tumeurs présentant un volume lésionnel important, et donc de diminuer la nécessité de traiter le CTV-RI via une technique de radiothérapie externe (48).

Enfin, cette stratégie pourrait être envisagée en cas de mauvaise réponse de la lésion initiale empêchant une curiethérapie ou une chirurgie de clôture après 45 Gy de manière optimale.

Conclusion

Dans la limite de biais multiples, il semble que la modification de la balance de dose entre radiothérapie externe et curiethérapie dans la prise en charge par radiochimiothérapie exclusive du cancer du col localement avancé est une stratégie acceptable en terme de toxicité. Néanmoins, il semble que les résultats soient légèrement en-deçà de ceux retrouvés dans la littérature, ce qui est potentiellement lié à la dose totale inférieure à 85 Gy EQD2. Une étude de phase III serait nécessaire pour permettre de comparer cette stratégie d'augmentation de la dose en radiothérapie externe (avec une augmentation de la dose totale par rapport à notre technique) et celles issues des recommandations. Ce protocole d'irradiation pourrait alors s'avérer intéressant dans le cas de lésions tumorales restant volumineuses à 45 Grays, faisant courir le risque de mauvaise couverture en curiethérapie.

Bibliographie

- 1) *Les cancers en France - Edition 2016 - Ref: ETKFRANCE17 | Institut National Du Cancer [Internet] Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france*
- 2) *Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1 ;28(suppl4) :iv72-iv83.*
- 3) *Wipperman J, Neil T, Williams T. Cervical Cancer : Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2018 Apr 1 ;97(7) :449-454.*
- 4) *Roset Bahmanyar E, Paavonen J, Naud P , et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. Gynecol Oncol. 2012 Dec ;127(3) :440-450.*
- 5) *Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV : Molecular pathways and targets. Curr Probl Cancer. 2018 Apr 5. Pii : S0147-0272(18) :30077-1.*
- 6) *Lorenz LD, Rivera Cardona J, Lambert PF. Inactivation of p53 rescues the maintenance of high risk HPV DNA genomes deficient in expression of E6. Plos Pathog. 2013 Oct ;9(10) :e1003713.*
- 7) *Nowakowski A, Cybulski M, Buda I, et al. Cervical Cancer Histology, Staging and Survival before and after implementation of Organised Cervical Screening Programme in Poland. PLoS One. 2016 ;11(5) :e0155849.*
- 8) *Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus : actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé – Juin 2013. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus*
- 9) *Petitgnat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. BMJ. 2007 Oct 13 ;335(7623) :765-768.*
- 10) *Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F , et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer : relationship to prognosis. J Clin Oncol. 2010 Apr 20 ;28(12) :2108-2103.*

- 11) FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009 ;105(2) :103-104.
- 12) Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer : The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* Jun 2010 ;17(6) :1471-4.
- 13) Bermudez A, Bhatla N, Leung E. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015 Oct ;131 Suppl 2 : S88-95.
- 14) Bougioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol.* 2016 Apr 28 ;8(4) :342-354.
- 15) Dappa E, Elger T, Hasenburg A, et al. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer : a review. *Insights Imaging.* 2017 Oct ;8(5) :471-481.
- 16) Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer : A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2017 ;82 :209-222.
- 17) Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol.* 2012 May ;13(5) :e212-220.
- 18) Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 20 ;31(24) :3026-3033.
- 19) Uzan C, Souadka A, Gouy S, et al. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *Oncologist.* 2011 ;16(7) :1021-1027.

