

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Curiethérapie du dôme vaginal dans les cancers de l'endomètre classés
à risque intermédiaire de récurrence après hystérectomie : résultats
cliniques après une planification dosimétrique unique**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Avril 2020 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Cyrielle Scouarnec

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Monsieur le Docteur David PASQUIER

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Florence LE TINIER

LISTE DES ABREVIATIONS

% : Pour cent

≥ X : Supérieur ou égal à X

2D : Technique de radiothérapie en deux dimensions

3D : Technique de radiothérapie en trois dimensions

ADK : Adénocarcinome

AICR : American Institute for Cancer Research

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer

cm : Centimètre

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CT : Chimiothérapie

CTV : Clinical target volume ou volume cible microscopique

DEB : dose biologique équivalente

DIM : Département d'information médical

EQD2 : Dose équivalente 2Gy

FDG : 18-Fluorodésoxyglucose

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

GS : Ganglion sentinelle

Gy : Gray

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

HDD : High Dose Rate ou Curiethérapie délivrée en haut débit de dose

HNPPC : Human Non Polyposis Colorectal Cancer Syndrom ou syndrome de Lynch

HR : Hazard-ratio

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

INCa : Institut National du Cancer

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

J : Jour

Kg : Kilogramme

Kg/m² : Kilogramme par mètre carré

Lao : Envahissement lombo-aortique

LDR : Low Dose Rate ou curiethérapie réalisée à bas débit de dose

n : Nombre de patients

m² : Mètre carré

MMR : DNA mismatch repair ou système MMR

mm : Millimètre

NCI-CTCAE version 4.0 : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event

OAR : Organes à risque

OMS : Organisation mondiale de la santé

p : Valeur de p

PDR : Pulse Dose Rate ou curiethérapie réalisée à débit pulsé

PORTEC : Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR : risque relatif

RT : Radiothérapie

SFOG : Société Française d'Oncologie Gynécologique

SG : Survie globale

SIU : segment inférieur de l'utérus

SSP : Survie sans progression

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

WCRF : World Cancer Research Fund

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

RESUME	11
INTRODUCTION	13
1. GENERALITES SUR LE CANCER DE L'ENDOMETRE	13
1.1 EPIDEMIOLOGIE	13
1.2 FACTEURS DE RISQUE	15
2. BILAN DIAGNOSTIC	20
2.1 EXAMEN CLINIQUE	20
2.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET CLASSIFICATION	21
3. CHIRURGIE	29
3.1 CHIRURGIE DE L'UTERUS ET DES ANNEXES	29
3.2 LYMPHADENECTOMIE	31
4. TRAITEMENT ADJUVANT	32
5. FACTEURS PRONOSTICS	38
6. CURIETHERAPIE	39
7. SURVEILLANCE	44
8. RATIONNEL DE L'ETUDE	45
MATERIELS ET METHODES	48
1. CRITERES D'INCLUSION	48
2. IDENTIFICATION DES PATIENTES	49
3. CURIETHERAPIE	52
3.1. MODALITES DE REALISATION DE LA PREMIERE SEANCE ET PLANIFICATION DOSIMETRIQUE	52
3.2. MODALITES DE REALISATION DES SEANCES ULTERIEURES	59
4. RECUEIL DE DONNEES	60
5. ANALYSE STATISTIQUE	61

RESULTATS	64
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	64
2. TRAITEMENT	68
2.1. CHIRURGIE	68
2.2. ANATOMOPATHOLOGIE	71
2.3. CURIETHERAPIE	76
3. TOXICITES	81
3.1. TOXICITES AIGUES	81
3.2. TOXICITES TARDIVES	83
4. RECIDIVES ET SITES DE RECHUTE	87
5. INCIDENCE CUMULEE DES RECIDIVES LOCALES	91
6. ANALYSES DE SURVIE	92
6.1. SURVIE GLOBALE	92
6.2. SURVIE SANS PROGRESSION	94
7. ANALYSE DES RECIDIVES LOCALES	95
8. ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTICS	101
DISCUSSION	103
1. BIAIS ET LIMITES	103
2. COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE	103
2.1. TOXICITES AIGUES ET SUIVI	103
2.2. TOXICITES TARDIVES	104
2.3. TAUX DE RECIDIVE LOCALE	105
2.4. SURVIE GLOBALE	113
3. PERSPECTIVES - BIOLOGIE MOLECULAIRE	115
CONCLUSION	119
BIBLIOGRAPHIE	120
ANNEXES	129

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 – Estimation du nombre de cas et de décès par localisation en 2012 chez la femme

FIGURE 2 – Nombre de cas de cancers attribuables au surpoids et à l'obésité chez les hommes et les femmes âgés de 30 ans et plus en France, en 2015

FIGURE 3 – Echographie trans-vaginale mettant en évidence un adénocarcinome de l'utérus de stade FIGO IA

FIGURE 4 – Classification anatomopathologique des cancers de l'endomètre.

FIGURE 5 – Schéma de l'extension tumorale des cancers de l'endomètre selon la classification FIGO 2009

FIGURE 6 – IRM en coupe axiale et sagittale en pondération T2 : cancer de l'endomètre envahissant 70% du myomètre (stade IB selon la classification FIGO 2009)

FIGURE 7 – Prise en charge thérapeutique selon le stade FIGO

FIGURE 8 – Type d'applicateurs utilisés en curiethérapie de dôme vaginal

FIGURE 9 – Visualisation d'un cliché orthogonal de face permettant un calcul de la distribution de dose en curiethérapie 2D

FIGURE 10 – Scanner en coupe axiale réalisé après la mise en place de l'applicateur dans le cadre d'une curiethérapie avec planification 3D – Délimitation du CTV et des organes à risque

FIGURE 11 – Radiographie de face effectuée à chaque séance de curiethérapie afin de contrôler le bon positionnement de l'applicateur par rapport au fond vaginal (repéré par le fiduciel)

FIGURE 12 – Arbre décisionnel des patientes incluses dans l'étude

FIGURE 13 – Type d'applicateur unicanal utilisé en curiethérapie 3D

FIGURE 14 – Cliché orthogonal de face réalisé pour la planification de la dosimétrie 2D

FIGURE 15 – Prescription de la dose en curiethérapie 2D au niveau d'un point « P », situé 5 mm sous la muqueuse vaginale

FIGURE 16 – Scanner de planification dosimétrique en coupe axiale : visualisation du fiduciel placé au niveau de la cicatrice du fond vaginal

FIGURE 17 – Scanner de planification dosimétrique permettant la planification de la dosimétrie en curiethérapie 3D (coupe axiale à gauche ; coupe sagittale à droite)

FIGURE 18 – Contraintes de doses appliquées en curiethérapie à haut débit de dose

FIGURE 19 – Exemple de planification dosimétrique 3D: histogramme dose volume permettant une évaluation de la dose reçue au CVT et aux OAR

FIGURE 20 – Projecteur de source utilisé en curiethérapie

FIGURE 21 – Exemple de cliché radiographique effectué à chaque séance de curiethérapie afin de contrôler le positionnement de l'applicateur

- FIGURE 22** – Délai entre la chirurgie et la curiethérapie pour chaque patiente (N=250)
- FIGURE 23** – Visualisation des clichés radiographiques à chaque séance de curiethérapie permettant de contrôler le bon positionnement de l'applicateur
- FIGURE 24** – Durée de suivi des patientes par rapport à la date de la chirurgie
- FIGURE 25** – Description du premier événement chez les patientes ayant présenté une récurrence
- FIGURE 26** – Incidence cumulée de récurrence locale (N=250)
- FIGURE 27** – Courbe de survie globale
- FIGURE 28** – Courbe de survie sans progression
- FIGURE 29** – IRM pelvienne mettant en évidence une récurrence vaginale isolée de cancer de l'endomètre au niveau du fond vaginal, dans le champs de curiethérapie – Coupe axiale et sagittale en séquence T2
-
- TABLEAU 1** – Classification FIGO 2009 des cancers de l'endomètre
- TABLEAU 2** – Définition des groupes de risque basés sur le bilan pré-opératoire
- TABLEAU 3** – Définition des groupes de risques basés sur l'analyse anatomo-pathologie définitive
- TABLEAU 4** – Caractéristiques démographiques de la population et antécédents
- TABLEAU 5** – Comorbidités cardio-vasculaires présentées par la population
- TABLEAU 6** – Caractéristiques de la chirurgie
- TABLEAU 7** – Caractéristiques des patientes à bas risque et à haut risque de récurrence traitées par curiethérapie
- TABLEAU 8** – Caractéristiques histologiques tumorales
- TABLEAU 9** – Caractéristiques des traitements par curiethérapie
- TABLEAU 10** – Toxicités aiguës du traitement par curiethérapie
- TABLEAU 11** – Toxicités tardives
- TABLEAU 12** – Toxicités vaginales tardives
- TABLEAU 13** – Toxicités urinaires tardives
- TABLEAU 14** – Toxicités digestives tardives
- TABLEAU 15** – Description des récurrences
- TABLEAU 16** – Description des premiers sites métastatiques
- TABLEAU 17** – Description des décès observés dans l'étude
- TABLEAU 18** – Analyse des récurrences locales
- TABLEAU 19** – Recueil de la dose au CTV et aux OAR chez les patientes traitées en 3D
- TABLEAU 20** – Facteurs pronostics de récurrence locale
- TABLEAU 21** – Principales études décrivant les résultats cliniques après curiethérapie chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque de récurrence intermédiaire

RESUME

Contexte : La curiethérapie du dôme vaginal est le traitement adjuvant recommandé chez les patientes opérées d'un cancer de l'endomètre classé à risque intermédiaire de récurrence. Nous avons évalué les résultats de la curiethérapie à haut débit de dose après une planification dosimétrique unique réalisée lors de la première séance de traitement.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur toutes les patientes irradiées de façon consécutive au centre Oscar Lambret entre 2012 et 2015 après hystérectomie, pour lesquelles une indication de curiethérapie adjuvante du dôme vaginal avait été retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire. Lors de la première séance de curiethérapie, un fiduciel était implanté au niveau de la cicatrice du fond vaginal avant la mise en place de l'applicateur, puis une planification dosimétrique était réalisée. Lors des séances ultérieures, un contrôle radiographique permettait d'apprécier la distance entre ce fiduciel et l'applicateur, et de valider le traitement en s'affranchissant de la réalisation d'une nouvelle dosimétrie. Nous avons analysé le contrôle local (vaginal), la survie globale, la survie sans récurrence, ainsi que les toxicités aiguës et tardives. Le contrôle local a été évalué en tenant compte de l'incidence cumulée des récurrences locales estimée par la méthode des risques compétitifs. Les analyses de survie ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Nous avons inclus 250 patientes, parmi lesquelles 208 étaient considérées à risque intermédiaire haut de récurrence en post-opératoire. Après un suivi médian de 56 mois, l'incidence cumulée de récurrence locale était de 4,8% à 3 ans (IC95% : 2,8-8,3) et 7,8% à 5 ans (IC95% ; 4,8-12,6). La survie globale à 5 ans était de 86,2% (IC 95% : 80,6-90,3) et la survie sans récurrence à 5 ans de 77,5% (IC95% :71,1-82,7). Des toxicités aiguës sont

survenues chez 20 patientes (8%), parmi lesquelles 2 patientes ont présenté des toxicités de grade ≥ 3 . Une seule patiente (0,4%) a présenté une toxicité tardive de grade ≥ 3 .

Conclusion : Nos résultats retrouvent un taux de récurrence local supérieur de 3 à 4% par rapport à celui retrouvé dans la littérature, expliqué en grande partie par la sélection différente de nos patientes. L'estimation de la survie globale est en revanche similaire aux données publiées, ce qui évoque l'efficacité des traitements de rattrapage et le faible impact des récurrences locales sur la survie. L'intégration de données moléculaires aux facteurs de risque cliniques et pathologiques actuels devrait permettre une sélection plus précise des patientes qui tireront bénéfice des traitements adjuvants.

INTRODUCTION

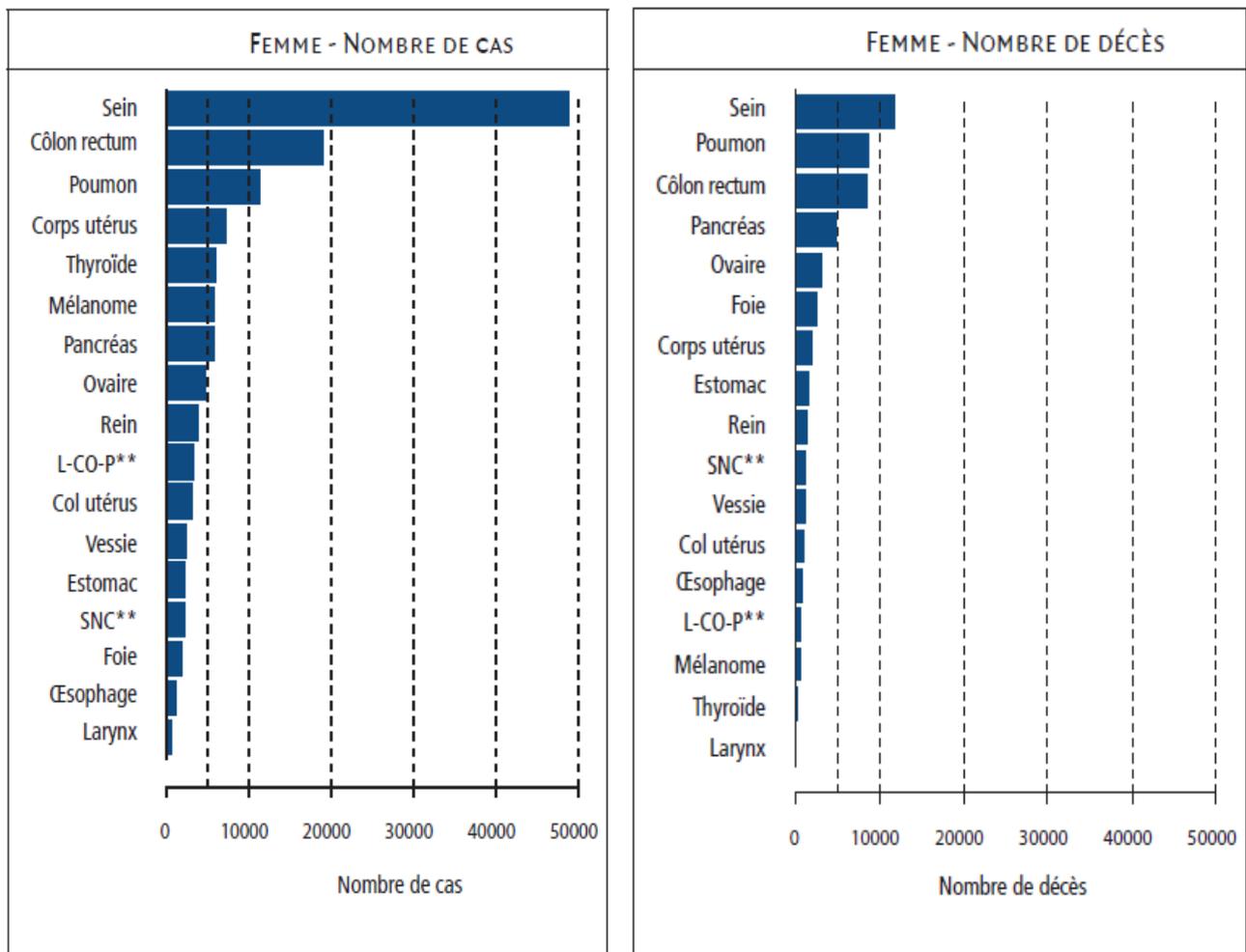
1. GENERALITES SUR LE CANCER DE L'ENDOMETRE

1.1. EPIDEMIOLOGIE

Le cancer de l'endomètre se situe au 7^{ème} rang des cancers à l'échelle mondiale, avec une incidence d'environ 390 000 nouveaux cas en 2018 (soit 4,5% des cancers de la femme) pour 90 000 décès (1).

En France, le cancer de l'endomètre est la 2^{ème} cause de cancer gynécologique chez la femme après le cancer du sein, et la 4^{ème} cause de cancer chez la femme (2) (Figure 1). Son taux d'incidence était chiffré à 11,2 pour 100 000 habitants en 2018, soit environ 8220 cas (1). Selon les données publiées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa) en Juillet 2013, le taux d'incidence standardisé est resté relativement stable entre 1980 et 2012, puisqu'il n'a augmenté que de 0,1% par an (2). Le taux de mortalité, lui, a diminué de 1% en moyenne par an depuis 1980, pour atteindre actuellement 2,2 pour 100 000 en 2018 (1).

FIGURE 1 – Estimation du nombre de cas et de décès par localisation en 2012 chez la femme



Source : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Institut de veille sanitaire (2).

Le diagnostic de la maladie est souvent effectué précocement, si bien que le taux de survie globale (SG) à 5 ans tout stade confondu est de 76%. En particulier, le pronostic pour les stades localisés est excellent, avec un taux de survie spécifique par cancer de l'endomètre de 95% à 5 ans (3,4,5).

1.2. FACTEURS DE RISQUE

- **Age**

Le risque de développer un cancer de l'endomètre augmente avec l'âge. L'âge moyen de survenue du cancer de l'endomètre est de 68 ans, néanmoins, 15% des cas sont diagnostiqués avant la ménopause (6).

- **Facteurs hormonaux**

Le cancer de l'endomètre est considéré comme hormono-dépendant. En effet, les cellules de la muqueuse endométriale possèdent de nombreux récepteurs aux œstrogènes, qui, une fois activés, vont stimuler la prolifération cellulaire. Ainsi, une exposition importante ou prolongée aux œstrogènes augmente le risque de développer un cancer de l'endomètre. C'est pourquoi la nulliparité, la survenue d'une puberté précoce et/ou d'une ménopause tardive augmente le risque de développer un cancer de l'endomètre. La prise d'un traitement hormonal substitutif augmente également le risque de développer un cancer de l'endomètre lorsqu'il ne comprend

que des œstrogènes ou une faible proportion de progestatifs associés (moins de 10 jours par mois).

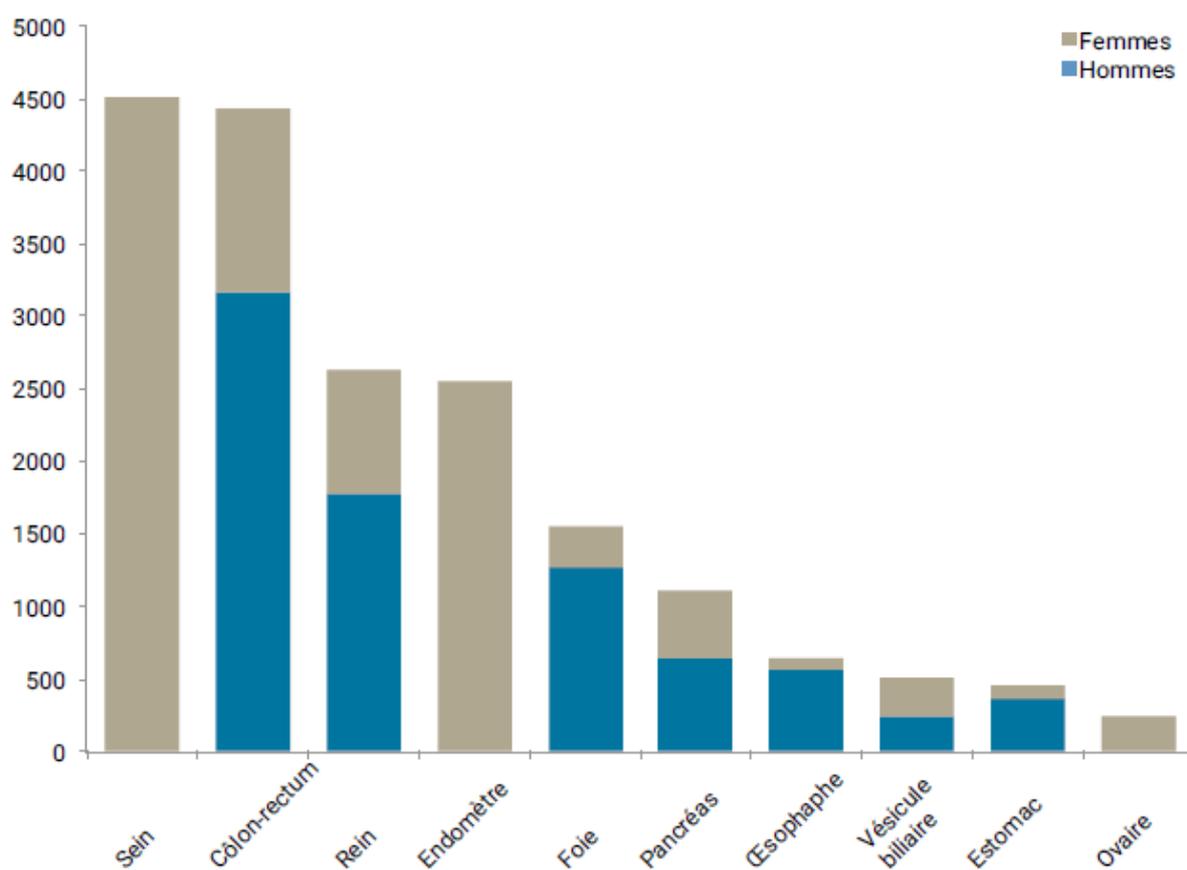
- **Facteurs métaboliques**

Plusieurs études ont démontré une fréquence plus importante de cancer de l'endomètre en cas d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ($RR=2,49$ (IC 95% : 1.73-3.59)) ou de surpoids ($25 \leq IMC < 30$)(7). Chez les patientes obèses, il existe une conversion des androgènes en œstrogènes au sein du tissu adipeux grâce à l'action d'enzymes, les aromatasés, ce qui conduit à une augmentation du taux circulant d'œstrogènes. Ceux-ci vont stimuler la croissance cellulaire des organes qui sont riches en récepteurs aux œstrogènes comme le sein et l'endomètre. Par ailleurs, l'obésité induit un état pro-inflammatoire chronique via la synthèse de tumor-necrosis factor- α , d'interleukine, de protéine C-réactive et de leptine, qui sont tous des médiateurs de la prolifération cellulaire. Ainsi, la WCRF (World Cancer Research Fund) et l'AICR (American Institute for Cancer Research) considèrent depuis 2007 que l'indice de masse corporelle (IMC) et l'adiposité abdominale (tour de taille, rapport tour de taille sur tour de hanche) sont des facteurs de risque de cancer de l'endomètre (8). Dans son rapport intitulé « Nutrition et prévention des cancers » publié en décembre 2019, l'INCa estime qu'une augmentation de 5 points de l'IMC est responsable d'une augmentation du risque relatif de développer un cancer de l'endomètre chiffrée à 1,5 (IC 95% : 1,42-1,59) (9).

Ainsi, selon un rapport publié par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), 34,1% des cancers de

l'endomètre étaient considérés comme attribuables au surpoids et à l'obésité en 2015 (10) (Figure 2).

FIGURE 2 – Nombre de cas de cancers attribuables au surpoids et à l'obésité chez les hommes et les femmes âgés de 30 ans et plus, en France, en 2015



Source : CIRC. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2018 (10).

Le diabète est également reconnu comme facteur de risque (11). En effet, chez les patientes diabétiques, l'hyperinsulinémie chronique induit une production d'IGF-1 qui favorise la prolifération cellulaire (12).

- **Tamoxifène**

Il existe une légère augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes ménopausées exposées à un traitement par tamoxifène au long cours, chez lesquelles l'incidence est estimée à 2 pour 1000 par an (13). Néanmoins, ce risque est à contrebalancer au bénéfice du tamoxifène en traitement préventif de la récurrence chez les patientes présentant un cancer du sein hormono-dépendant (14).

Enfin, l'hormonothérapie contraceptive par œstro-progestatifs combinés semble avoir un effet protecteur (RR à 0,4 - 0,6) (15).

- **Facteurs génétiques**

Environ 5 % des cancers de l'endomètre sont attribuables à des facteurs génétiques héréditaires. Il s'agit le plus souvent du syndrome de Lynch, ou Human Non Polyposis Colorectal Cancer Syndrom (HNPCC), qui se transmet sur un mode autosomique dominant. Ce syndrome est lié à une mutation constitutionnelle d'un gène du mismatch repair (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2), impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair ou système MMR). Cette mutation conduit à une perte d'expression de la protéine codée et à une

instabilité du génome. Ce syndrome prédispose à plusieurs types de cancer : colorectal, endomètre, ovaire, intestin grêle, voies urinaires.

En cas de syndrome de Lynch, le risque cumulé de développer un cancer de l'endomètre à l'âge de 70 ans est d'environ 40 % (16). Les cancers de l'endomètre liés au syndrome de Lynch sont révélateurs du syndrome une fois sur deux et se caractérisent par leur survenue à un âge plus précoce (avant 60 ans) et leurs caractéristiques histo-pathologiques plus agressives. Ils peuvent être associés à une tumeur ovarienne synchrone.

Le diagnostic clinique du syndrome de Lynch repose sur les critères d'Amsterdam II, définis en 1999 comme la réunion de 3 critères :

- Au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit HNPCC (colon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et prouvés histologiquement ;
- Unis deux à deux par un lien de parenté au 1^{er} degré sur 2 générations ;
- Au moins un des cancers s'étant révélé avant 50 ans.

L'INCa recommande d'effectuer une recherche somatique de mutation des protéines du système MMR sur la pièce opératoire dans les cas suivants :

- Cancer de l'endomètre diagnostiqué avant 50 ans ;
- Antécédents personnels ou familiaux au premier degré de cancers du spectre syndrome de Lynch.
- Association d'une tumeur utérine et ovarienne (16).

La patiente doit être référée en consultation d'oncogénétique afin de réaliser une recherche de mutation constitutionnelle du système MMR dans les cas suivants :

- Instabilité microsatellite retrouvée sur la pièce opératoire ;
- Cancer de l'endomètre avant 50 ans ;
- Cancer de l'endomètre quelque soit l'âge, sans instabilité des microsatellites, avec un antécédent personnel ou familial de cancer du spectre HNPCC avant 60 ans.

Chez les patientes présentant un syndrome de Lynch, une surveillance de l'endomètre dès l'âge de 30 ans est recommandée, par le biais d'une échographie endo-vaginale tous les 2 ans associée à des prélèvements endométriaux systématiques.

2. BILAN DIAGNOSTIC

2.1. EXAMEN CLINIQUE

Le diagnostic de cancer de l'endomètre doit être évoqué devant la survenue de métrorragies péri ou post-ménopausiques après l'exclusion d'une pathologie du col utérin par un examen gynécologique. Plus rarement, le diagnostic est réalisé à la suite de leucorrhées, de douleurs pelviennes ou, dans les stades les plus évolués, de complications infectieuses à type d'endométrite ou de cystites récidivantes.

L'interrogatoire de la patiente permet d'évaluer les comorbidités, les antécédents chirurgicaux ainsi que les antécédents familiaux carcinologiques.

L'examen clinique comprend un examen du vagin, du col utérin, des paramètres, des aires ganglionnaires, ainsi qu'une évaluation de la mobilité utérine. Ce bilan peut être complété au besoin par une évaluation oncogériatrique.

2.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET CLASSIFICATION

L'échographie pelvienne trans-pariétale et trans-vaginale est l'examen de première intention effectué en cas de métrorragies avec un col sain à l'examen clinique. Une épaisseur endométriale de plus de 5 mm est associée à une sensibilité de 90% et une spécificité de 54% pour le diagnostic de cancer de l'endomètre (17)(Figure 3).

En cas d'anomalie échographique, une **biopsie** à l'aide d'une canule de Novack ou d'une pipelle de Cornier doit être réalisée en consultation afin d'obtenir un diagnostic histologique. Si celle-ci n'est pas réalisable ou non contributive, une hystéroscopie avec biopsies dirigées ou un curetage peuvent être réalisés.

FIGURE 3 – Echographie trans-vaginale mettant en évidence un adénocarcinome de l'utérus de stade FIGO IA (envahissement myométrial <50%)



Source : The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Part II: clinical practice 17. Endometrial Cancer. (18)

L'analyse histologique de la biopsie permet de confirmer la malignité et de déterminer le type histologique tumoral. Dans plus de 90% des cas, les cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes (ADK), que l'on classe en différentes catégories :

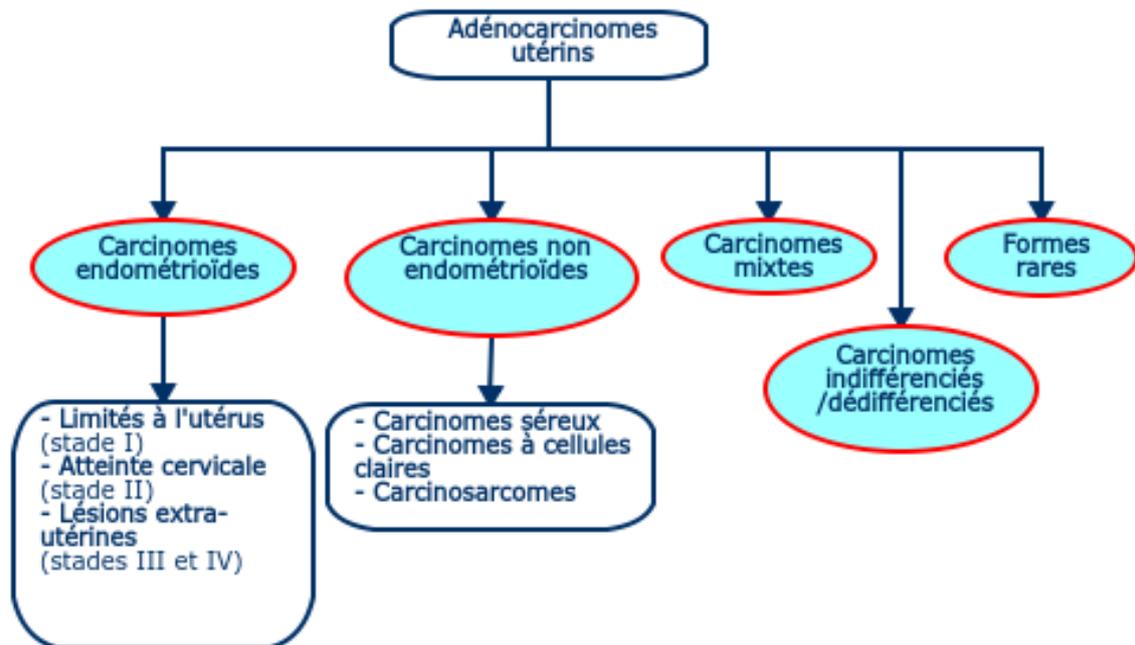
- **Les ADK endométrioides ou type 1.** Ils comprennent essentiellement l'ADK endométriöide classique (80% des ADK) et une entité beaucoup plus rare,

l'ADK mucosécrétant (0,7 à 1,4% des cas). Ces formes histologiques sont hormono-dépendantes, souvent associées à des lésions d'hyperplasie endométriale, et à un très bon pronostic.

Pour les cancers de type histologique 1, l'OMS a défini trois grades, qui dépendent de l'architecture de la prolifération épithéliale maligne et des atypies cyto-nucléaires. Ce grade doit être précisé par l'anatomo-pathologiste en tenant en compte de la composante la plus agressive (le grade 3 étant le plus indifférencié et de moins bon pronostic).

- **Les ADK non endométrioïdes ou type 2.** Non hormono-dépendants, ils surviennent sur un endomètre atrophique et sont toujours de haut grade. Ils comprennent plusieurs entités : l'adénocarcinome papillaire séreux, l'adénocarcinome à cellules claires et le carcinosarcome. Leur pronostic est nettement inférieur aux ADK endométrioïdes avec une survie globale de 69% à 5 ans pour les ADK papillaires séreux et de 44% pour les ADK à cellules claires (19).
- **Les carcinomes mixtes :** ils associent un carcinome endométrioïde et un autre contingent, dont la composante minoritaire doit être $\geq 5\%$. La présence d'un contingent séreux même minime (5%) est associée à un risque de récurrence plus élevé par rapport au carcinome endométrioïde pur.
- **Les ADK indifférenciés ou dédifférenciés.** Le carcinome dédifférencié est une tumeur de mauvais pronostic associée à une instabilité microsatellite dans 50% des cas (Figure 4).

FIGURE 4 – Classification anatomopathologique des cancers de l'endomètre.



Source : Référentiels OncoLogiK, Version publiée en ligne le 20/06/2017 (20).

Une fois le diagnostic posé, la réalisation d'un bilan d'imagerie permet d'établir une première stratification de la maladie, qui permettra de moduler la planification du geste chirurgical, notamment l'indication de lymphadenectomie.

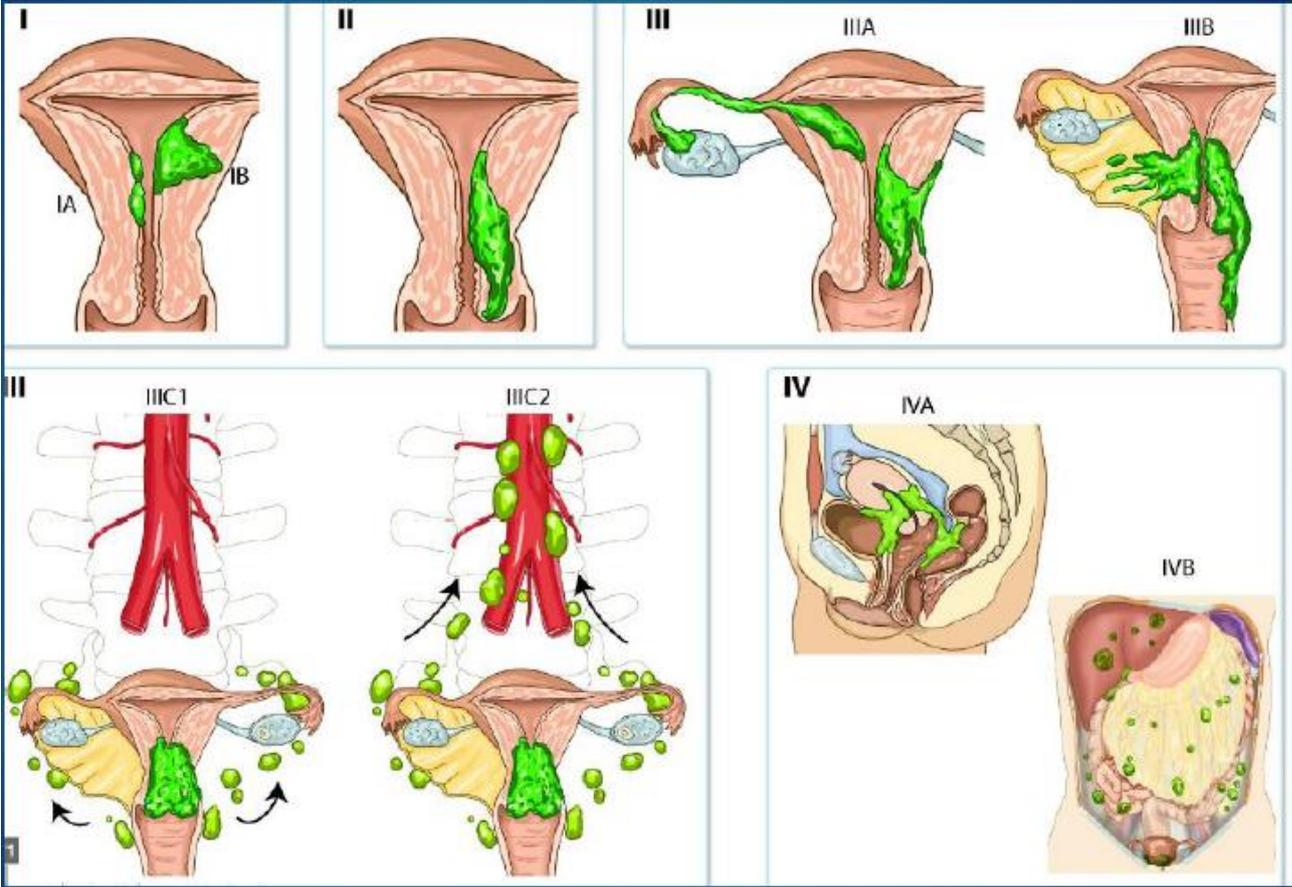
Une IRM abdomino-pelvienne incluant les aires ganglionnaires lombo-aortiques permettra de mieux préciser l'extension loco-régionale de la maladie et de définir son stade selon la classification définie par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) en 2009 (Tableau 1)(Figure 5). Les séquences

recommandées sont les séquences T2 sans saturation de la graisse, T1 avant et après injection de produit de contraste au temps tardif, et la diffusion. L'IRM est un examen performant dans l'évaluation de la profondeur d'invasion du myomètre ainsi que de l'extension au stroma cervical (21,22) (Figure 6).

TABLEAU 1 – Classification FIGO 2009 des cancers de l'endomètre

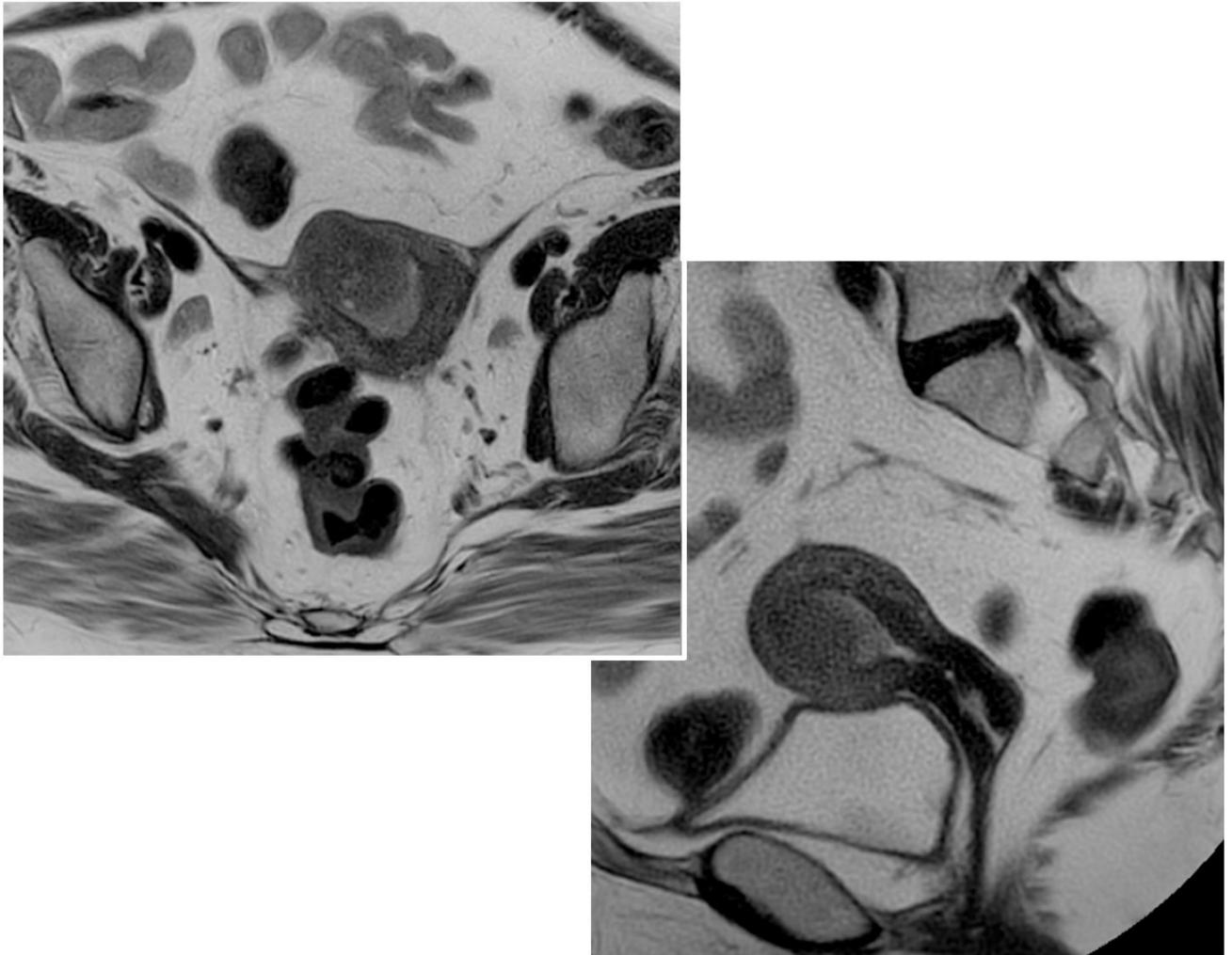
Stade	Extension tumorale
Stade I	Lésion limitée à l'endomètre
IA	Invasion <50% du myomètre
IB	Invasion ≥50% du myomètre
Stade II	Extension au stroma cervical
Stade III	Extension extra-utérine
IIIA	Tumeur envahissant la séreuse utérine et/ou une annexe
IIIB	Envahissement du vagin et/ou des paramètres
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes (IIIC1) et/ou lombo-aortiques (IIIC2)
Stade IV	Extension intra et extra pelvienne
IVA	Tumeur envahissant la muqueuse vésicale ou rectale
IVB	Métastases à distance et/ou ganglions inguinaux

FIGURE 5 – Schéma de l'extension tumorale des cancers de l'endomètre selon la classification FIGO 2009



Source : [Site internet IMAIOS], version disponible le 12/01/2020 (23)

FIGURE 6 – IRM en coupe axiale et sagittale en pondération T2 : cancer de l'endomètre envahissant 70% du myomètre (stade IB selon la classification FIGO 2009)



En cas de contre-indication à l'IRM, un scanner abdomino-pelvien peut être effectué.

En l'absence d'adénopathies, la combinaison du stade FIGO, du type histologique et du grade OMS permet de classer les patientes présentant une tumeur de stade I (limitée à l'endomètre) en 3 groupes de risque : bas risque, risque intermédiaire et haut risque, qui sont corrélés à un risque croissant d'atteinte ganglionnaire microscopique (24)(Tableau 2). Cette stratification pré-opératoire permet une estimation du pronostic de la maladie ainsi qu'une planification de la stratégie chirurgicale.