- 20) Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 May ;105(2) :304-311.
- 21) Guide – Affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer invasif du col utérin. Janvier 2010. Disponible sur <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques>
- 22) Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E , et al. Recommendations from Gynaecological (Gyn) GEC-ESTRO Working Group (I) : concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005 Mar ;74(3) :235-245.
- 23) Cetina L, Garcia-Arias A, Candelaria M, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation : a non-randomized matched comparison in IB2-IIB cervical cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2009 ;7 :19.
- 24) Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. *J ICRU.* 2013 Apr ;13(1-2) :NP.
- 25) Chavaudra J, Bridier A. Definition of volumes in external radiotherapy : ICRU reports 50 and 62. *Cancer Radiother.* 2001 Oct ;5(5) :472-8.
- 26) Barillot I, Haie-Meder C, Charra-Brunaud C, et al. Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma. *Cancer Radiother.* 2016 Sep ;20 Suppl :S189-95.
- 27) Sun R, Mazon R, Chargari C, et al. CTV to PTV in cervical cancer : From static margins to adaptive radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2016 Oct ;20(6-7) :622-8.
- 28) Girinsky T, Rey A, Roche B , et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas : a critical parameter outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Dec 1 ; 27(5) :1051-6.
- 29) Mazon R, Gouy S, Escande A, et al. Locally advanced cervical cancer : Is it relevant to report image-guided adaptive brachytherapy using point A dose ? *Brachytheray.* 2017 Jul – Aug ;16(4) :862-869.

- 30) Barillot I. *Cervix carcinomas : place of intensity-modulated radiotherapy. Cancer Radiother.* 2009 oct ;13(6-7) :507-510.
- 31) Mundt AJ, Roeske JC, Lujan AE, et al. *Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies. Gynecol Oncol.* 2001 Sept ;82(3) :456-463.
- 32) Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, et al. *Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Avr 1 ;52(5) :1330-1337
- 33) Heron DE, Gerszten K, Selvaraj RN, et al, *Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies : a comparative dosimetric study of dose-volume histograms. Gynecol Oncol.* 2003 Oct ;91(1) :39-45.
- 34) Lujan AE, Mundt AJ, Yamada SD, et al. *Intensity-Modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 oct 1 ;57(2) :516-521.
- 35) Hymel R, Jones GC, Simone CB 2nd. *Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for gynecological malignancies : A review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 Jun ;94(3) :371-9.
- 36) D'Souza DP, Rumble RB, Fyles A, et al. *Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of gynaecological cancers. Clin Oncol.* 2012 Sep ;24(7) :499-507.
- 37) Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. *Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma : a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Nov 1 ;87(3) :542-548.
- 38) Hall EJ, Wu CS. *Radiation-induced second cancers : the impact of 3D-CRT and IMRT. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1 ;56(1) :83-88.
- 39) Beadle BM, Jhingran A, Salhpour M, et al. *Cervix regression and motion during the course of external beam chemoradiation for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jan 1 ;73(1) ;235-241.
- 40) Le Tinier F, Reynart N, Castelain B, et al. *Is adaptive intensity-modulated radiotherapy for uterine cervix carcinoma necessary ? Cancer Radiother.* 2012 dec ;16(8) :681-687.

- 41) *Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010.*
- 42) *Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 2012 May ;125(2) :297-302.*
- 43) *Gill BS, Lin JF, Krivak TC, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer : the impact of new technological advancements. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Dec 1 ;90(5) :1083-90.*
- 44) *Morice P, Rouanet P, Rey A, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. Oncologist. 2012 ;17(1) :64-71.*
- 45) *Castelnau-Marchand P, Chargari C, Bouaita R, et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy on locally advanced cervical cancer. Cancer Radiother. 2015 Dec ;19(8) :*
- 46) *Mazeron R, Gouy S, Chargari C, et al. Post radiation hysterectomy in locally advanced cervical cancer : Outcomes and dosimetric impact. Radiother Oncol. 2016 Sep ;120(3) :460-466.*
- 47) *Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, 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. 2012 Jun;103 (3) :305-313.*
- 48) *Otter S, Coates A, Franklin A, et al. Improving dose delivery by adding interstitial catheters to fixed geometry applicators in high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. Brachytherapy. 2018 Feb 6. Pii : S1538-4721(18)300003-5.*
- 49) *Chen JY, Huang EY, Hsu SN, et al. Simultaneous integrated boost (SIB) of the parametrium and cervix in radiotherapy for uterine cervical carcinoma :*