TABLEAU 2 – Définition des groupes de risque basés sur le bilan pré-opératoire

Bas risque	Endométrioïde stade IA G1- 2
Risque intermédiaire	Endométrioïde stade IA G3, IB G1-2
Haut risque	Endométrioïde stade IB G3 Endométrioïde stade \geq II Non endométrioïde

La recherche de métastases extra-pelviennes par tomographie par émission de positons (TEP) au 18-Fluorodésoxyglucose (18-FDG) ou par scanner thoraco-abdomino-pelvien est indiquée dans les cancers endométriaux à haut risque.

3. CHIRURGIE

3.1. CHIRURGIE DE L'UTERUS ET DES ANNEXES

Le traitement de référence du cancer de l'endomètre est chirurgical, à condition que l'état général de la patiente le permette et qu'une résection macroscopiquement complète soit possible.

La planification de la chirurgie de l'utérus et des annexes est définie avec la patiente sur la base de l'avis de la réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP) et modulée selon le stade FIGO de la maladie.

- **Stades FIGO I et II**

Aux stades I et II, l'intervention chirurgicale consiste en une hystérectomie totale associée à une annexectomie bilatérale.

Plusieurs essais randomisés ont démontré une équivalence oncologique de la chirurgie minimale invasive (coelioscopie) par rapport à la chirurgie ouverte, avec un bénéfice de la coelioscopie en termes de suites opératoires, de durée d'hospitalisation et de coût (25,26,27). Ainsi, la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) et l'INCa ont défini la coelioscopie comme voie d'abord de référence chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade FIGO I et II pré-opératoire (28).

La chirurgie robot-assistée, dont l'achat du matériel est plus onéreux que celui de la coelioscopie, s'est développée durant ces dernières années. Grâce à la mobilité des instruments dans les 3 dimensions de l'espace et aux possibilités de zoomer pour obtenir une vision supérieure à la vision directe, elle permettrait pour des opérateurs entraînés des gestes identiques à ceux réalisés en chirurgie ouverte. Ses résultats en termes de morbidité, de durée d'hospitalisation post-opératoire et de récurrences loco-régionales ne seront définitivement évaluables que lorsque les équipes en auront plus l'expérience. Elle pourrait être une option intéressante, notamment en cas d'obésité morbide ou de curage ganglionnaire difficile (29).

La voie vaginale n'est pas une voie d'abord carcinologique idéale du cancer de l'endomètre. Elle n'est admise que dans les stades I, chez les patientes souffrant de lourdes comorbidités associées multiples ou en cas « d'impossibilité » d'abord coelioscopique et robotique.

- **Stades FIGO III et IV**

Aux stades avancés (III et IV), la chirurgie garde sa place à condition qu'elle puisse être macroscopiquement complète (30). Elle peut nécessiter au besoin une hystérectomie élargie, une résection de lésions de carcinose péritonéale, une colpectomie... Dans tous les cas, l'intervention doit être réalisée par une équipe entraînée dans un centre spécialisé après discussion du dossier RCP et évaluation de la balance bénéfices/risques.

3.2. LYMPHADENECTOMIE

En l'absence d'adénopathies constatées à l'imagerie, l'indication des curages ganglionnaires (pelviens et lombo-aortique) dépend du risque d'atteinte ganglionnaire microscopique, défini par les groupes de risque pré-opératoires selon le stade FIGO, le type histologique et le grade tumoral (Tableau 2).

Il existe un envahissement ganglionnaire non détecté à l'imagerie chez 11 à 15% des patientes présentant un cancer de l'endomètre évaluées à bas risque et à risque intermédiaire en pré opératoire (31). Bien que l'envahissement ganglionnaire soit un facteur pronostic indépendant reconnu dans le cancer de l'endomètre, l'effet thérapeutique des curages n'est pas démontré aux stades précoces de la maladie puisque plusieurs études ont montré qu'ils n'amélioraient, ni la survie globale, ni la survie sans récurrence (32). Dans ce contexte, les curages ganglionnaires ont surtout un intérêt en terme de stadification, afin de ne pas méconnaître un envahissement ganglionnaire microscopique, qui pourrait aboutir à une thérapie adjuvante. Néanmoins, ils sont associés à un risque significativement plus élevé de morbidité systémique liée à la chirurgie (RR=3,72, IC 95 % : 1,04-13,27) et à un risque plus élevé de formation de lymphœdème/lymphocèle (RR=8,39, IC 95 % : 4,06-17,33) (32). C'est pourquoi, les recommandations de l'INCa publiées en 2010 ne recommandaient plus la réalisation des curages ganglionnaires pour les cancers de l'endomètre de bas risque (33). Selon les recommandations de prise en charge publiées par la SFOG et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en 2017, la recherche d'un ganglion sentinelle (GS) est une option chez ces patientes, notamment en cas de taille tumorale supérieure à 3,5 cm,

afin de ne pas méconnaître un envahissement ganglionnaire microscopique. Cette technique a pour avantage de fournir une information assez fiable du statut ganglionnaire, tout en ayant une morbidité inférieure aux curages.

Chez les patientes présentant un cancer de risque intermédiaire (stade IB G1-2 ou IA G3), les référentiels nationaux privilégient la réalisation d'un GS. Les résultats de l'essai randomisé Sentirad-01, qui compare l'évaluation du GS aux protocoles actuels de stadification dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce à risque intermédiaire et haut risque de rechute, devraient nous apporter des réponses sur la validité de cette technique dans les années à venir.

Les curages pelviens et aortico-caves demeurent recommandés dans les cancers de haut risque (endométrioides de stade IB G3, stade \geq II quelque soit le grade et histologies non endométrioides). Néanmoins, plusieurs études ont validé l'option du GS dans ce groupe de risque (34,35,36).

4. TRAITEMENT ADJUVANT

Le compte rendu anatomo-pathologique doit contenir des données définies conjointement par la Société Française de Pathologie et l'INCa (Annexe 1).

Il existe dans environ 20% des cas une discordance entre l'appréciation du stade pré-opératoire et l'analyse anatomo-pathologique définitive (37). Les caractéristiques histologiques (stade FIGO, grade, présence ou non d'emboles lymphatiques, présence ou non d'une atteinte ganglionnaire) vont permettre d'établir une nouvelle

stratification post-opératoire des patientes en quatre groupes de risque : faible, intermédiaire, intermédiaire haut et haut risque (Tableau 3). Ces groupes de risque sont corrélés à un risque croissant de récurrence loco-régionale ou métastatique et permettent d'adapter la stratégie thérapeutique adjuvante.

TABLEAU 3 – Définition des groupes de risques basés sur l'analyse anatomopathologie définitive

Risque bas	Endométrioïde stade IA G1-2 EL -
Risque intermédiaire	Endométrioïde stade IB G1-2 EL -
Risque intermédiaire haut	Endométrioïde stade IA-B G1-2 EL+ Endométrioïde stade IA G3
Risque élevé	Endométrioïde stade IB G3, Stades II Non endométrioïde

En 2017, la SFOG et le CNGOF ont réactualisé les référentiels de prise en charge adjuvante pour chaque groupe de risque (38).

- **Adénocarcinome endométrioïde de stade I de bas risque**

Aucun traitement complémentaire n'est recommandé en cas d'adénocarcinome endométrioïde de stade I de bas risque (39,40).

- **Adénocarcinome endométrioïde de stade I de risque intermédiaire**

En cas d'adénocarcinome endométrioïde de stade I de risque intermédiaire, une curiethérapie est indiquée afin de réduire le risque de récurrence vaginale (41). L'essai randomisé PORTEC-1 (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma) a retrouvé une réduction du risque de récurrence pelvienne de 9% chez 714 patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I de risque intermédiaire, randomisées entre radiothérapie adjuvante et surveillance (taux de récurrence pelvienne de 5% dans le bras radiothérapie versus 14% dans le bras surveillance) (42).

Puisque la majorité des récurrences observées étaient vaginales, l'essai PORTEC-2 a été lancé en 2002 afin d'étudier l'efficacité de la curiethérapie comparativement à la radiothérapie externe pelvienne chez ces patientes de risque intermédiaire. Cet essai a retrouvé des taux de récurrence vaginale comparable dans les 2 bras (1,8% vs 1,6% à 5 ans), sans différence en termes de survie sans métastases ou de SG. Par ailleurs, la curiethérapie était associée à moins de toxicités gastro-intestinales et à une meilleure qualité de vie comparativement à la radiothérapie externe (43). Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres études randomisées, ce qui fait actuellement de la curiethérapie le standard actuel dans ce groupe de patientes (44,45).

A noter que la curiethérapie est optionnelle chez les patientes de moins de 60 ans, qui présentent un pronostic excellent en l'absence de traitement complémentaire.

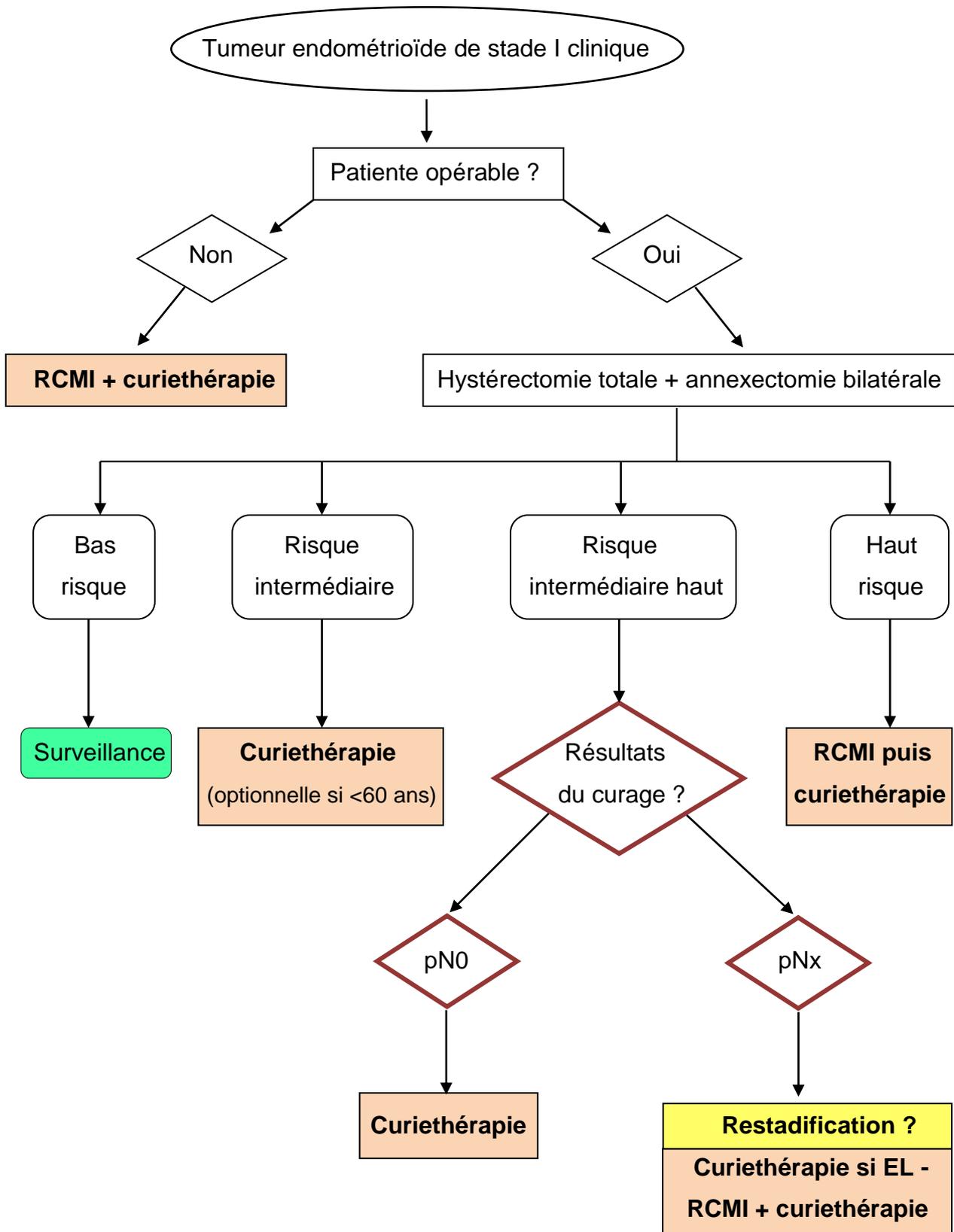
- **Adénocarcinome endométrioïde de stade I de risque intermédiaire haut**

Cette nouvelle catégorie de patientes a été définie suite aux résultats publiés par les études PORTEC-1 et GOG-99. L'essai PORTEC-1 a démontré que l'âge supérieur à 60 ans, le grade 3 et l'invasion myométriale >50% étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence pelvienne. Les patientes présentant deux de ces trois facteurs de risque sont celles qui ont le plus tiré bénéfice de la radiothérapie adjuvante, avec une réduction majeure du risque de récurrence pelvienne (5% avec la radiothérapie contre 20 % en l'absence de traitement adjuvant) (42). L'essai GOG-99 a confirmé ces facteurs pronostics, mais a inclus en plus la présence d'embolies lymphatiques comme facteur de risque (45). Ainsi, chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre de risque intermédiaire haut, une stadification ganglionnaire est nécessaire.

En l'absence d'envahissement ganglionnaire (N0), une curiethérapie sera proposée comme seul traitement adjuvant.

En l'absence de stadification ganglionnaire ou en cas de stadification insuffisante (Nx), la question d'une nouvelle chirurgie devra être posée en RCP. S'il est décidé de ne pas réaliser de curage, les référentiels Français autorisent comme seul traitement adjuvant une curiethérapie, à la condition qu'il n'existe pas d'embolies lymphatiques sur la pièce opératoire. En pratique clinique, la réalisation d'une radiothérapie externe associée à une curiethérapie est souvent privilégiée.

FIGURE 7 – Prise en charge thérapeutique selon le stade FIGO



EL : emboles lymphatiques ; RCMI : radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité.

- **Adénocarcinome endométrioïde de stade I de haut risque et de stade II**

Les patientes présentant un ADK endométrioïde de stade I de haut risque (IA G3 avec EL ou IB G3) et les stades II sont traitées par radiothérapie pelvienne puis curiethérapie. L'utilisation d'une Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) est recommandée afin de limiter le risque de toxicités gastro-intestinales (46,47).

Depuis la publication des nouvelles recommandations de prise en charge publiées en 2017 par la SFOG et le CNGOF, les carcinomes endométrioïdes de stade II de grade 1 ou 2 sans emboles lymphatiques et avec une stadification ganglionnaire négative sont désormais reclassés en risque intermédiaire et relèvent donc d'une curiethérapie adjuvante.

- **Adénocarcinome endométrioïde de stade III**

Dans ce contexte, une chimiothérapie (Carboplatine AUC 5 et Taxol 175 mg/m²) suivie d'une radiothérapie puis curiethérapie est recommandée, puisque l'essai randomisé PORTEC-3 a démontré une amélioration de la survie sans progression (SSP) à 5 ans par l'adjonction d'une chimiothérapie dans ce groupe de patientes (69,3% versus 58%) (48).

- **Types histologiques non endométrioïdes**

Ces cancers sont traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie puis curiethérapie, bien que l'adjonction de chimiothérapie n'ait pas prouvé de gain en terme de survie globale (48).

- **Stades IV**

Il s'agit d'un stade regroupant des entités cliniques très hétérogènes. Certaines patientes sont encore potentiellement curables (stade IVA) au prix d'un traitement multimodal lourd, tandis que les patientes présentant de multiples métastases à distance (IVB) relèvent d'un traitement palliatif (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie palliative).

5. FACTEURS PRONOSTICS

Les facteurs pronostics de récurrence loco-régionale et métastatique dans le cancer de l'endomètre sont : l'âge > 60 ans, le stade FIGO, la profondeur d'infiltration du myomètre, le type histologique (endométrioidé ou non endométrioidé), la présence d'embolies lymphatiques, le grade nucléaire, le grade FIGO, la présence d'une aneuploïdie et la présence d'une expression intra-tumorale de P53 (49,50). Tous ces facteurs sont également associés à une diminution de la survie globale.

Une taille tumorale >2cm chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade FIGO I est associée à un risque plus important d'envahissement ganglionnaire (4% versus 15 %, $p=0.01$) et à une diminution de la survie globale à 5 ans (98% versus 84%, $p=0,005$) (51). De même, la présence d'une atteinte de l'ensemble de la cavité utérine est associée à un risque majeur d'envahissement ganglionnaire (35%) et à une survie globale amoindrie (64% à 5 ans) (51).

Peu de données existent concernant la valeur pronostique de l'atteinte du segment inférieur de l'utérus (SIU). Plusieurs études ont retrouvé une diminution de la SSP et de la SG chez les patientes présentant une atteinte du SIU (52,53,54,55). L'étude publiée par *Erkaya et al.* en 2017 a conclu que l'atteinte du SIU n'était pas un facteur pronostique indépendant en terme de survie globale, mais qu'elle était associée à d'autres facteurs pronostics péjoratifs, notamment une invasion myométriale plus profonde, un stade FIGO plus avancé et un envahissement ganglionnaire plus fréquent (56).

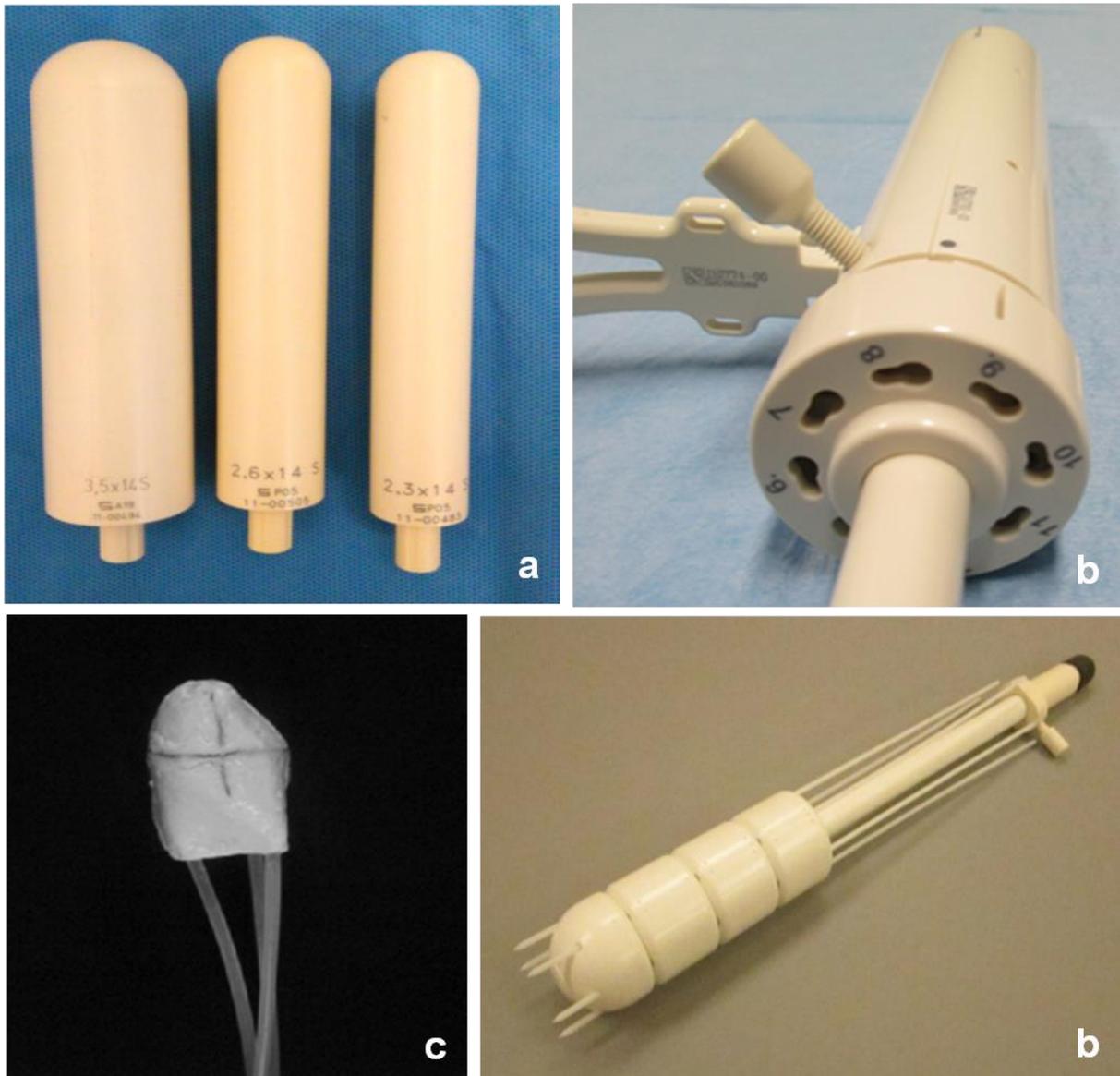
6. CURIETHERAPIE

Depuis la publication des résultats de l'essai PORTEC-2, la curiethérapie est devenue le traitement adjuvant de référence des cancers de l'endomètre évalués à risque intermédiaire de récurrence en post-opératoire. La curiethérapie a pour objectif de prévenir le risque de récurrence vaginale en délivrant une dose biologique équivalente (DEB de 35 à 40 grays (Gy) rapportée à un fractionnement conventionnel de 2 Gy (EQD2) en regard du dôme vaginal, qui comprend la cicatrice vaginale d'hystérectomie et la partie supérieure du vagin. La mise en contact directe de la source d'irradiation avec le dôme vaginal permet, grâce à un fort gradient de dose au contact de l'applicateur, une très bonne épargne des organes à risque (OAR) de proximité.

Selon les recommandations du Groupe européen de curiethérapie et radiothérapie des tumeurs gynécologiques (Gyn-GEC ESTRO), la curiethérapie doit de préférence

débuter 4 à 6 semaines après la chirurgie, après s'être assuré de la bonne cicatrisation du fond vaginal par un examen gynécologique (18). Elle peut être réalisée à bas débit de dose (Low Dose Rate : LDR), à débit pulsé (Pulse Dose Rate : PDR), ou à haut débit de dose (High Dose Rate : HDR). Cette dernière technique doit être privilégiée car elle a l'avantage de permettre un traitement ambulatoire, limitant ainsi les risques de complications de décubitus (18). L'applicateur utilisé peut être standardisé (cylindre uni ou multi-canal, ovoïdes) ou un moulage personnalisé (Figure 8). Cet applicateur doit être adapté à la morphologie de la patiente et une attention particulière doit être accordée au maintien d'un contact en tous points entre l'applicateur et la surface vaginale. Cet applicateur doit être positionné de telle sorte que la dose périphérique soit uniformément répartie entre la paroi rectale antérieure et le mur vésical postérieur. Un remplissage modéré de la vessie (100 à 150 millilitres) est recommandé afin d'éviter que l'intestin grêle ne se retrouve par déclivité au voisinage de la surface de l'applicateur.

FIGURE 8 - Type d'applicateurs utilisés en curiethérapie de dôme vaginal



a : applicateur standardisé unicanal

b : applicateur standardisé multicanal

c : moulage personnalisé

Source : The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Part II: clinical practice 17. Endometrial Cancer. (18)

La commission internationale des unités de radiothérapie et des mesures (ICRU) définit le volume cible microscopique (Clinical Target Volume : CTV) comme le volume potentiellement atteint par la maladie microscopique (57). Dans le cadre de la curiethérapie adjuvante des cancers de l'endomètre, le CTV doit se limiter à la cicatrice opératoire et au tiers supérieur du vagin afin de limiter le risque de toxicités vaginales tardives (18). La planification de la curiethérapie peut être effectuée en deux dimensions (2D) ou en trois dimensions (3D).

- En 2D, le calcul de la distribution de la dose est basé sur la reconstruction des applicateurs sur des clichés orthogonaux (Figure 9). Dans ce cas, la dose est prescrite à une distance fixe de l'applicateur qui est généralement de 5 mm.
- Lorsque la planification dosimétrique est faite en 3D, un scanner est réalisé après la mise en place de l'applicateur, et une délinéation des OAR et du CTV est effectuée. Cette technique permet d'individualiser la prescription de la dose en fonction de l'épaisseur de la muqueuse vaginale ainsi qu'un recueil de la dose aux OAR. Cette technique permet d'effectuer une optimisation, dont le but est d'obtenir le meilleur compromis entre la couverture du CTV et les contraintes de dose aux OAR avoisinants (Figure 10).

FIGURE 9 – Visualisation d'un cliché orthogonal de face permettant un calcul de la distribution de dose en curiethérapie 2D

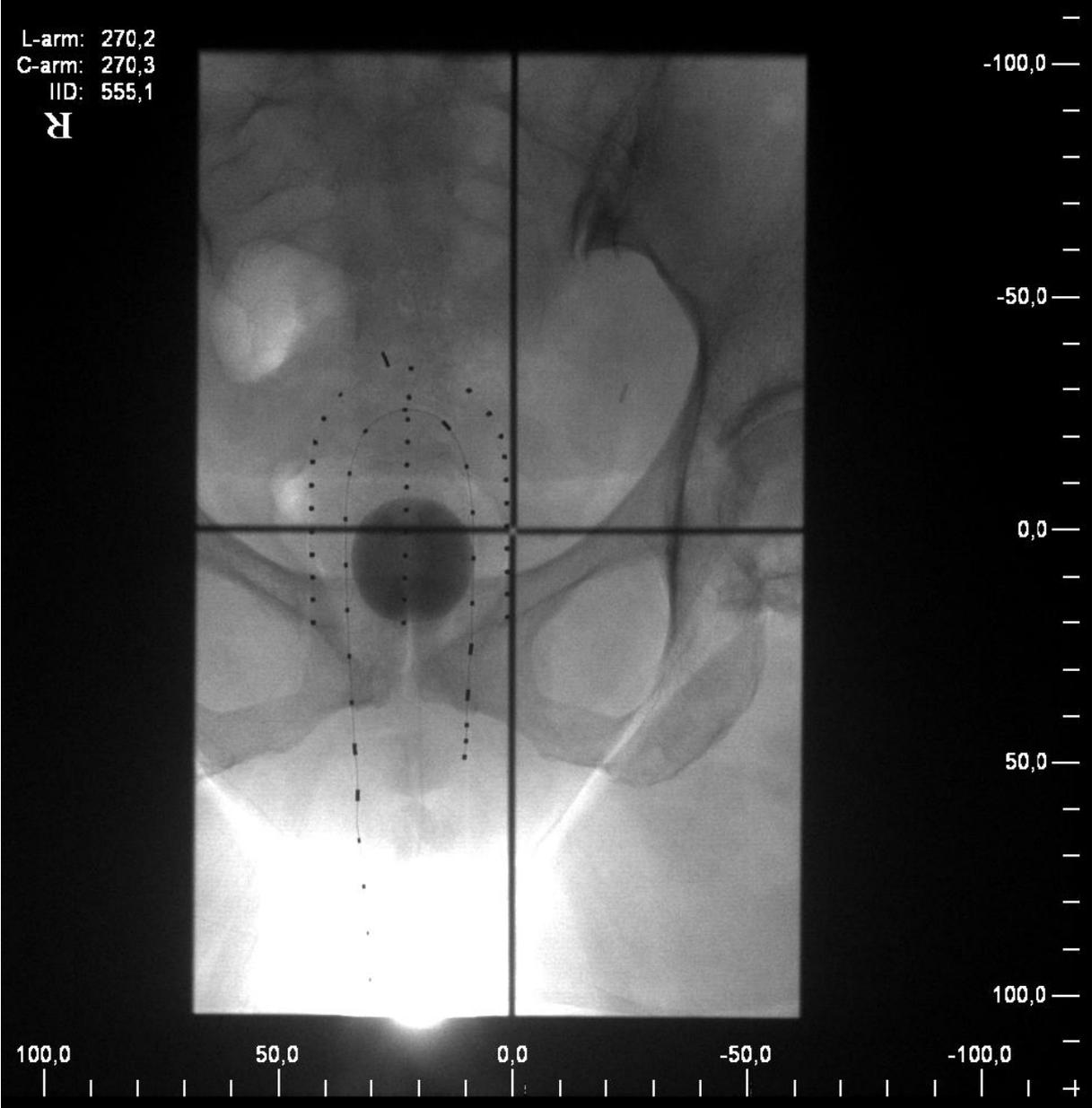


FIGURE 10 – Scanner en coupe axiale réalisé après la mise en place de l'applicateur dans le cadre d'une curiethérapie avec planification 3D – Délimitation du CTV et des organes à risque



CTV : en rouge clair

OAR : Vessie (rose), rectum (jaune), sigmoïde (bordeau), intestin grêle (violet)

7. SURVEILLANCE

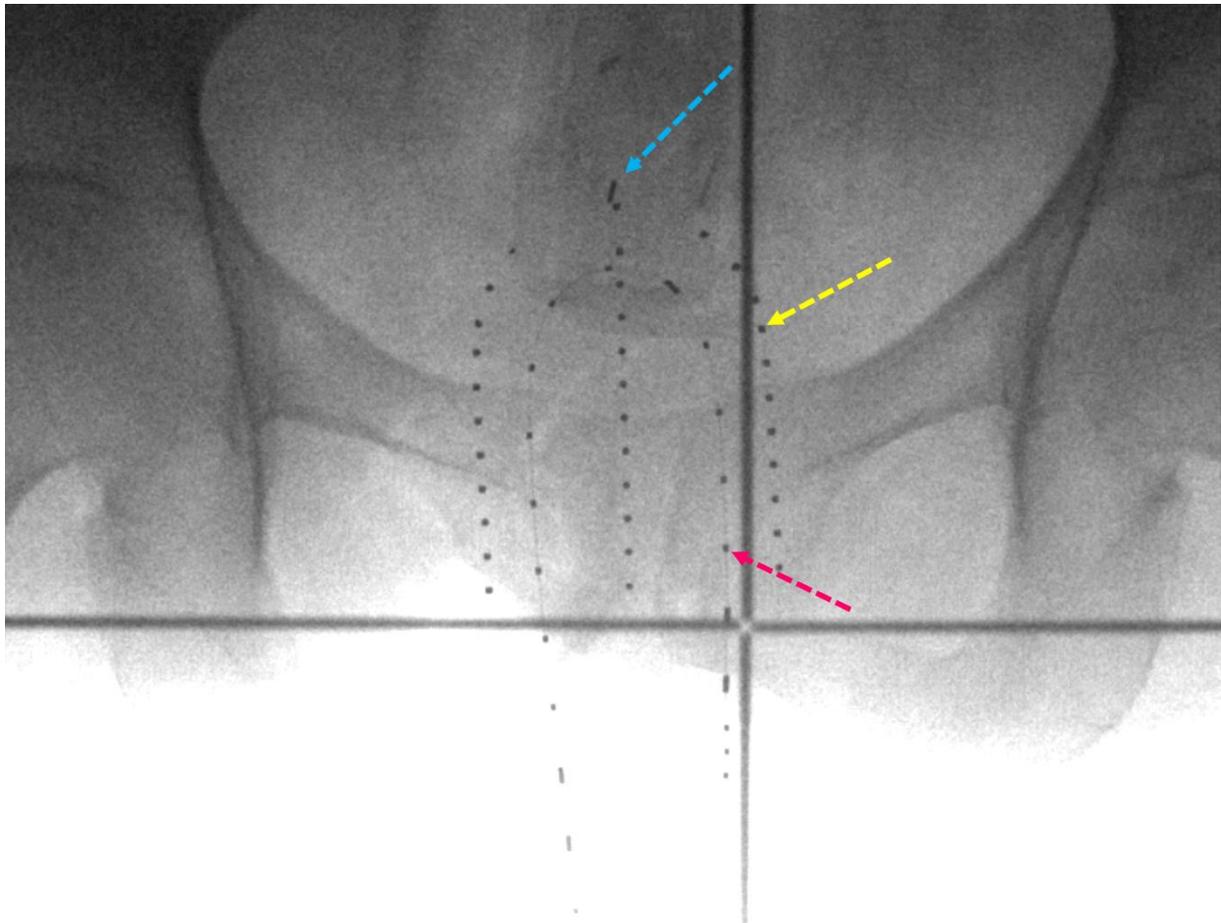
La surveillance du cancer de l'endomètre repose sur l'examen clinique qui comprend un examen gynécologique, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires. Celui-ci doit être effectué tous les quatre mois pendant deux ans puis tous les six mois jusqu'à la cinquième année. Aucun examen d'imagerie n'est recommandé en routine. De même, les frottis cervico-utérins ne sont pas recommandés en raison de leurs difficultés d'interprétation après radiothérapie.

8. RATIONNEL DE L'ETUDE

Depuis la publication des résultats de l'essai PORTEC-2, la curiethérapie s'est imposée comme le traitement adjuvant de référence des cancers de l'endomètre de risque intermédiaire. La plupart des essais publiés rapportent des taux de récurrence vaginale très faibles, de 0 à 4,5% à 5 ans (58,59). Les techniques de curiethérapie utilisées par les différents centres de cancérologie sont néanmoins variables tant en ce qui concerne la technique (HDR, PDR, LDR), le type d'applicateur utilisé, la dose totale, le fractionnement, l'étalement, et les modalités de prescription de la dose.

Certains centres effectuent un scanner dosimétrique à chaque séance de curiethérapie, notre pratique au centre Oscar Lambret consiste à ne réaliser une planification dosimétrique qu'à la première séance de traitement. Pour cela, un fiduciel est placé au niveau du fond vaginal lors de la première séance, et la réalisation d'une radiographie pelvienne de face permet de contrôler la bonne position de l'applicateur lors des séances ultérieures (Figure 11).

FIGURE 11 – Radiographie de face effectuée à chaque séance de curiethérapie afin de contrôler le bon positionnement de l'applicateur par rapport au fond vaginal (repéré par le fiduciel)



Flèche bleue : fiduciel positionné au niveau de la cicatrice du fond vaginal

Flèche jaune : surface de l'applicateur

Flèche rose : passage de la source d'Iridium 192 au sein de l'applicateur

Cette technique permet de s'affranchir de la réalisation d'une nouvelle dosimétrie à chaque séance et repose sur l'hypothèse de faibles variations anatomiques des OAR entre les différentes séances. En effet, l'étude dosimétrique publiée par *Holloway et al.* en 2011 avait retrouvé de faibles variations de la dose reçue par le rectum et la

vessie entre chaque séance, avec des coefficients de variation inter-fraction de l'ordre de 8,1% pour la D2cc vessie et 5.9% pour la D2cc rectum (60).

Néanmoins, peu d'études rapportent l'utilisation d'une telle technique dans la littérature. L'objectif de ce travail était d'évaluer les résultats cliniques de cette technique de curiethérapie chez les patientes traitées au Centre Oscar Lambret selon ce protocole. Nous avons donc mené une étude rétrospective observationnelle monocentrique, dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de contrôle local (vaginal) chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre avec un risque de récurrence intermédiaire et traitées consécutivement par curiethérapie dans notre centre. L'objectif secondaire était d'évaluer la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR), ainsi que les toxicités.

MATERIELS ET METHODES

1. CRITERES D'INCLUSION

Nous avons analysé rétrospectivement l'ensemble des dossiers des patientes opérées par hystérectomie et relevant d'un traitement adjuvant par curiethérapie et traitées au centre Oscar Lambret entre Janvier 2012 et Décembre 2015.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Cancer de l'endomètre traité par hystérectomie totale et/ou annexectomie ;
- Risque de récurrence post opératoire évalué comme intermédiaire après discussion en RCP, justifiant la réalisation d'une curiethérapie adjuvante du dôme vaginal ;
- Curiothérapie réalisée en HDD ;
- Traitement administré entre le 01/01/2012 et le 31/12/2015.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patiente mineure ;
- Absence de discussion en RCP ;
- Absence de maladie prouvée histologiquement ;
- Récurrence d'un cancer de l'endomètre préalablement traité ;
- Antécédent de radiothérapie pelvienne ;

- Autre cancer évolutif au moment de la prise en charge du cancer de l'endomètre ;
- Opposition à l'utilisation des données médicales.

2. IDENTIFICATION DES PATIENTES

Nous avons identifié les dossiers des patientes potentiellement incluables dans l'étude de deux façons :

- En recherchant les dossiers comportant les termes « cancer endomètre » et « radiothérapie » renseignés via le codage de l'activité médicale par le Département d'Information Médicale (DIM),
- En renseignant les mêmes termes dans l'outil CONSORE®, moteur de recherche issu du big data développé par Unicancer permettant de retrouver des informations médicales disséminées dans les dossiers de milliers de patients.

Dans les deux cas, nous avons défini une période d'intérêt située entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Décembre 2015.

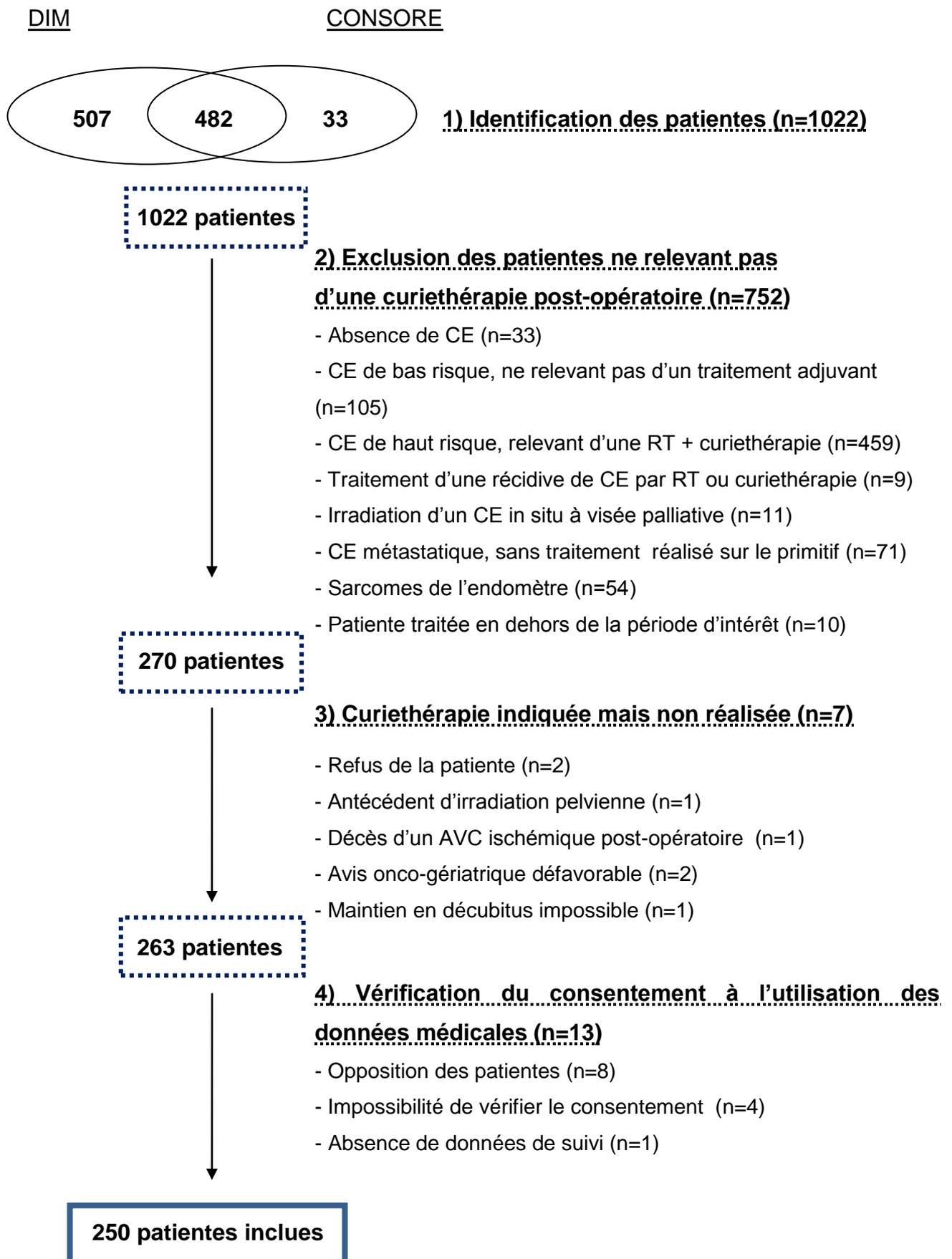
Au total, 1022 dossiers de patientes ont été identifiés par ces 2 outils de recherche et ont ensuite été consultés afin de sélectionner ceux répondant aux critères d'inclusion de l'étude. Deux cent soixante dix patientes traitées par hystérectomie durant la période d'intérêt relevaient d'un traitement adjuvant par curiethérapie. Sept patientes n'ont finalement pas reçu ce traitement adjuvant du fait de leur condition médicale ou d'un refus de prise en charge et ont été exclues (Figure 12).

Au total, 263 patientes répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Un questionnaire de non opposition à l'utilisation des données médicales a été envoyé à chacune d'entre elles, après vérification de leur statut vital auprès de leur mairie d'appartenance. Treize patientes ont été exclues de l'étude en raison de leur opposition à l'utilisation de leurs données médicales (n=8), d'un changement d'adresse ne permettant pas de s'assurer de leur consentement (n=4) ou de l'impossibilité de récupérer les informations de suivi médical (n=1).

Au total, 250 patientes traitées consécutivement par curiethérapie dans notre centre pour un cancer de l'endomètre évalué à risque intermédiaire de récurrence ont été incluses.

L'arbre décisionnel des patientes incluses dans l'étude est présenté sur la Figure 12.