- a dosimetric study using a new alternative approach. Br J Radiol. 2016 Dec ;89(1068) :2010526.*
- 50) *Marnitz S, Lukarski D, Köhler C, et al. Helical tomotherapy versus conventional intensity-modulated radiation therapy for primary chemoradiation in cervical cancer patients : an intraindividual comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Oct 1 ;81(2) :424-30.*
- 51) *Sturdza A, Potter R, Fokdal L, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer : improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. Radioth Oncol. 2016 Sep ;120 (3) :428-433.*
- 52) *Potter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study : The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE Studies. Clin Transl Radiat Oncol. 2018 Jan 11 ;9 :48-60.*
- 53) *Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, 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. 2012 Jun ;103 (3) :305-313.*
- 54) *Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2016 Sep ;120(3) :441-446.*
- 55) *Potter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2011Jul ;100 (1) :116-123.*
- 56) *Mahanshetty U, Swamidas J, Khanna N, et al. Reporting and validation of gynaecological Groupe Europeen de Curiethérapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) brachytherapy recommendations for MR image-based dose volume parameters and clinical outcome with high dose-rate brachytherapy in cervical cancers : a single-insitution initial experience. Int J Gynecol Cancer. 2011 Aug ;21(6) :1110-1116.*

- 57) *Nomden CN, de Leeuw AA, Roesink Jm, et al. Clinical outcome and dosimetric parameters of chemo-radiation including MRI guided adaptive brachytherapy with tandem-ovoid applicators for cervical cancer patients : a single institution experience. Radiother Oncol. 2013 Apr ;107(1) :69-74.*
- 58) *Lindegaard JC, Fokdal LU, Nielsen SK, et al. MRI-guided radiotherapy in locally advanced cervical cancer from a Nordic perspective. Acta Oncol. 2013 Oct ; 52(7) :1510-9.*
- 59) *Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. Gynecol Oncol. 2014 Nov; 135(2) :231-238.*
- 60) *Gill BS, Kim H, Houser CJ, et al. MRI-guided high-dose intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer : The University of Pittsburgh. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 ;93 :150-157.*
- 61) *Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2015 Nov; 139(2) :288-294.*
- 62) *Lakosi F, de Cuypere M, Viet Nguyen P, et al. Clinical efficacy and toxicity of radio-chemotherapy and magnetiv resonance imaging-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer patients : a mono-institutional experience. Acta Oncol. 2015 ;54(9) :1558-15666.*
- 63) *Ribeiro Y, Janssen H, De Brabandere M, et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcomes in cervical cancer patients. Radiother Oncol. 2016 Sep ;120(3) :447-454.*
- 64) *Haoran Li, Xiaohua Wu, Xi Cheng. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2016 Jul ;27(4) :e43.*
- 65) *Lönnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, et al. Cervical cancer prevented by screening : Long-term incidence trends by morphology in Norway. Int J Cancer. 2015 Oct 1 ;137(7) :1758-1765.*
- 66) *Rose PG, Java JJ, Whitney CW, et al. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic group trials of cisplatin-based chemoradiation. Gynecol Oncol. 2014 Nov ;135(2) :208-212.*

- 67) Davy ML, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. *Cervical cancer : effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet Gynecol. 2003 Jan ;101(1) :38-45.*
- 68) Parker K, Gallop-Evans E, Hanna L, Adams M. *Five years' experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy : results from a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 May 1 ;74(1) :140-146.*
- 69) Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, et al. *Neutrophilia in locally advanced cervical cancer : A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy ? Oncotarget. 2016 Nov 15 ;7(46) :74886-74894.*
- 70) Cheng J, Zng Z, Qingjian Y, et al. *The association of pretreatment thrombocytosis with prognosis and clinicopathological significance in cervical cancer : a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Apr 11 ;8(15) :24327-24336.*
- 71) Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, et al. *Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer ? intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation – an intraindividual comparison. Radiat Oncol. 2015 Apr 17 ;10 :91.*
- 72) Wang JZ, Mayr NA, Zhang D, et al. *Sequential MR imaging of Cervical Cancer : Predictive Value of Absolute Tumor Volume and Regression Ratio Measured before, during and after Radiation Therapy. Cancer. 2010 Nov 1 ;116(21) :5093-5101.*
- 73) Lyng H, Malinen E. *Hypoxia in cervical cancer : from biology to imaging. Clin Transl Imaging. 2017 ;5(4) :373-388.*
- 74) Mayr NA, Yuh WT, Jajoura D, et al. *Ultra-early predictive assay for treatment failure using functional magnetic resonance imaging and clinical prognostic parameters in cervical cancer. Cancer. 2010 Feb 15 ;116(4) :903-912.*
- 75) Mayr NA, Huang Z, Whang JZ, et al. *Characterizing tumor heterogeneity with functional imaging and quantifying high-risk tumor volume for early prediction of treatment outcome : cervical cancer as a model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 1 ;83(3) :972-9.*