FIGURE 12 – Arbre décisionnel des patientes incluses dans l'étude



3. CURIETHERAPIE

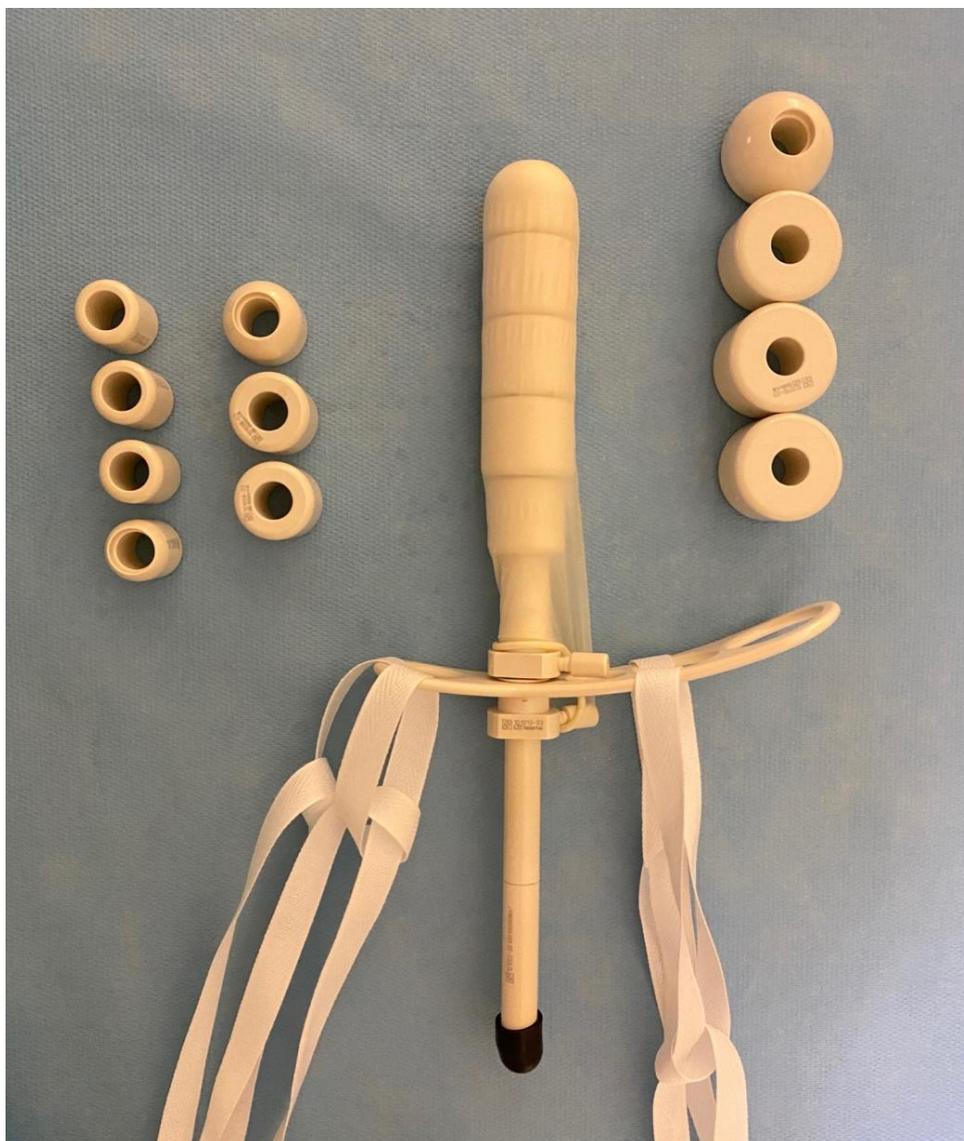
La curiethérapie était délivrée à la suite de l'intervention chirurgicale et après validation du dossier en RCP. Les patientes traitées avant le 16/07/2013 bénéficiaient d'une planification dosimétrique en 2D, tandis que les patientes traitées après cette date étaient traitées selon une dosimétrie 3D.

3.1. MODALITES DE REALISATION DE LA PREMIERE SEANCE ET PLANIFICATION DOSIMETRIQUE

Lors de la première séance de curiethérapie, un examen gynécologique était réalisé afin de contrôler la bonne cicatrisation du fond vaginal. Un sondage urinaire était effectué et le volume vésical était ajusté par l'instillation de 150 millilitres de solution saline.

Après la mise en place d'un speculum et désinfection stérile, un fiduciel en or était implanté au niveau de la cicatrice du fond vaginal sous contrôle visuel. Ensuite, un applicateur standardisé était inséré au contact du fond vaginal et fixé à l'aide de sangles reliées à une ceinture abdominale. Afin d'assurer la reproductibilité du positionnement du rectum entre les différentes séances, un lavement (NORMACOL®) suivi d'un sondage rectal était effectué avant chaque séance. Chez les patientes traitées en 2D, il s'agissait d'un applicateur standardisé unicanal de forme elliptique, dont le diamètre était identique pour toutes les patientes. Chez les patientes traitées en 3D, il s'agissait d'un applicateur unicanal de type cylindre, dont le diamètre était adapté à l'anatomie de chaque patiente (20 à 35 mm) (Figure 13).

FIGURE 13 – Type d'applicateur unicanal utilisé en curiethérapie 3D

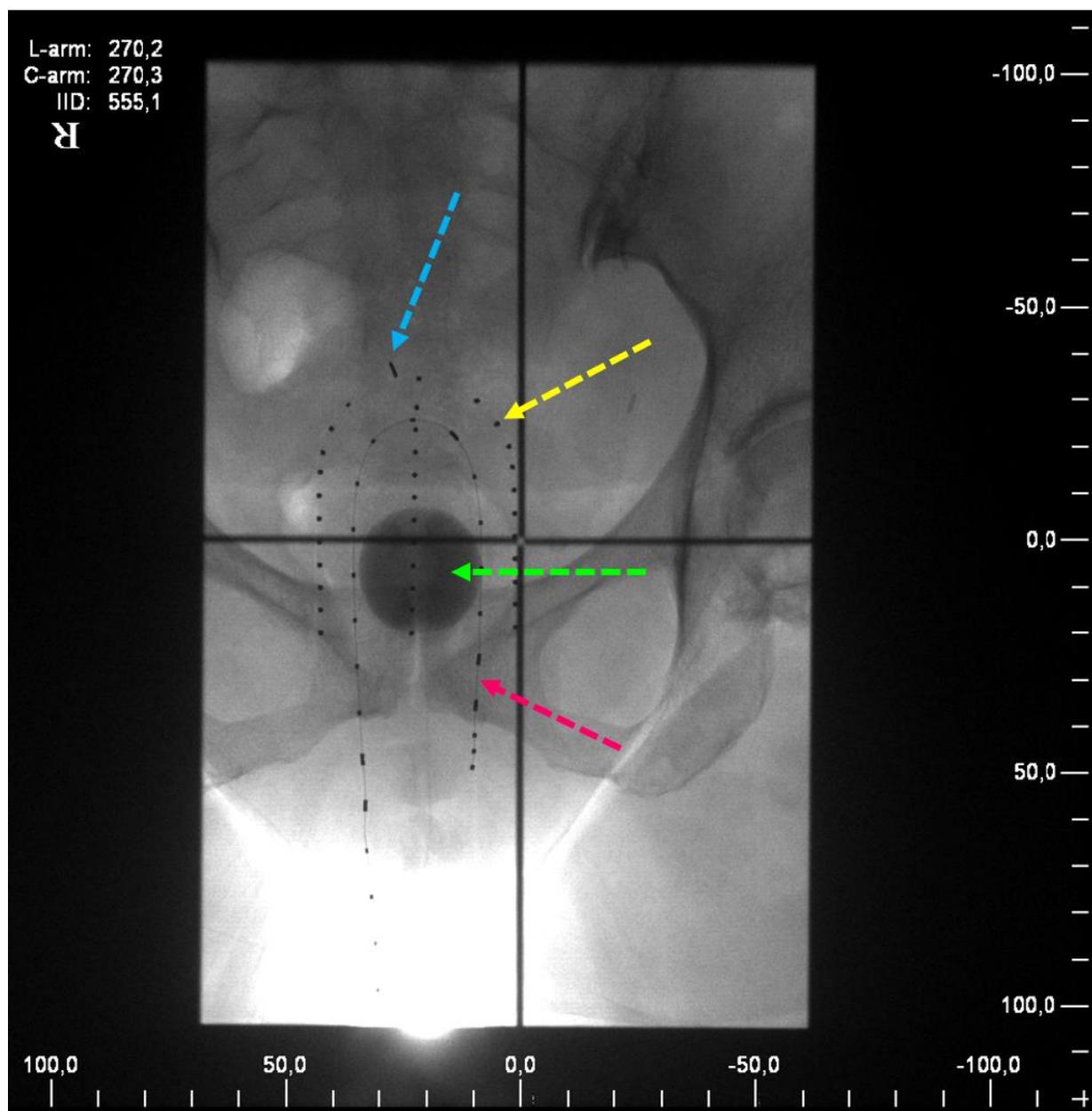


Diamètre et longueur de l'applicateur adaptés à l'anatomie du vagin : 20 mm, 25 mm, 30 mm (applicateur monté) et 35 mm

Après la mise en place du matériel, une planification dosimétrique était réalisée.

- Pour les patientes dont la planification dosimétrique était réalisée en 2D, des clichés orthogonaux de face et de profil étaient effectués (Figure 14). La prescription de la dose (100%) se faisait au niveau d'un point « P », situé 5 millimètres en dessous la surface de l'applicateur latéralement et à mi-hauteur des sources activées verticalement (Figure 15).

FIGURE 14 – Cliché orthogonal de face réalisé pour la planification dosimétrique 2D



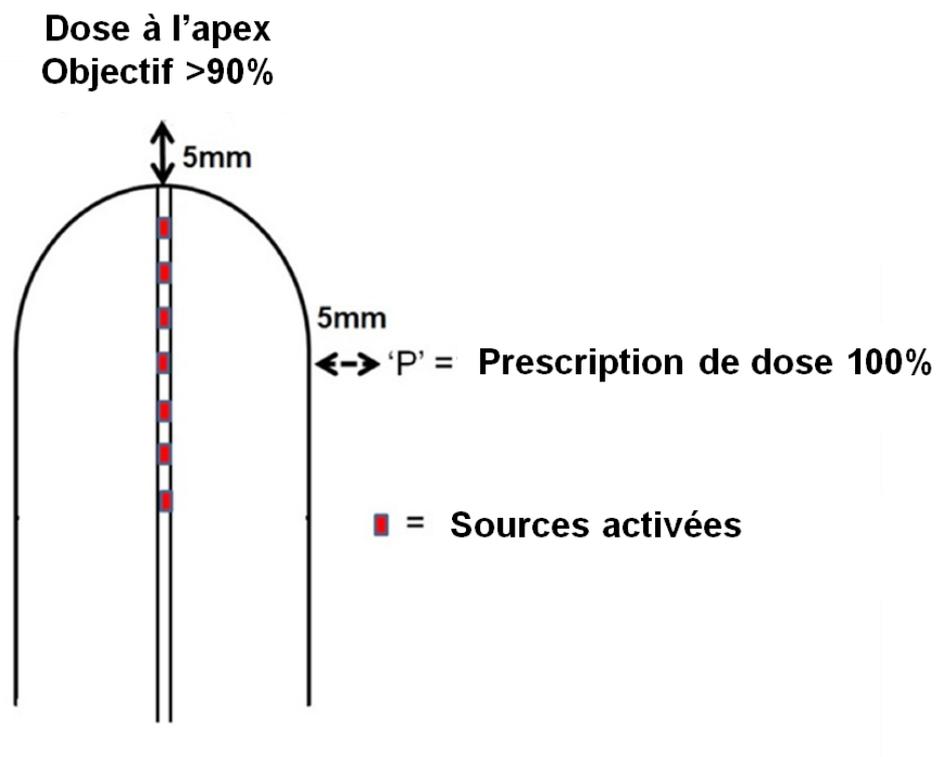
Flèche bleue : fiduciel positionné au niveau de la cicatrice du fond vaginal

Flèche jaune : surface de l'applicateur

Flèche verte : ballonnet de la sonde vésicale

Flèche rose : passage de la source d'Iridium 192 au sein de l'applicateur

FIGURE 15 – Prescription de la dose en curiethérapie 2D au niveau d'un point « P », situé 5 mm sous la muqueuse vaginale



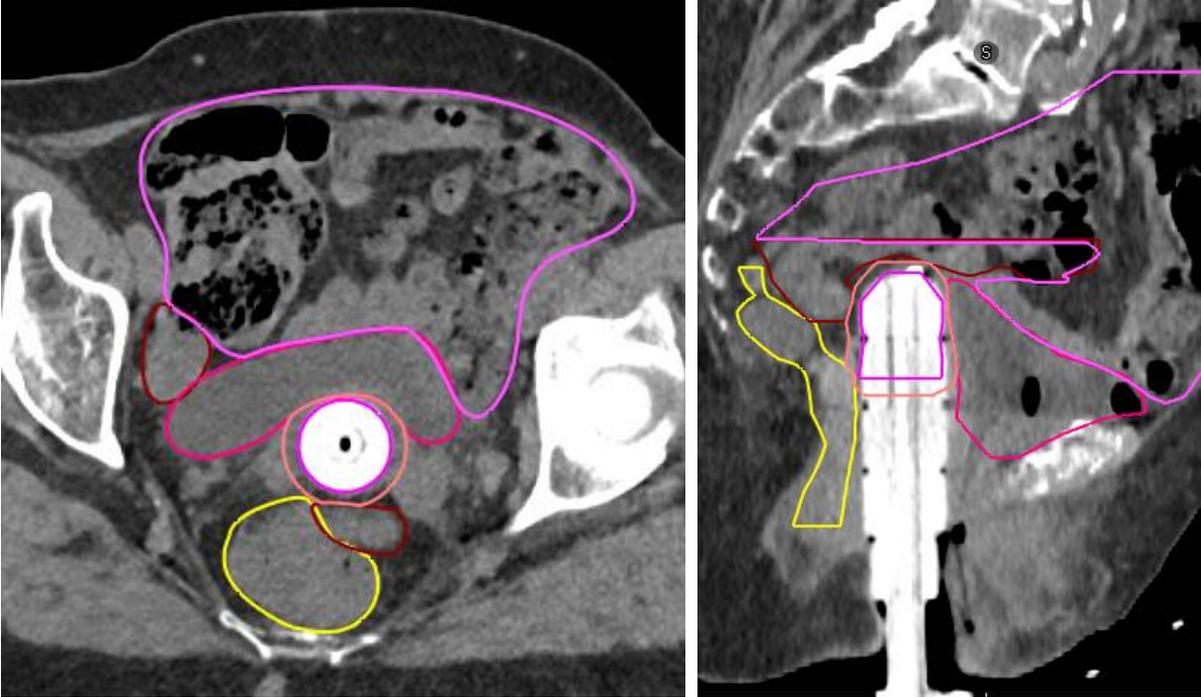
- Pour les patientes dont la planification dosimétrique était réalisée en 3D, un scanner dosimétrique était effectué. Celui-ci permettait de s'assurer de la bonne position de l'applicateur et du fiduciel au niveau du fond vaginal (Figure 16).

FIGURE 16 – Scanner de planification dosimétrique en coupe axiale : visualisation du fiduciel placé au niveau de la cicatrice du fond vaginal



Les organes à risque (vessie, rectum, sigmoïde, intestin grêle) étaient délinés en accord avec les recommandations du groupe Gyn-GEC ESTRO (18). Le CTV était défini comme les 5 millimètres sous la surface de l'applicateur en regard du tiers supérieur du vagin, après soustraction des OAR de voisinage (vessie, rectum, sigmoïde, intestin grêle) (Figure 16). La planification dosimétrique était réalisée sur le TPS Oncentra Masterplan (Nucletron, Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suède) et la dose était prescrite sur l'isodose 100 % du CTV (Figure 17). Une optimisation de la distribution de la dose était effectuée afin d'obtenir la meilleure couverture possible du CTV tout en respectant les contraintes aux OAR (Figure 18).

FIGURE 17 – Scanner de planification dosimétrique permettant la planification de la dosimétrie en curiethérapie 3D (coupe axiale à gauche ; coupe sagittale à droite)



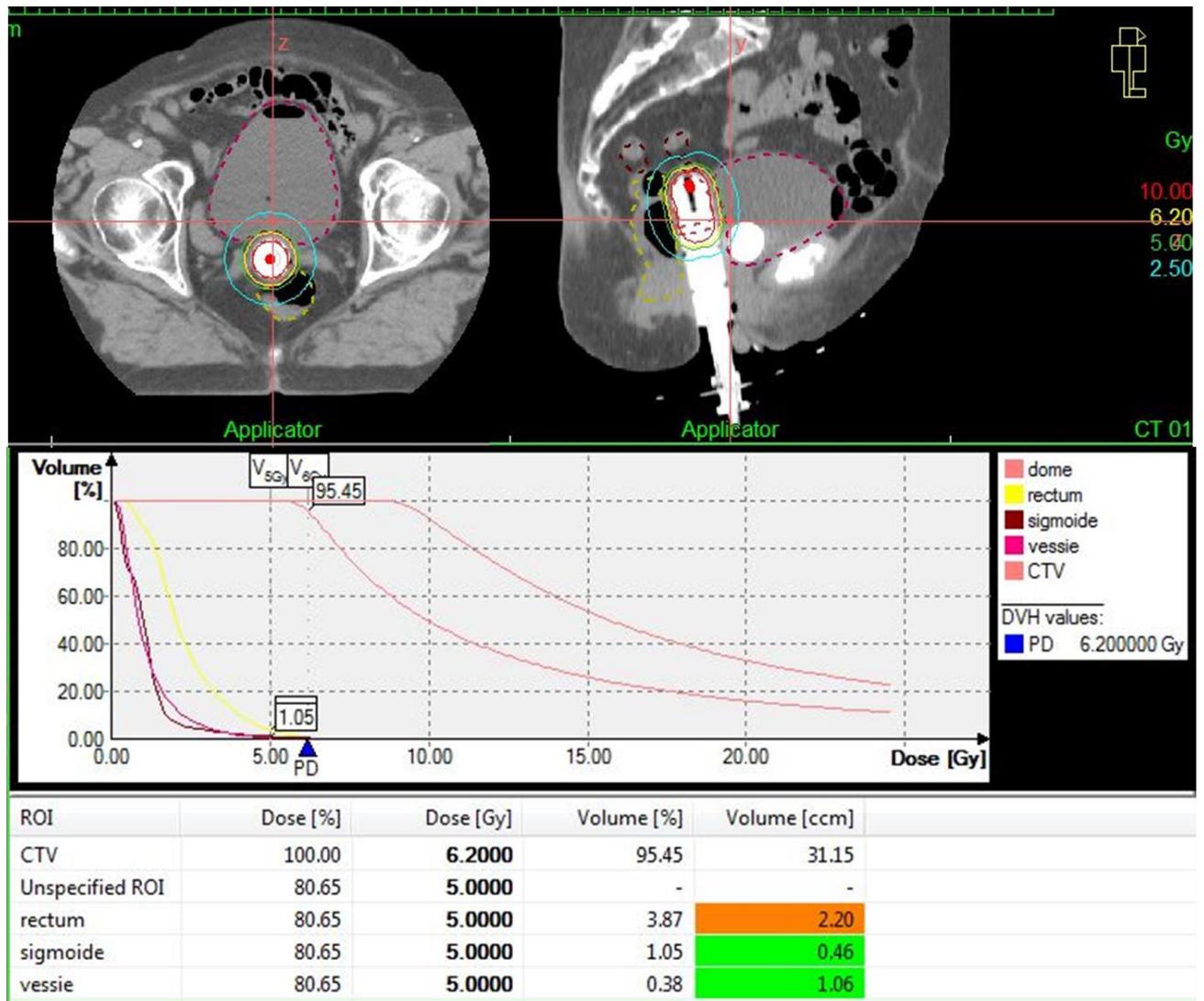
CTV : rouge clair

OAR : Rectum (jaune) ; Vessie (rose) ; Sigmoïde (bordeaux) ; Intestin grêle (violet)

FIGURE 18 – Contraintes de doses appliquées en curiethérapie à haut débit de dose

Structures	Contraintes
Vessie	5 Gy < 5 cm ³
Rectum	5 Gy < 5 cm ³
Sigmoïde	5 Gy < 5 cm ³

FIGURE 19 – Exemple de planification dosimétrique 3D: histogramme dose volume permettant une évaluation de la dose reçue au CVT et aux OAR



L'irradiation était délivrée en HDD, en utilisant de l'iridium 192 délivré à l'aide d'un projecteur de source Flexitron (Nucletron, Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Suède) (Figure 20). La dose prescrite était dans la grande majorité des cas de 24,8 Gy en 4 séances, à raison d'une séance hebdomadaire.