- 76) *Bibault JE, Giraud P, Burgun A. Big Data and machine learning in radiation oncology : State of the art and future prospects. Cancer Lett. 2016 Nov 1 ;382(1) :110-117.*
- 77) *Limkin EJ, Sun R, Dercle L, et al. Promises and challenges for the implementation of computational medical imaging (radiomics) in oncology. Ann Oncol. 2017 Jun 1 ;28(6) :1191-1206.*
- 78) *Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, et al. Prediction of outcome using pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 May ;45(5) :768-786.*
- 79) *Schernberg A, Reuze S, Orhac F, et al. A score combining baseline neutrophilia and primary tumor SUV_{peak} measured from FDG PET is associated with outcome in locally advanced cervical cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Feb ;45(2) :187-195.*

Annexes

Annexe I

I Pré-requis sur l'anatomie

Le col utérin correspond à la zone entre le vagin et la partie basse de l'utérus dont il fait partie.

Il mesure de deux à trois centimètres de long mais peut varier selon les étapes de la vie gynécologique et obstétricale de la patiente.

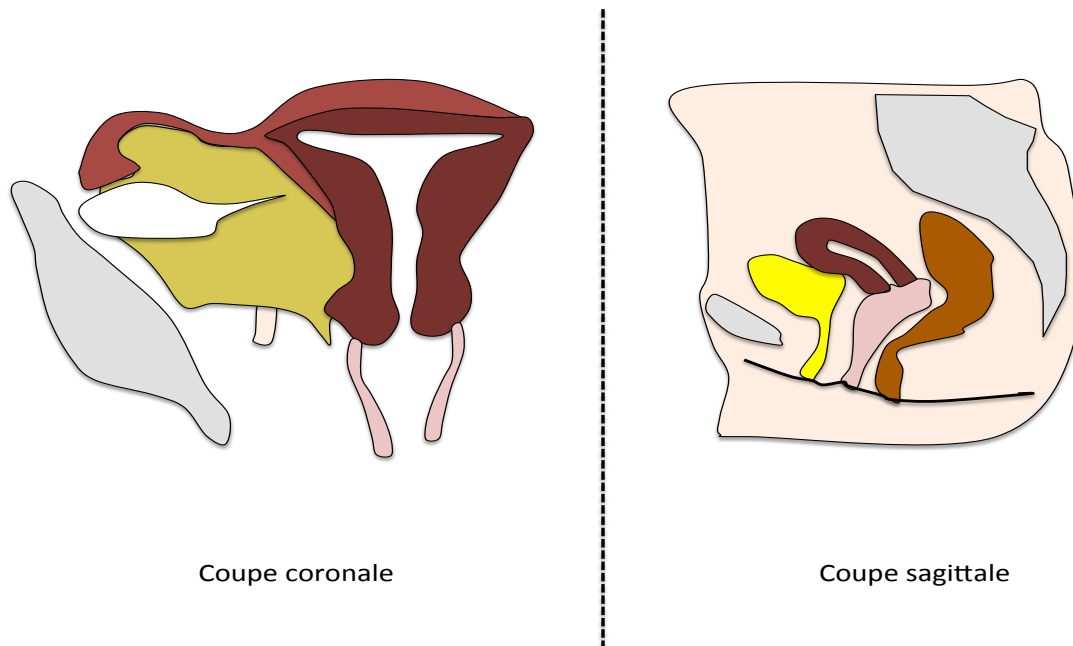
D'une forme cylindrique, il se compose de deux orifices à chaque partie du col. L'exocol représente la partie à l'examen au speculum alors que le reste du col est appelé endocol. La composition de la muqueuse du col utérin se modifie selon la localisation. On retrouve un épithélium glandulaire au niveau de l'endocol et un épithélium malpighien au niveau de l'exocol séparé par une zone de jonction.

On retrouve également d'autres structures anatomiques au contact du col.

Les paramètres encadrent le col et vont jusqu'à la paroi pelvienne. Ils font partie du ligament large composé de péritoine entre l'utérus et les parois pelviennes. Ils contiennent également les trompes, les ligaments ronds et ovariens, les vaisseaux et les uretères. En avant et en arrière, le col utérin présente une relation étroite avec le fascia du mesorectum et le cul de sac de Douglas en arrière de la vessie.

Ce territoire est drainé par les aires ganglionnaires pelviennes (aires obturatrices et les aires iliaques primitives, externes et internes) et l'aire ganglionnaire lombo-aortique qui draine les aires pelviennes. Il faut noter néanmoins que le tiers inférieur du vagin est drainé par les aires inguinales.

La Figure 1 reprend l'anatomie pelvienne.

Figure 1. Anatomie pelvienne

A gauche, coupe schématique coronale avec le bassin (en gris), les paramètres et ligaments larges (en marron clair), un ovaire (en blanc), un uretère en partie masqué par les ligaments et les paramètres (en orange clair), le vagin (en rose), l'utérus (en marron foncé) qui se poursuit vers les trompes (marron).

A droite, coupe schématique sagittale avec le bassin et le rachis lombo-sacré (en gris), la vessie (en jaune), le canal anal et le rectum (en marron), le vagin (en rose) et l'utérus (en marron foncé).

II Classification de l'extension de la maladie

Actuellement on retrouve deux grandes classifications :

- La classification **TNM** (pour tumor, node and metastasis) proposée par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) prenant en compte l'extension locale tumorale (le T), l'extension ganglionnaire (N) et l'extension métastatique (M).
- Le score de **FIGO** (fédération internationale de gynécologie obstétrique) révisé en 2009 classant l'atteinte locale de la maladie pelvienne. Ce score classe les autres atteintes dans un seul stade (IVB). Il s'échelonne du stade I (atteinte exclusive du col utérin) à IVB (lésions métastatiques). C'est actuellement la classification la plus souvent utilisée dans la pratique clinique.

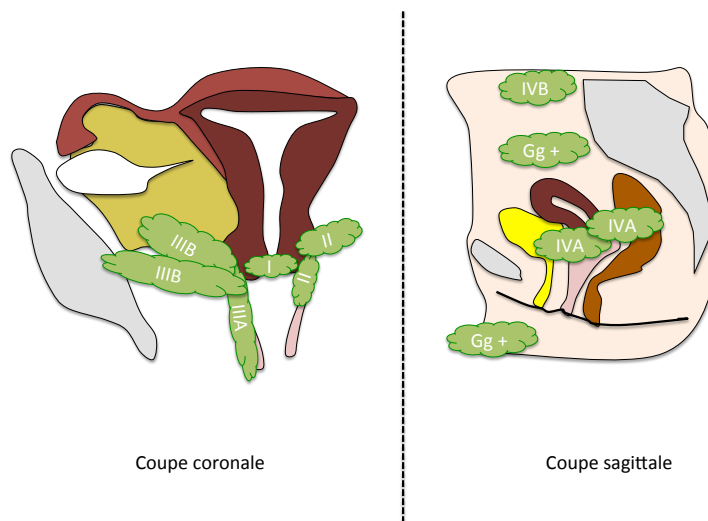
La classification FIGO permet plutôt d'évaluer les possibilités chirurgicales. Ainsi, elle distingue les cancers précoces (du stade I à Ib1) permettant une prise en charge exclusivement chirurgicale des stades localement avancés (de Ib2 à IVA) qui nécessitent le plus souvent une prise en charge incluant la radiothérapie. Et enfin, le stade IVB, nécessitant une prise en charge systémique.

Cette classification se base principalement sur l'examen clinique et seuls quelques résultats d'examens iconographiques feront changer le stade.