FIGURE 20 – Projecteur de source utilisé en curiethérapie

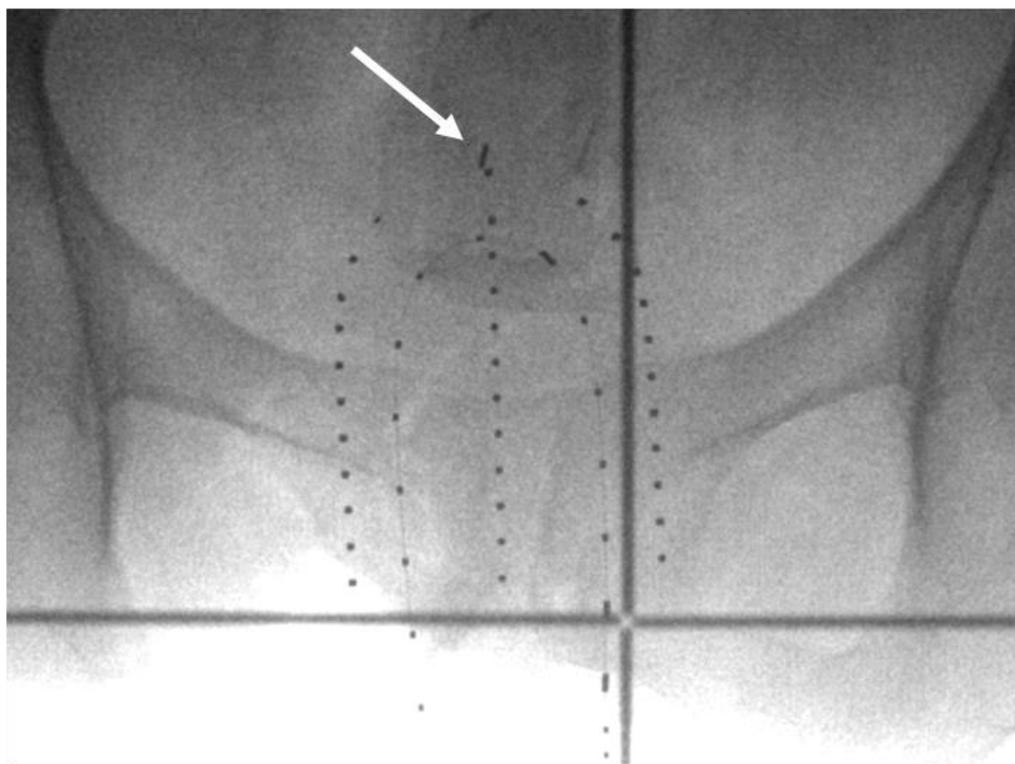


3.2. MODALITES DE REALISATION DES SEANCES ULTERIEURES

Lors des séances ultérieures de traitement, des consignes de remplissage vésical et de réplétion rectale (lavement par NORMACOL®) étaient données afin d'assurer la reproductibilité du traitement et limiter l'irradiation des OAR. Un contrôle du positionnement de l'applicateur était effectué grâce à une radiographie pelvienne de face (Figure 21). Un contrôle médical permettait d'apprécier la distance entre le

fiduciel et l'applicateur, et de valider la réalisation de la séance de curiethérapie en s'affranchissant de la réalisation d'une nouvelle dosimétrie.

FIGURE 21 – Exemple de cliché radiographique effectué à chaque séance de curiethérapie afin de contrôler le positionnement de l'applicateur



Flèche : fiduciel en place au niveau du fond vaginal. Applicateur situé au contact.

4. RECUEIL DE DONNEES

Les données des patientes ont été collectées à partir de leur dossier médical informatisé à partir des logiciels SICOL® (Système d'information du Centre Oscar Lambret) et MOSAIQ® (Elekta, AB, Stockholm, Suède).

Les caractéristiques relatives aux données cliniques, chirurgicales, anatomo-pathologiques et aux modalités de réalisation de la curiethérapie ont été collectées (Annexe 2).

Un désarchivage des dosimétries des patientes traitées en 3D ayant récidivé au niveau vaginal a été réalisé afin d'étudier la couverture du CTV chez ces patientes.

Les toxicités aiguës et tardives ont été enregistrées de façon rétrospective selon l'échelle NCI-CTCAE version 4.0 (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Event) à chaque visite hebdomadaire pendant toute la durée du traitement, puis lors des visites de surveillance au Centre Oscar Lambret.

Les médecins traitants et/ou spécialistes des patientes ont été contactés par téléphone afin de réactualiser les données de suivi et de toxicité.

5. ANALYSE STATISTIQUE

- **Description de la population**

Les caractéristiques de la population ont été décrites selon les règles classiques de la statistique descriptive : fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles ; médiane (extrêmes) et moyenne (écart type) pour les variables continues. Les données manquantes ont été précisées.

Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier à partir de la date de la chirurgie.

- **Critère d'évaluation principal**

Le critère d'évaluation principal était le contrôle local (vaginal), évalué par l'incidence cumulée de récurrence locale. L'incidence cumulée de récurrence locale a été estimée par la méthode des risques compétitifs (selon Kalbleisch et Prentice), en tenant compte du délai depuis la date de la chirurgie jusqu'à la date de récurrence, le décès sans récurrence locale étant considéré comme un événement compétitif (61). Les patientes en vie sans récurrence locale étaient censurées à la date des dernières nouvelles.

- **Critères d'évaluation secondaires**

La survie globale a été calculée en considérant le temps jusqu'au décès de toutes causes; les patientes en vie ont été censurées à la date des dernières nouvelles.

La survie sans récurrence a été calculée en considérant le temps jusqu'à récurrence (locale, ganglionnaire ou métastatique) ou le décès de toutes causes ; les patientes en vie sans récurrence ont été censurées à la date des dernières nouvelles.

L'association entre récurrence vaginale et les caractéristiques cliniques, démographiques et chirurgicales a été analysée à l'aide des sub-distributions hazard ratios estimés par les modèles de régression de Fine and Gray. Les variables pour

lesquelles la p-value était <0.10 en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression à risques compétitifs multivarié (Fine et Gray). Une procédure de sélection des variables pas à pas descendante a été utilisée si nécessaire.

L'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata v15.0

RESULTATS

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

L'analyse statistique finale a été réalisée sur 250 patientes. L'âge médian au diagnostic était de 69,6 ans (30,1-91,5).

Trente deux patientes présentaient un antécédent néoplasique (13,3%). Il s'agissait d'un antécédent de cancer du sein chez 20 patientes, et parmi elles, deux présentaient une mutation BRCA 1 connue.

Une patiente présentait un syndrome de Lynch connu au moment du diagnostic de cancer de l'endomètre. Chez cette patiente âgée de 52 ans, le diagnostic a été porté suite à une hystéroskopie diagnostique réalisée dans le cadre du dépistage individuel.

Une patiente de 33 ans a développé un cancer de l'endomètre après la prise d'un traitement progestatif pendant une durée d'un an, ce qui a fait l'objet d'une déclaration à l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le Tableau 4 résume les caractéristiques des patientes.

TABLEAU 4 – Caractéristiques démographiques de la population et antécédents**Age en continu (N=250) (années)**

Médiane - (Rang)	69,6 (30,1-91,5)
Moyenne - DS	69,4 (9,8)

Age en catégorie (N=250)

≤50	8	3,2%
]50-60]	37	14,8%
]50-70]	92	36,8%
]70-80]	82	32,8%
>80	31	12,4%

Performans Status (N=238)

0	139	58,4%
1	72	30,3%
2	22	9,2%
3	5	2,1%

IMC en continu (N=152) (kg/m²)

Médiane (Rang)	31 (20–62,9)
Moyenne – DS	30,7 (7,1)

IMC en catégorie (N=152)

Normal	31	20,4%
Surpoids (25<IMC<30)	43	28,3%
Obésité	78	51,3%

Antécédent néoplasique (N=241)

Oui	32	13,3%
Non	209	86,7%

Type d'antécédent néoplasique (N=32)

Cancer du sein	20
Cancer colo-rectal	4
Autre *	8

Syndrome de Lynch (n=242)

Oui	6	2,5%
Non	236	97,5%

* Autre : mélanome (n=3), léiomyosarcome rétro-péritonéal (n=1), carcinome papillaire de la thyroïde (n=1), carcinome épidermoïde de l'œsophage (n=1), leucémie lymphoïde chronique (n=1), carcinome baso-cellulaire (n=1).

Parmi les 152 patientes pour lesquelles l'indice de masse corporelle (IMC) était disponible, 43 patientes (28,3%) étaient en surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$) et 78 patientes (51,3%) étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30$). Parmi les patientes dont l'information était disponible, 56,9% avaient une hypertension artérielle (HTA), 32,2% avaient une dyslipidémie, 25,5% étaient diabétiques, et 14,4% présentaient une intoxication tabagique active ou sevrée. Vingt sept patientes (11,3%) présentaient un antécédent d'accident cardio-vasculaire parmi les suivants : infarctus du myocarde, angor instable ayant nécessité un geste de revascularisation coronarienne, insuffisance cardiaque d'origine ischémique, accident vasculaire cérébral d'origine ischémique, ischémie aiguë ou chronique des membres inférieurs ayant nécessité un geste de revascularisation.

L'ensemble des comorbidités cardio-vasculaires sont résumées dans le tableau 5.

TABLEAU 5 – Comorbidités cardio-vasculaires présentées par la population**Caractéristiques des patientes****Obésité (N=152)**

Oui	78	51,3%
Non	74	48,7%

HTA (N=239)

Oui	103	43,1%
Non	136	56,9%

Dyslipidémie (N=239)

Oui	162	67,8%
Non	77	32,2%

Diabète (N=239)

Oui	178	74,5%
Non	61	25,5%

Tabac (N=139)

Oui	119	85,6%
Non	20	14,4%

Antécédent d'accident cardio-vasculaires (N=240)

Oui	213	88,8%
Non	27	11,3%

Nombre de comorbidités cardio-vasculaires

0	73	29,2%
1	63	25,2%
2	56	22,4%
3	37	14,8%
4	19	7,6%
5	2	0,8%

2. TRAITEMENT

2.1. CHIRURGIE

Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale a été réalisée chez l'ensemble des patientes, à l'exception de 8 d'entre elles ayant déjà subi une annexectomie pour pathologies bénignes (n=6), ou en prévention d'un risque de cancer de l'ovaire dans le cadre d'une mutation BRCA1 (n=2). Chez ces patientes, une hystérectomie seule (n=2) ou une hystérectomie associée à une annexectomie unilatérale (n=6) a été pratiquée.

La coelioscopie était la voie d'abord utilisée chez 109 patientes (52,9%), la laparotomie chez 75 patientes (36,4%), la voie robotisée chez 14 patientes (6,8%) et enfin la voie basse chez 8 patientes (3,9%). La justification de l'utilisation d'une voie basse était explicitée par le chirurgien dans son compte rendu opératoire chez 5 patientes :

- Deux patientes présentaient des adhérences intra-abdominales majeures en raison de leurs antécédents chirurgicaux ;
- Une patiente présentait un prolapsus utérin ;
- Une patiente a eu une cure de rectocèle dans le même temps opératoire que l'hystérectomie ;
- Une patiente s'est vue découvrir de façon fortuite un cancer de l'endomètre sur la pièce opératoire d'hystérectomie réalisée dans le cadre d'une cure de prolapsus utérin. Elle a été réopérée dans un second temps pour annexectomie bilatérale et curage pelvien.

Une patiente opérée par voie basse a eu une laparoconversion en raison de difficultés d'accès aux paramètres. Deux patientes opérées par voie robotisée ont eu une laparoconversion en raison d'une plaie colique chez une patiente et d'une plaie vésicale accompagnée d'un échec d'extériorisation de la pièce par voie vaginale chez une autre patiente. Douze patientes opérées par coelioscopie ont eu une laparoconversion en raison :

- D'une suspicion de carcinose péritonéale (n=2), finalement infirmée par l'anatomopathologie. Une de ces deux patientes présentait en fait un mésothéliome papillaire bien différencié du péritoine, responsable d'un aspect macroscopique d'infiltration nodulaire du péritoine.
- D'une suspicion d'atteinte séreuse en regard d'une corne utérine (n=1) ;
- De la découverte d'une tumeur ovarienne synchrone en per-opératoire compliquée d'une carcinose péritonéale (n=1).
- D'un accès vaginal étroit ne permettant pas l'extraction de la pièce opératoire par voie basse (n=2).
- D'adhérences abdominales (n=5).
- D'une exposition difficile dans un contexte d'obésité (n=1).

Une stadification ganglionnaire a été réalisée chez 156 (62,4%) patientes. Il s'agissait d'un curage pelvien chez 136 patientes (54,4%), d'un curage pelvien associé à un curage lombo-aortique chez 15 patientes (6%) et d'un ganglion sentinelle chez 19 patientes (7,6%). Parmi les 19 patientes ayant bénéficié de cette technique du ganglion sentinelle, un échec complet de détection a été rapporté chez 3 patientes et un échec de détection unilatéral chez 3 patientes, ce qui a abouti à la réalisation d'un curage pelvien complémentaire. Le nombre médian de ganglions au

sein du curage pelvien était de 12 (1-49) et le nombre médian au sein du curage lombo-aortique était de 19,5 (3-30). L'ensemble des données relatives à la prise en charge chirurgicale sont résumées dans le Tableau 6.

TABLEAU 6 – Caractéristiques de la chirurgie

Voie d'abord (N=206)		
Coelioscopie	109	52,9%
Puis laparoconversion	12	
Laparotomie	75	36,4%
Robot	14	6,8%
Puis laparoconversion	2	
Voie basse	8	3,9%
Puis laparoconversion	1	
Stadification ganglionnaire (N=250)		
Non	94	37,6%
Oui	156	62,4%
Ganglion sentinelle	19	7,6%
Puis curage pelvien	8	
Curage pelvien	136	54,4%
Curage pelvien + lombo-aortique	15	6%
Nombre de ganglions pelviens		
Médiane - (Rang)	12 (1-49)	
Nombre de ganglions lombo-aortiques		
Médiane – (Rang)	19,5 (3-30)	

2.2. ANATOMOPATHOLOGIE

Après analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, 248 patientes présentaient un ADK de type endométrioïde et 2 patientes présentaient un ADK muco-sécrétant.

Deux cent trente neuf patientes (95,6%) présentaient un cancer de l'endomètre évalué à risque intermédiaire de récurrence : 142 patientes (56,8%) présentaient une tumeur de stade IB grade 1, 76 (30,4%) présentaient une tumeur de stade IB grade 2, et 21 (8,4%) présentaient une tumeur de stade IA grade 3. Parmi ces 239 patientes, 208 étaient considérées à risque intermédiaire haut selon les critères de l'essai PORTEC-2 et présentaient au moins 2 facteurs de risque de récurrence parmi les suivants : âge > 60 ans, invasion myométriale > 50% et tumeur de grade 3.

Onze patientes (4,4%) présentaient une tumeur avec un risque de récurrence évalué comme faible (n=9) ou élevé (n=2) en post-opératoire, mais ont reçu un traitement adjuvant par curiethérapie après discussion en RCP du fait de caractéristiques anatomo-pathologiques particulières qui sont résumées dans le Tableau 7.

TABLEAU 7 – Caractéristiques des patientes à bas risque et à haut risque de récurrence traitées par curiethérapie

Patientes présentant un faible risque de récurrence

Stade FIGO IAG1 (n=4)

- Atteinte de la muqueuse endocervicale (n=2)
- Stade IB sur l'imagerie pré-opératoire (n=1)
- Taille >50 mm (n=1)

Stade FIGO IAG2 (n=5)

- Atteinte de la muqueuse endocervicale (n=1)
- Patiente présentant un syndrome de lynch (n=1)
- Tumeur de grade 3 sur la biopsie et syndrome de Lynch associé (n=1)
- Contingent d'ADK séreux associé (10%) (n=1)
- ADK développé sur endométriose au niveau du cul de sac vaginal postérieur (n=1)

Patientes présentant un haut risque de récurrence

Stade FIGO IB3 (n=1)

- Atteinte myométriale très superficielle (<10%)

Stade FIGO II (n=1)

- Infiltration du stroma cervical minime (<2mm)
-

Douze patientes (4,8%) présentaient un contingent minoritaire associé au contingent principal : séreux (n=4), indifférencié ou peu différencié (n=3), mucineux (n=2), à cellules claires (n=1), mésoenchymateux (n=1) ou sarcomatoïde (n=1).

La taille tumorale variait de 0,8 mm à 100 mm, avec une médiane de 40 mm. Treize patientes (5,2%) présentaient une atteinte circonférentielle de l'ensemble de la cavité utérine.

Parmi les patientes dont l'information était disponible dans le compte rendu anatomopathologique, 56 patientes (28,1%) présentaient une atteinte de l'isthme, 14 (6%) présentaient une atteinte de la muqueuse endo-cervicale et 10 (5,3%) présentaient des embolies lymphatiques.

L'ensemble des caractéristiques anatomopathologiques tumorales sont résumées dans le Tableau 8.

Une patiente s'est vue découvrir en per-opératoire une lésion ovarienne synchrone associée à des lésions de carcinose péritonéale, qui ont fait l'objet d'une résection macroscopiquement complète. Il s'agissait sur le plan anatomopathologique d'un adénocarcinome endométrioïde de l'ovaire de 8,5 mm, bien différencié, de grade 1, de stade FIGO III, ce qui a motivé l'instauration d'une chimiothérapie adjuvante par 4 cures de Carboplatine-Taxol. Cette patiente était en rémission aux dernières nouvelles.

TABLEAU 8 – Caractéristiques histologiques tumorales

Type histologique		
Endométrioïde	248	
Mucosécrétant	2	

Stade FIGO (N=250)		
IA	30	12%
IB	219	87,6%
II	1	0,4%

Grade (N=250)		
1	147	58,8%
2	81	32,4%
3	22	8,8%

Stade FIGO/Grade combinés (N=250)		
IA G3	21	8,4%
IB G1	142	56,8%
IB G2	76	30,4%
Autre	11	4,4%
IA G1-2	9	
IB G3	1	
II	1	

Taille tumorale (grand axe) (mm) (N=211)		
Médiane (Rang)		40 (0,8-100)
≤20	23	10,9%
]20-30]	47	22,3%
]30-40]	46	21,8%
]40-50]	55	26,1%
]50-60]	21	9,9%
>60	19	9%

Contingent histologique autre qu'endométriøide (N=239)

Oui	12	5%
Non	227	95%

Type de contingent autre qu'endométriøide (N=12)

Séreux	4	
Indifférencie ou peu différencié	3	
Mucineux	2	
A cellules claires	1	
Mésenchymateux	1	
Sarcomatoïde	1	

Atteinte de l'isthme (N=199)	56	28,1%
-------------------------------------	----	-------

Atteinte de la muqueuse endo-cervicale (N=235)	14	6%
---	----	----

Atteinte des cornes (N=128)	72	56,3%
------------------------------------	----	-------

Présence d'emboles lymphatiques (N=190)	10	5,3%
--	----	------

Présence d'une atteinte circonférentielle	13	5,2%
--	----	------

Présence d'engainements péri-nerveux (N=59)	0	
--	---	--

Marge minimale entre la tumeur et la séreuse (N=94)

≤2mm	17	18,1%
>2mm	77	81,9%

Dix huit patientes (7,2%) ont eu une recherche d'instabilité microsatellite sur la pièce opératoire en raison d'un âge <50 ans (n=8), d'antécédents personnels ou familiaux de cancers du spectre Lynch (n=9), ou de l'association d'une tumeur utérine et ovarienne (n=1). Une instabilité microsatellite a été retrouvée chez 7 patientes, qui

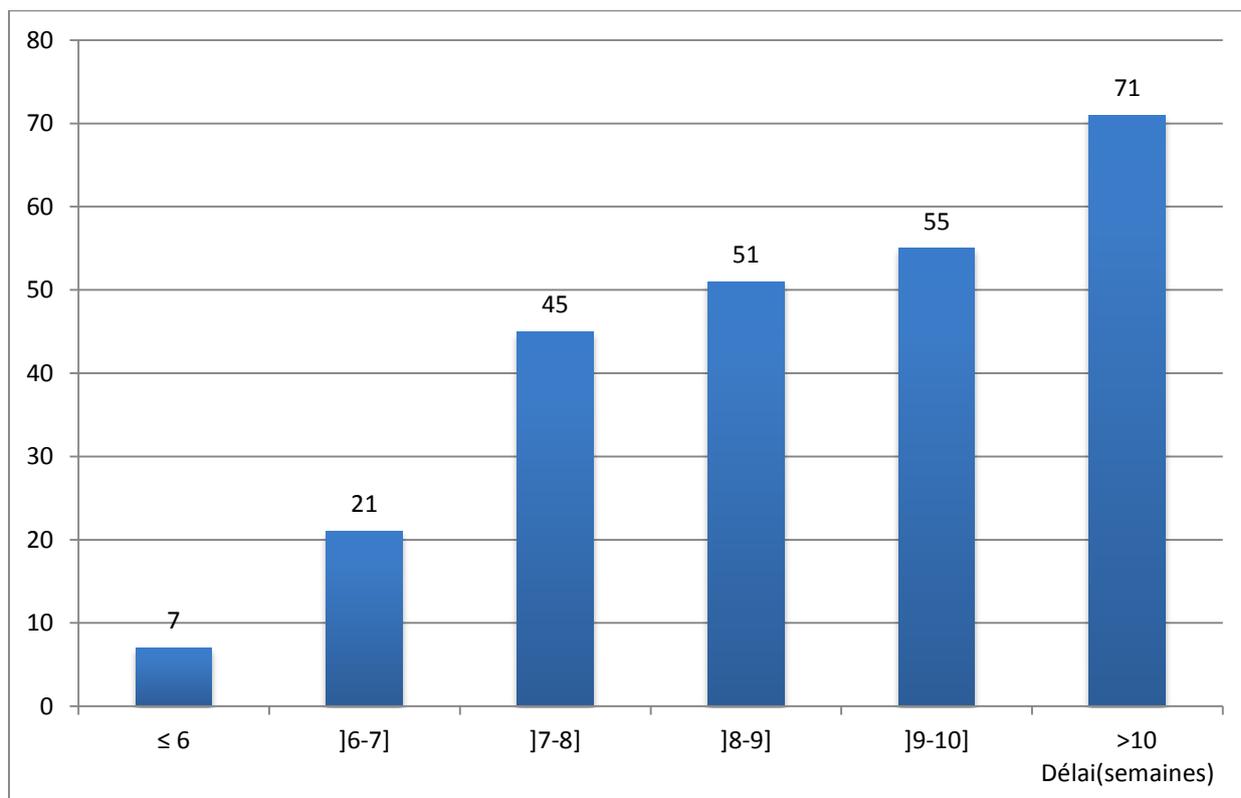
ont toutes été adressées en consultation d'oncogénétique. Parmi elles, 5 se sont vues découvrir une mutation constitutionnelle du système MMR compatible avec un syndrome de Lynch.