Elle ne prend par ailleurs que peu en compte l'atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique. Il existe néanmoins une tendance à considérer les stades IVB lombo-aortiques (c'est-à-dire avec un envahissement entre la bifurcation aorto-iliaque et la veine rénale gauche) comme un cancer localement avancé et non pas métastatique.

La classification est décrite Figure 2.

Figure 2. La classification FIGO



Le **stade I** correspond à une tumeur purement limitée au col utérin. Si la taille est au moins égale à 4 cm le stade est de IB2. Le stade IB1 représente une lésion avec une taille de moins de 4 cm mais avec une largeur supérieure à 5 mm ou une hauteur supérieure à 3mm.

Le **stade II** correspond à une atteinte du col et du vagin (2/3 maximum) et/ou une atteinte paramétriale proximale pour une lésion de stade IIB.

Le **stade III** comprend les tumeurs avec des atteintes plus importantes telles que les atteintes urétrales avec retentissement rénal et/ou les atteintes paramétriales complètes et/ou atteinte du 1/3 inférieur vaginal (Stade IIIA).

Le **stade IVA** correspond à une lésion avec atteinte vésicale et/ou rectale.

Le **stade IVB** correspond à une atteinte ganglionnaire extra-pelvienne et/ou une atteinte métastatique.

Annexe II

Critères d'exclusion

- Absence de décision de RCP.
- Patiente mineure.
- Patiente présentant une opposition à l'inclusion dans l'étude.
- Antécédent de néoplasie pelvienne.
- Antécédent de maladie radio-sensible (Ataxie télangiectasie, antécédent d'irradiation avec toxicité inhabituelle).
- Absence de maladie prouvée histologiquement.
- Présence de métastases viscérale, osseuse ou ganglionnaire supérieure à la deuxième vertèbre lombaire (L2).
- Absence de prise en charge à visée curative.
- Patiente avec une extension métastatique autre que ganglionnaire lombo-aortique.
- Autre cancer en cours de prise en charge.

Annexe III

I. Caractéristiques cliniques

- Age au diagnostic.
- Antécédent de maladie diabétique.
- Antécédent de maladie coronarienne ou vasculaire.
- Grossesse.
- Antécédent d'hypertension.
- Tabagisme et si oui, tabagisme actif.
- Autres antécédents.
- Traitement en cours lors de la prise en charge.
- Statut OMS.
- Signes cliniques.
- Anémie.
- Douleurs.
- Métrorragies.
- Dépistage.
- Autre signe clinique.
- Date de diagnostic.
- Date de début de symptômes.
- Durée des symptômes.
- Poids, taille et indice de masse corporelle avant traitement.
- Poids, taille et indice de masse corporelle après traitement.

II. Caractéristiques biologiques

- Taux d'hémoglobine lors du début de la radiothérapie.
- Taux de plaquettes lors du début de la radiothérapie.
- Taux de polynucléaires neutrophiles lors du début de la radiothérapie.
- Taux de leucocytes lors du début de la radiothérapie.
- Taux de lymphocytes lors du début de la radiothérapie.

III. Caractéristiques d'imagerie

- Stade FIGO sur imagerie.
- Taille de la lésion au diagnostic.
- Taille de la lésion lors de curiethérapie.

IV. Caractéristiques de la lésion

- Stade FIGO pelvien clinique.
- Stade FIGO total sur imagerie.
- Taille de la lésion pelvienne clinique.
- Extension ganglionnaire pelvienne.
- Extension ganglionnaire lombo-aortique.
- Modalité de la découverte des extensions.

- Extension paramétriale.
- Atteinte rénale et type.
- Extension rectale.
- Extension vésicale.
- Type anatomopathologique.
- Résultat anatomopathologique si hystérectomie de clôture.

IV. Caractéristiques du traitement

- Date du début de traitement.
- Date du curage lombo-aortique.
- Toxicité post curage.
- Nombre de jours d'hospitalisation.
- Chimiothérapie néo-adjuvante.
- Type de chimiothérapie.
- Nombre de cures.
- Chimiothérapie concomitante.
- Type de chimiothérapie.
- Date de radiothérapie.
- Type de radiothérapie.
- Chimiothérapie adjuvante.
- Dose et fractionnement prescrits.
- Irradiation de la chaîne lombo-aortique.

- Etalement de la radiothérapie externe.
- Etalement total.
- Curiethérapie de clôture.
- Date de traitement.
- Dose.
- Modalité.
- Hystérectomie de clôture.
- Traitement des rechutes.

V. Caractéristiques des toxicités

- Toxicité aiguë.
- Grade des toxicités aiguës selon la terminologie commune (CTCAE-NCI 4.0).
- Toxicité chirurgicale.
- Toxicité générale aiguë.
- Toxicité urinaire aiguë.
- Toxicité digestive aiguë.
- Toxicité hématologique.
- Autre toxicité aiguë.
- Toxicité chronique.
- Grade des toxicités chroniques selon la terminologie commune (CTCAE-NCI 4.0).
- Toxicité chronique urinaire.
- Toxicité chronique digestive.

- Toxicité chronique sexuelle.
- Date.

VI. Caractéristiques de survie

- Date de fin de suivi.
- Décès et date.
- Rechute et date.
- Rechute locale et date.
- Rechute régionale et date.
- Rechute métastatique et date.
- Localisation des rechutes métastatiques.

AUTEUR : Nom : ESCANDE

Prénom : Alexandre

Date de Soutenance : 11 juin 2018

Titre de la Thèse :

Radio-chimiothérapie des cancers du col utérin : validation clinique du traitement du volume clinique à risque intermédiaire à 60 Grays par radiothérapie avec modulation d'intensité suivi d'une curiethérapie sur le volume à haut risque.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : *Oncologie*

DES + spécialité : *Oncologie Radiothérapie*

Mots-clés : **Cancer du col, Radiothérapie guidée par l'imagerie, radio-chimiothérapie concomitante**

Contexte : La radio-chimiothérapie concomitante jusque 45 Gy suivie d'une curiethérapie est le traitement standard du cancer du col utérin localement avancé.

Nous avons choisi d'utiliser une technique de radiothérapie externe de haute précision avec modulation d'intensité (RCMI) pour apporter la totalité de la dose au volume à risque intermédiaire (CTV-RI) en radiothérapie externe puis un traitement de clôture sur le volume à haut risque de récurrence (CTV-HR).

Méthode : L'ensemble des patientes prises en charge dans notre centre pour un cancer du col de l'utérus localement avancé histologiquement prouvé ont été incluse rétrospectivement si la dose de prescription était de 60 Gy (+/- 0,5 Gy). Le traitement standard comportait un traitement par radiothérapie externe en RCMI puis une curiethérapie de clôture pour une dose totale de 80 Gy en équivalent 2 Gy.

Résultats : Nous avons inclus 190 patientes de 2008 à fin 2014. Avec un suivi médian de 4,7 ans, les taux de contrôle local, loco-régional et à distance à 3 ans étaient respectivement de 80,9 % (IC95 % 76,8 – 88,0), 76,9 % (IC95 % 70,9 – 83,3) et de 75,7 % (IC95 % 69,6 – 82,3). En analyse univariée par modèle de Cox, la taille supérieure à 5 cm et l'envahissement lombéo-aortique étaient respectivement des facteurs de risque de rechute loco-régionale (HR = 2,0 [IC95 % 1,1 – 3,7]) et de risque de rechute à distance (HR = 2,1 [IC95 % 1,1 – 3,8]). Le taux de toxicité à 3 ans de grade ≥ 3 était de 0,9 % (IC95 % 0,0 – 2,6).

Conclusion : L'escalade de dose en RCMI sur le CTV-RI à la dose de 60 Gy suivie d'une curiethérapie de clôture sur le CTV-HR est réalisable avec une toxicité minime. Cette technique (avec une augmentation de dose totale) pourrait être utile en cas de persistance d'envahissement paramétriale important après 45 Gy.

Composition du Jury :

Président : Pr Lartigau

Assesseurs : Pr Penel et Pr Collinet

Dr Le Tinier, directrice de thèse