2.3. CURIETHERAPIE

Le délai médian entre la chirurgie de l'endomètre et la curiethérapie était de 9,1 semaines (3,3-31,1). La répartition des différents délais entre la date de la chirurgie et la première séance de curiethérapie est indiquée sur la Figure 22.

Neuf patientes (3,6%) ont nécessité un report de la première séance de curiethérapie en raison d'un défaut de cicatrisation constaté lors de l'examen gynécologique avant la mise en place de l'applicateur. Une patiente a présenté un retard majeur de prise en charge après la chirurgie (31,1 semaines) en raison de complications post-opératoires. Cette patiente a développé une volumineuse collection rétro-péritonéale qui s'est compliquée d'une parésie crurale gauche. Un drainage radiologique de cette collection a été réalisé mais compliqué d'une péritonite sur perforation du grêle et d'un choc septique, ayant débouché sur une hospitalisation en réanimation pendant plusieurs semaines.

FIGURE 22 – Délai entre la chirurgie et la curiethérapie pour chaque patiente (N=250)



Sur les 250 patientes incluses dans notre étude, 83 patientes (33,2%) ont été traitée selon une planification dosimétrique en 2D et 167 patientes (66,8%) en 3D.

La dose prescrite de curiethérapie était 24,8 Gy en 4 fractions hebdomadaires chez 243 patientes (97,2%). Les autres schémas de prescription de dose sont résumés dans le Tableau 9. La durée médiane d'étalement du traitement était de 3,0 semaines, avec des extrêmes entre 0 semaine (arrêt précoce après la 1^{ère} séance en raison d'une désunion de la cicatrice du fond vaginal) et 8,3 semaines (infection de lymphocèle après la première séance ayant nécessité une hospitalisation et un report des autres séances).

TABLEAU 9 – Caractéristiques des traitements par curiethérapie**Délai entre la chirurgie et la 1^{ère} séance de curiethérapie (N=250) (semaines)**

Médiane (Rang)	9,1 (3,3-31,3)
Moyenne (DS)	9,5 (3,0)

Durée de la curiethérapie (N=247) (semaines)

Moyenne (Rang)	3,0 (0,0-8,3)
Moyenne (DS)	3,0 (0,9)

Modalités de curiethérapie

2D	83	33,2%
3D	167	66,8%
Diamètre de l'applicateur cylindrique utilisé (mm)		
20-25	26	
30-35	141	

Dose prescrite (N=250)

4*6,2 Gy	243	97,2%
5*5 Gy	4	1,6%
4*4,2 Gy	1	0,4%
4*6,5 Gy	1	0,4%
5*6,2 Gy	1	0,4%

Fiduciel présent lors de la 1^{ère} séance (N=249)

Oui	238	95,6%
Non	11	4,4%

Fiduciel présent lors de la 2^{ème} séance (N=239)

Oui	202	84,5%
Non	37	15,5%

Fiduciel présent lors de la 3^{ème} séance (N=235)

Oui	193	82,1%
Non	42	17,9%

Fiduciel présent lors de la 4^{ème} séance (N=220)

Oui	169	76,8%
Non	50	22,7%

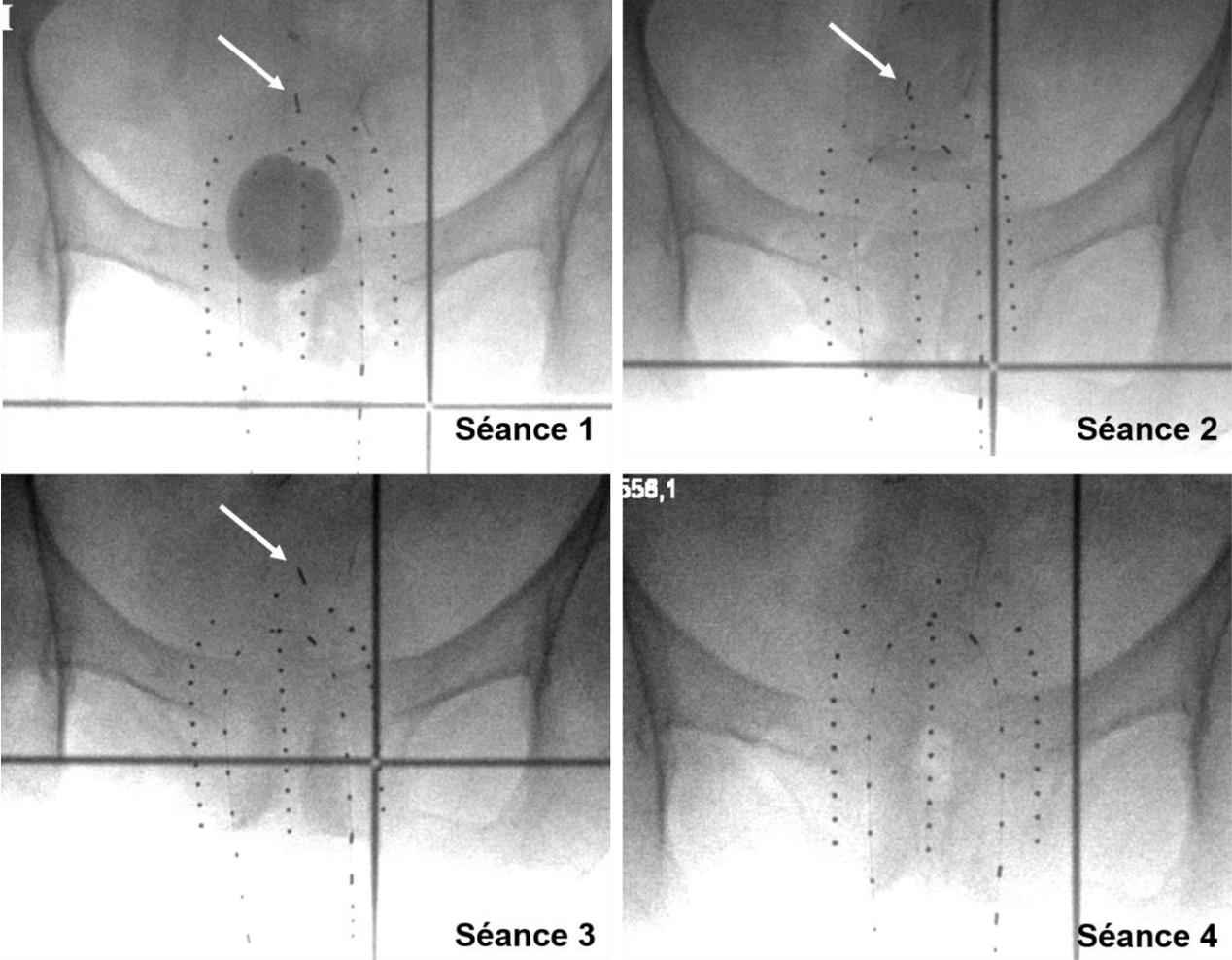
Fiduciels présent lors de la 5^{ème} séance (N=5)

Oui	5	100%
Non	0	-

La visualisation des clichés radiographiques effectués lors de la 1^{ère} séance de curiethérapie a permis de retrouver un fiduciel bien positionné au niveau du fond vaginal chez 238 patientes (95,6%). Neuf patientes n'ont pas eu d'implantation de fiduciels en raison d'une obésité morbide rendant l'accès vaginal difficile (n=5), d'une anxiété majeure lors de la réalisation de l'examen gynécologique (n=2), ou sans raison explicitée dans les comptes rendus médicaux (n=2). Chez trois patientes, le fiduciel a été implanté dans la paroi latérale du vagin (n=2) ou a migré dans la cavité abdominale (n=1) dès la première séance.

Lors de la dernière séance de curiethérapie, 174/225 patientes (76,8%) avaient toujours un fiduciel bien positionné au niveau du fond vaginal (Figure 23).

FIGURE 23 – Visualisation des clichés radiographiques à chaque séance de curiethérapie permettant de contrôler le bon positionnement de l'applicateur



Dans cet exemple : migration du fiduciel entre la 3^{ème} et la 4^{ème} séance de traitement

3. TOXICITES

3.1. TOXICITES AIGUES

Vingt patientes (8%) ont présenté des complications aiguës liées au traitement (survenues pendant ou dans un délai de moins de 3 mois suivant la fin de la curiethérapie) (Tableau 10).

Les complications les plus fréquemment rencontrées étaient la survenue d'une cystite (n=4), d'une infection urinaire basse (n=3), de douleurs pelviennes (n=3) ou de métrorragies (n=3).

Parmi les 250 patientes, 5 patientes (2%) n'ont pas pu achever leur traitement par curiethérapie :

- Une patiente a présenté une désunion de la cicatrice vaginale (grade 3) lors de la mise en place de l'applicateur lors de la 1^{ère} séance de traitement, ce qui a nécessité une reprise chirurgicale en urgence et l'interruption définitive de la curiethérapie.
- Une patiente a présenté une inflammation vaginale sévère (grade 3) avec l'apparition de zones d'ulcération muqueuse responsable de douleurs, ayant nécessité l'arrêt du traitement après 2 séances.

- Une patiente a présenté une fissuration de la cicatrice du fond vaginal (grade 2) nécessitant une interruption de la curiethérapie après la première séance, sans nécessiter toutefois d'intervention chirurgicale.

- Une patiente a présenté un épisode de métrorragies d'abondance modérée, sans déglobulisation associée (grade 2) nécessitant l'interruption de la curiethérapie après la 3^{ème} séance. Les saignements ont pu être favorisés par la prise d'un traitement anti-coagulant (ARIXTRA®).

- Une patiente a présenté une complication intercurrente indépendante du traitement par curiethérapie. Elle souffrait d'une cirrhose secondaire à une stéatose hépatique non alcoolique et a présenté un choc septique consécutif à une infection de liquide d'ascite, ayant abouti à une hospitalisation et au décès 56 jours après la 1^{ère} séance de curiethérapie.

TABLEAU 10 – Toxicités aiguës du traitement par curiethérapie**Au moins une toxicité rapportée (N=250)**

Oui	20 (8%)			
Non	230 (92%)			
Type de complication rapportée	G1	G2	G3	TOTAL
<u>Vaginale</u>				
Désunion de cicatrice	0	1	1	2 (0,8%)
Inflammation vaginale	0	0	1	1 (0,4%)
Leucorrhées	0	1	0	1 (0,4%)
Métrorragies	1	2	0	3 (1,2%)
<u>Digestive</u>				
Diarrhées	1	1	0	2 (0,8%)
Rectite	0	1	0	1 (0,4%)
<u>Urinaire</u>				
Cystite	3	1	0	4 (1,6%)
Infection urinaire	0	3	0	3 (1,2%)
<u>Douleurs pelviennes</u>	1	2	0	3 (1,2%)

3.2. TOXICITES TARDIVES

Au total, au moins une toxicité tardive (survenant plus de 3 mois après la fin du traitement) a été rapportée chez 100 patientes parmi les 250 de l'étude (40%). Cinquante trois patientes (21,2%) ont présenté une seule toxicité tardive et 38 patientes (15,2%) ont présenté l'association de 2 toxicités. Neuf patientes (3,6%) ont

développé au moins 3 toxicités tardives. Le délai médian avant l'apparition de ces toxicités était de 15,4 mois (0,7-56,3). Le grade maximal de toxicité présenté pour chacune de ces patientes était un grade 1 chez 65 patientes (26%), un grade 2 chez 34 patientes (13,6%), et un grade 3 chez une patiente (0,4%) (Tableau 11).

TABLEAU 11 – Toxicités tardives

Apparition d'une ou plusieurs toxicités tardives (N=250)		
Non	150	60,0%
Oui	100	40%
Grade maximal		
1	65	26%
2	34	13,6%
3	1	0,4%
Nombre de toxicités (N=250)		
0	150	60,0%
1	53	21,2%
2	38	15,2%
3	6	2,4%
4	2	0,8%
5	1	0,4%
Type de toxicités (associations possibles)		
Vaginale	58	23,2%
Urinaire	58	23,2%
Digestive	14	5,6%
Délai entre la dernière séance de curiethérapie et la toxicité (mois)		
Médiane (Rang)	15,4	(0,7-56,3)
Moyenne (DS)	16,6	(13)

- **Toxicités vaginales**

Des toxicités vaginales tardives de grade 1 à 2 sont survenues chez 58 patientes (23,2%) (Tableau 12). Il s'agissait le plus souvent de complications à type de sténose vaginale (9,6%), de raccourcissement vaginal (5,6%) et de sécheresse muqueuse (5,2%). Aucune patiente n'a présente de toxicité de grade ≥ 3 .

TABLEAU 12 – Toxicités vaginales tardives

Patientes présentant au moins une toxicité vaginale (N=250)			
Oui	58	23,2%	
Non	192	76,8%	
Type de toxicités (associations possibles)	G1	G2	TOTAL
Sténose vaginale	23	1	24 (9,6%)
Raccourcissement vaginal	12	2	14 (5,6%)
Sécheresse muqueuse	6	7	13 (5,2%)
Dyspareunies	4	5	9 (3,6%)
Métrorragies	8	0	8 (3,2%)
Inflammation vaginale	5	0	5 (2%)
Leucorrhées	3	2	5 (2%)

- **Toxicités urinaires**

Des toxicités urinaires sont survenues chez 58 patientes (23,2%) (Tableau 13). Trente sept patientes (14,8%) ont présenté une incontinence urinaire, parmi lesquelles 20 d'entre elles signalaient déjà cette symptomatologie en pré-opératoire. Une patiente a présenté une incontinence urinaire de grade 3 qui a nécessité une intervention à type d'implantation de bandelettes TVT® (Tension-free Vaginal Tape). Trente patientes (12%) ont présenté une symptomatologie de cystite de grade ≤2 à type de pollakiurie ou brûlures mictionnelles. Cinq d'entre elles signalaient cette symptomatologie en pré-opératoire.

TABLEAU 13 – Toxicités urinaires tardives

Patientes présentant au moins une toxicité urinaire (N=250)				
Oui	58			23,2%
Non	192			76,8%
Type de toxicités (associations possibles)	G1	G2	G3	TOTAL
Incontinence urinaire *	26	10	1	37 (14,8%)
Cystite **	20	10	0	30 (12%)

* Parmi les 37 patientes présentant une incontinence urinaire, 20 d'entre elles signalaient cette symptomatologie avant la curiethérapie.

** Parmi les 30 patientes présentant une symptomatologie évocatrice de cystite, 5 d'entre elles signalaient cette symptomatologie avant la curiethérapie

- **Toxicités digestives**

Quatorze patientes (5,6%) ont présenté une toxicité digestive de grade 1 à 2, dont la plus fréquente était la survenue de diarrhées (Tableau 14). Une seule patiente a présenté un épisode isolé de rectorragies de faible abondance, de grade 2, spontanément résolutif.

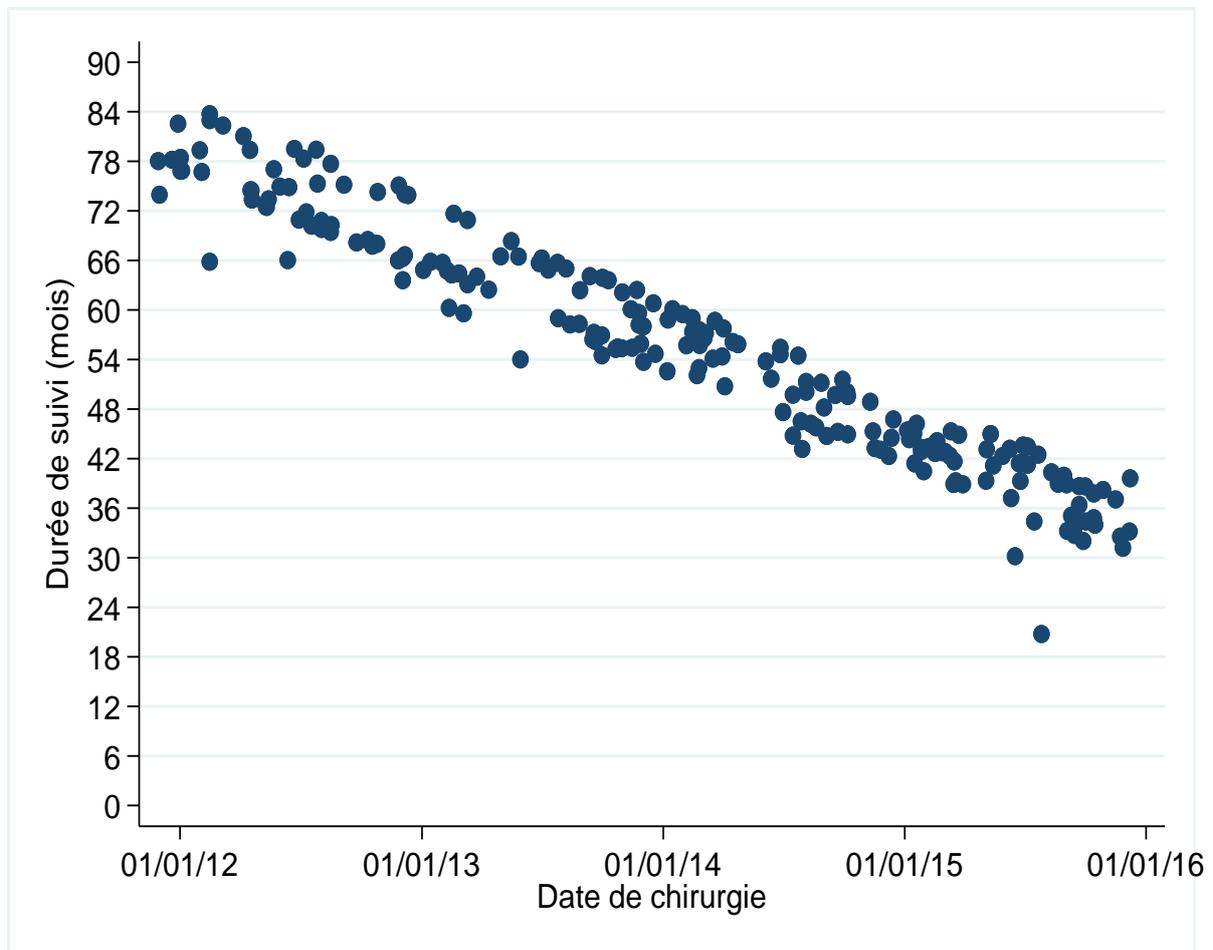
TABLEAU 14 – Toxicités digestives tardives

Patientes présentant au moins une toxicité digestive (N=250)			
Oui	14	5,6%	
Non	236	94,4%	
Type de toxicités (associations possibles)	G1	G2	TOTAL
Diarrhées	9	4	13 (5,2%)
Syndrome rectal	1	0	1 (0,4%)
Rectorragies	0	1	1 (0,4%)

4. RECIDIVES ET SITES DE RECHUTE

Le suivi médian de cette cohorte selon la méthode de Kaplan Meier inversée était de 56 mois (IC95% : 54-57 mois) (Figure 24). A noter que 47 patientes (18,8%) ne se sont pas présentées au moins une fois en consultation de surveillance au centre Oscar Lambret.

FIGURE 24 – Durée de suivi des patientes par rapport à la date de la chirurgie



Au total, 31 patientes (12,4%) ont présenté au moins une récurrence et 25 patientes (10%) sont décédées sans récurrence. Au cours du suivi, au moins une récurrence locale est survenue chez 17 patientes (6,8%), au moins une récurrence ganglionnaire chez 13 patientes (5,2%), et au moins une récurrence métastatique chez 19 patientes (7,6%) (Tableau 15).

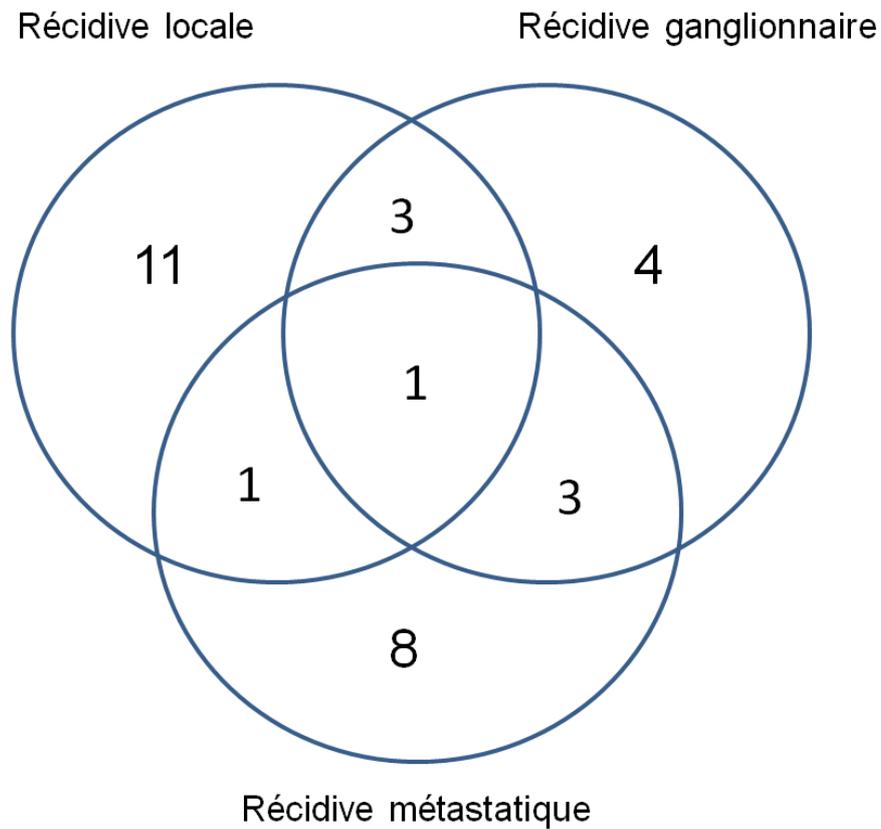
Le premier événement était une récurrence vaginale isolée chez 11 patientes (4,4%), une récurrence ganglionnaire isolée chez 4 patientes (1,6%), et une récurrence métastatique isolée chez 8 patientes (3,2%). Trois patientes (3,2%) ont présenté une

récidive combinée locale et ganglionnaire, une patiente (0,04%) a présenté une récidive combinée locale et métastatique et une patiente (0,04%) a présenté une récidive combinée locale, ganglionnaire et métastatique (Figure 25).

TABLEAU 15 – Description des récides

Récidive (quelque soit le moment de la prise en charge)		
Non	219	87,6%
Oui (associations possibles)	31	12,4%
- Au moins une récidive locale	17	6,8%
- Au moins une récidive ganglionnaire	13	5,2%
- Au moins une récidive à distance	19	7,6%
Type de 1^{er} évènement		
Pas d'évènement	194	77,6%
Locale pure	11	4,4%
Ganglionnaire pure	4	1,6%
Métastatique pure	8	3,2%
Locale + ganglionnaire	3	1,2%
Locale + métastatique	1	0,04%
Ganglionnaire + métastatique	3	1,2%
Locale + ganglionnaire + métastatique	1	0,04%
Décès sans récidive	25	10%

FIGURE 25 – Description du premier événement chez les patientes ayant présenté une récurrence



Parmi les patientes ayant présenté une évolution métastatique de la maladie, il s'agissait du premier événement chez 8 patientes (3,2%) et 7 patientes (2,8%) ont développé des métastases secondairement, après avoir présenté une rechute locale et/ou ganglionnaire. La localisation des premiers sites métastatiques envahis est résumées dans le Tableau 16.

TABLEAU 16 – Description des premiers sites métastatiques**Développement de métastases (N=250)**

Non	235	94%
Oui	15	6%
Premier évènement	8	3,2%
Après récurrence vaginale et/ou ganglionnaire	7	2,8%

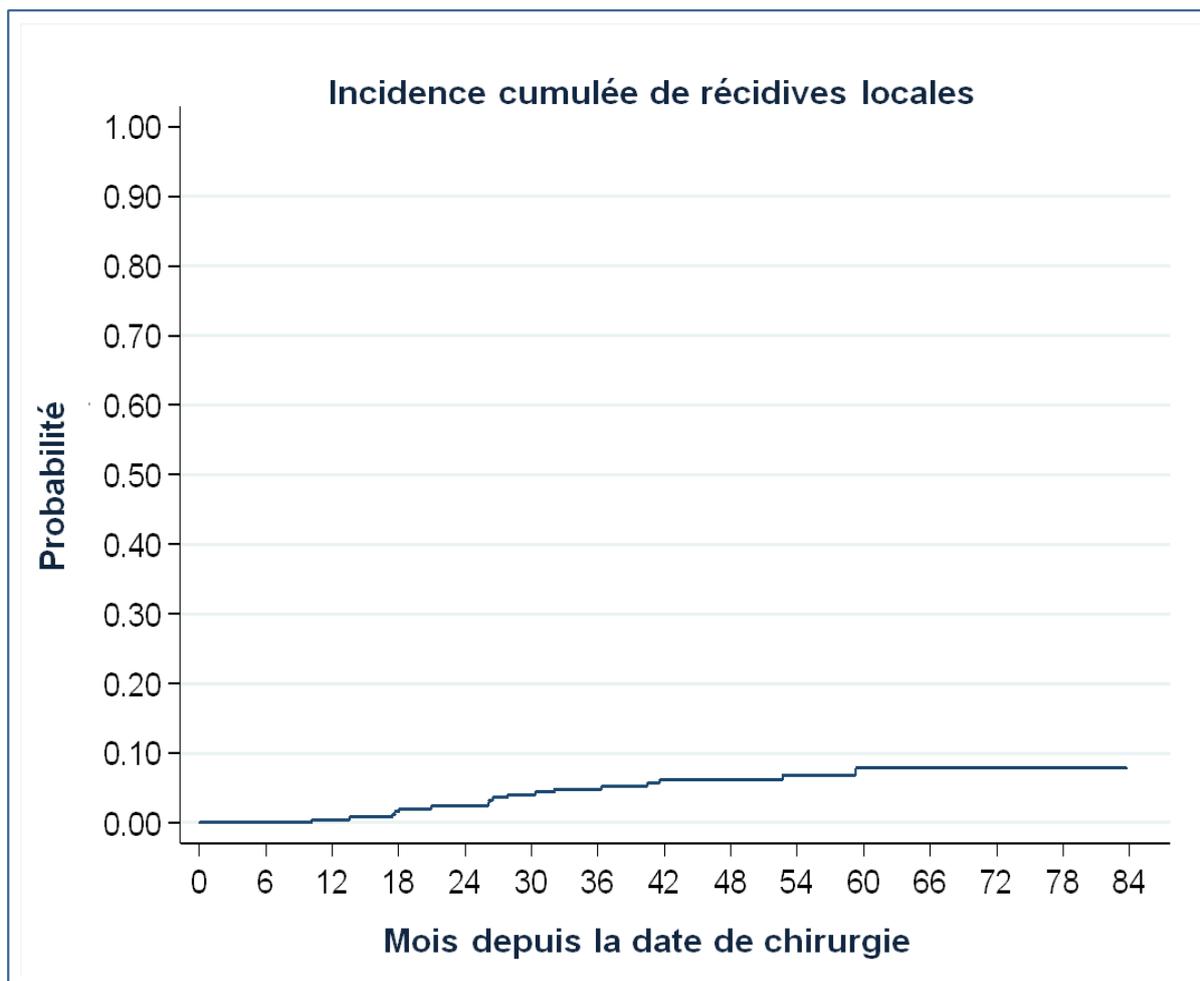
Localisation des métastases (N=15) (Associations possibles)

Carcinose péritonéale	5
Poumon	5
Adénopathies mésentériques	4
Os	3
Foie	3
Adénopathies médiastinales	3
Sous cutanée	2
Plèvre	1
Adénopathies sus-claviculaires	1

5. INCIDENCE CUMULEE DES RECIDIVES LOCALES

L'incidence cumulée de récurrence locale était de 4,8% à 3 ans (IC95% : 2,8-8,3) et 7,8% à 5 ans (IC95% : 4,8-12,6) (Figure 26).

FIGURE 26 – Incidence cumulée de récurrence locale (N=250)



6. ANALYSES DE SURVIE

6.1. SURVIE GLOBALE

Sur l'ensemble de la période d'observation, 38 patientes (15,2%) sont décédées. Douze décès étaient en lien avec une évolution du cancer de l'endomètre et 26 décès étaient dus à des causes indépendantes (dont un décès survenu après une récurrence métastatique du cancer) (Tableau 17).

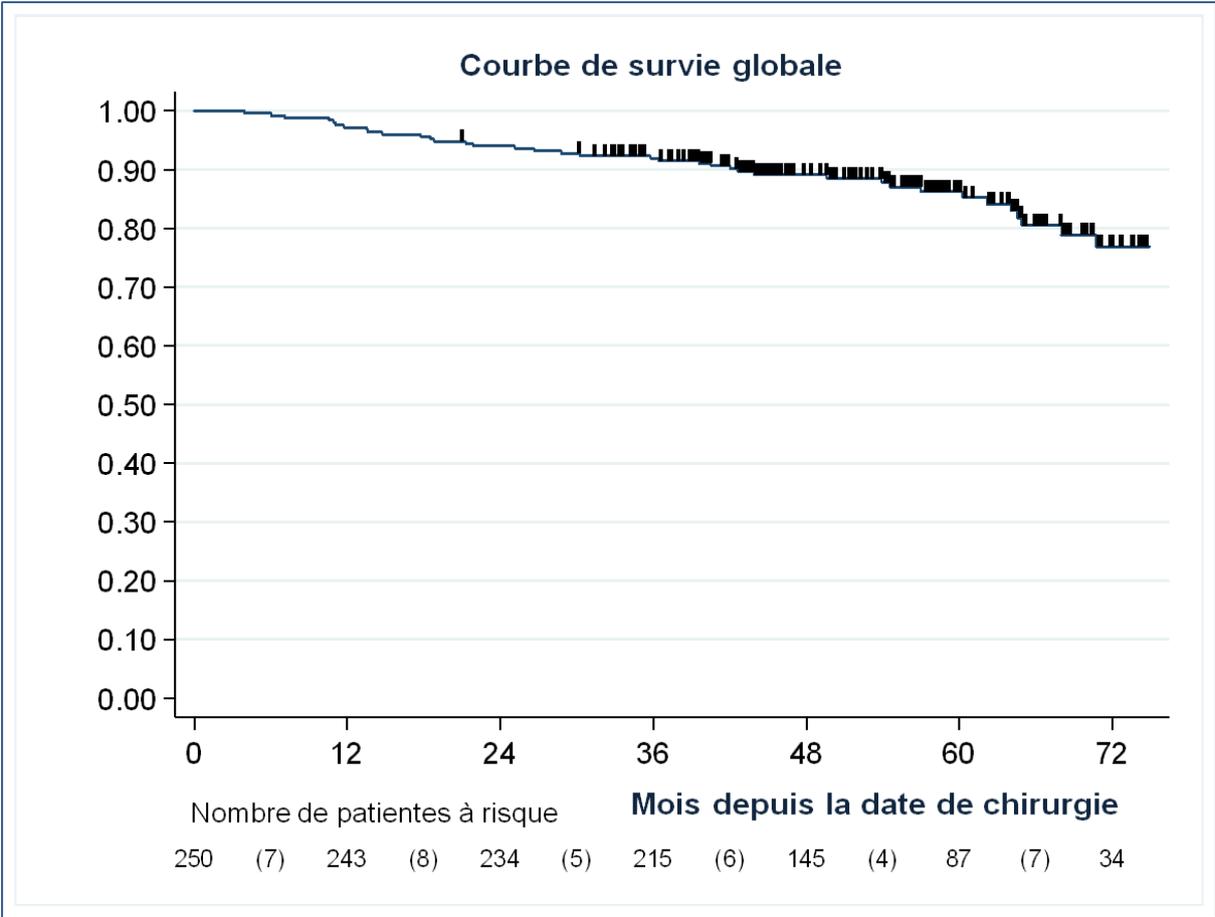
La médiane de survie globale n'était pas atteinte. Les taux de survie globale à 12 mois, 36 mois et 60 mois étaient de 97,2% (IC 95% : 94,2-98,7), 92,0% (IC 95% : 87,8-94,7) et 86,2% (IC 95% : 80,6-90,3) respectivement (Figure 27).

TABLEAU 17 – Description des décès observés dans l'étude

Nombre total de décès	38
Décès secondaires à une progression du cancer de l'endomètre	12
Locale	1
Ganglionnaire	2
Métastatique	6
Ganglionnaire + métastatique	1
Locale + ganglionnaire + métastatique	2
Décès non liés au cancer	26
Evolution d'un autre cancer *	6
Accident cardio-vasculaire	8
Multifactorielle : dénutrition/perte d'autonomie	4
Démence	1
Accident de la voie publique	1
Choc septique consécutif à une infection de liquide d'ascite	1
Syndrome de glissement	1
Syndrome hémolytique et urémique	1
Décès non lié au cancer, non spécifié	3

* Six patientes sont décédées suite à la progression d'un autre cancer : sein N=3, pancréas N=1, sarcome N=1, adénocarcinome rectal N=1.

FIGURE 27 – Courbe de survie globale



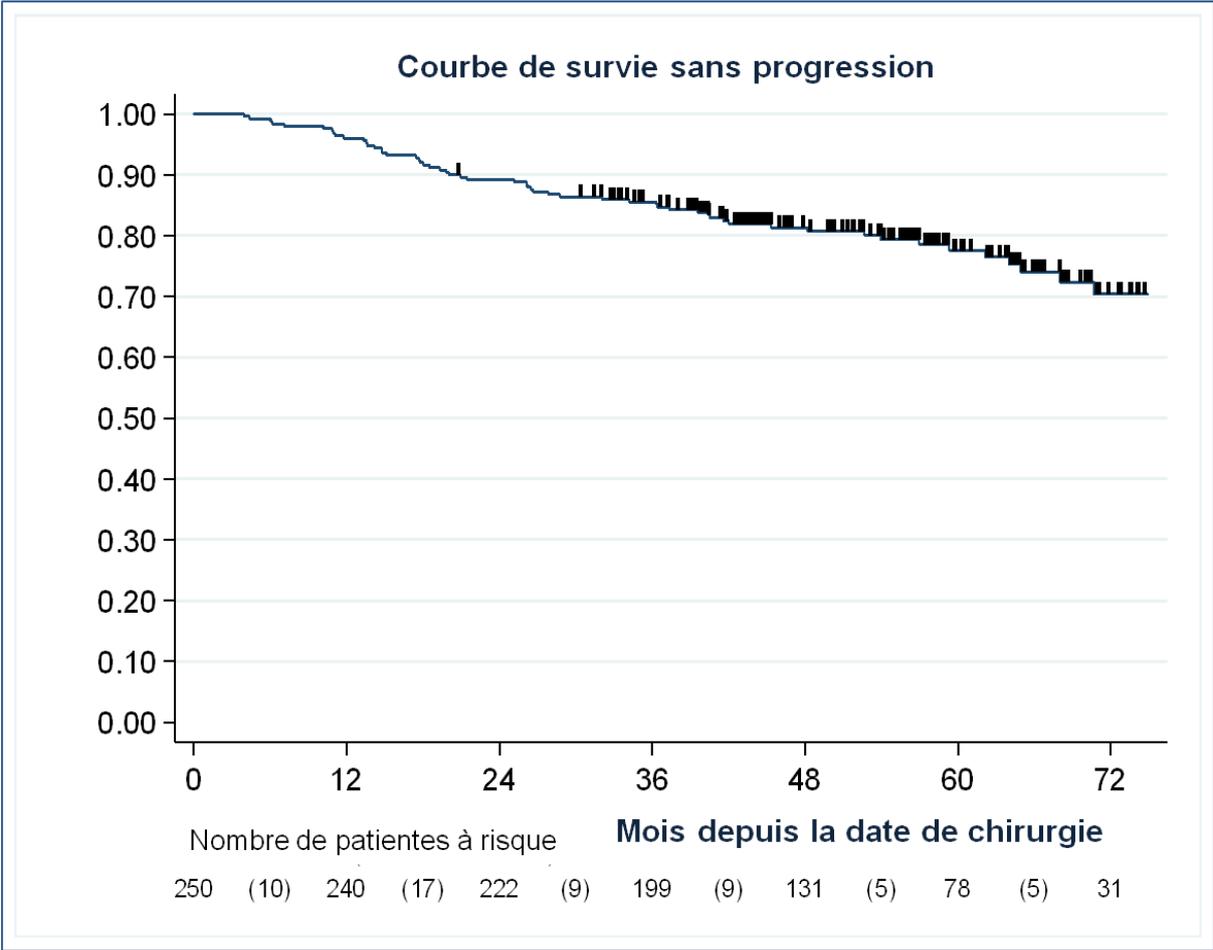
6.2. SURVIE SANS PROGRESSION

Sur l'ensemble de l'étude, 56 patientes (22,4%) ont présenté un évènement (récidive ou décès). Trente et une patientes (12,4%) ont présenté une récidive, parmi lesquelles 18 (58,1%) étaient vivantes aux dernières nouvelles et 12 (38,7%) étaient décédées suite à la progression de la maladie. Une patiente a présenté une récidive métastatique mais son décès était indépendant du cancer (syndrome hémolytique et urémique compliquant l'évolution d'une glomérulonéphrite chronique).

Vingt cinq patientes (10%) sont décédées sans maladie tumorale évolutive.

La médiane de survie sans récurrence n'a pas été atteinte. Les taux de survie sans récurrence à 12 mois, 36 mois et 60 mois étaient de 96,0% (IC95% : 92,7-97,8), 85,6 % (IC95% : 80,6-89,4) et de 77,5% (IC95% : 71,1-82,7) respectivement (Figure 28).

FIGURE 28 – Courbe de survie sans progression



7. ANALYSE DES RÉCIDIVES LOCALES

Dix sept patientes (6,8%) ont présenté une récurrence locale (Figure 29). Dans 16 cas, il s'agissait du premier évènement et cette récurrence est survenue après un délai

médian de 24 mois (7,6-57,1). Une seule patiente a présenté une récurrence vaginale comme second évènement, 24,2 mois après avoir présenté une récurrence métastatique de la maladie.

La récurrence vaginale a été prouvée histologiquement par biopsies chez 15 patientes (88,2%). Dans tous les cas, il s'agissait d'une récurrence sous une forme endométrioïde. Le stade FIGO initial était un stade IB G1 pour 7 patientes, IB G2 pour 8 patientes, IA G3 pour une patiente et IA G1 pour une patiente. Sur le plan anatomopathologique, une atteinte du segment inférieur de l'utérus (isthme ou endocol) était retrouvée chez 9 patientes (52,9%). Deux patientes (11,7%) présentaient des marges chirurgicales inférieures à 2 millimètres. La taille tumorale était supérieure à 20 mm chez toutes les patientes dont l'information était disponible (15/17 patientes).

Parmi ces patientes ayant récidivé localement, 11 (64,7%) présentaient une obésité ($IMC \geq 30$ kg/m²) et 5 (29,4%) étaient un surpoids ($25 \leq IMC < 30$). Des difficultés techniques lors de la réalisation de la curiethérapie ont été rapportées pour 3 patientes (17,6%), chez lesquelles il a été impossible de mettre en place un fiduciel au niveau du fond vaginal du fait d'une anxiété majeure (n=1), d'un accès vaginal étroit (n=1), et d'une obésité morbide avec un IMC à 62,9 kg/m² (n=1).

Parmi ces 17 patientes ayant présenté une récurrence vaginale, 12 patientes (70,6%) ont récidivé dans le champ de curiethérapie et 5 patientes (29,4%) ont récidivé en dehors du champ (tiers moyen ou inférieur vaginal). Toutes ont été traitées à la dose de 24,8 Gy en 4 séances, à raison d'une séance hebdomadaire. Chez les patientes

ayant bénéficié d'une pose de fiduciaire (n=13), celui-ci est resté en place jusqu'à la dernière séance.

Parmi les 16 patientes ayant présenté une récurrence vaginale comme premier évènement, 11 patientes (68,8%) ont présenté une récurrence vaginale isolée, 3 patientes (18,8%) une récurrence ganglionnaire associée, une patiente (6,2%) une récurrence métastatique associée, et enfin, une patiente (6,2%) a présenté une récurrence locale, ganglionnaire et métastatique synchrone. Les circonstances ayant amené à la découverte de la récurrence de la maladie étaient la survenue de métrorragies (n=11), de leucorrhées (n=1), la réalisation d'un examen gynécologique systématique (n=3) et la réalisation d'un bilan d'extension par TEP scan dans le cadre d'un cancer du sein (n=1).

Parmi les 11 patientes ayant présenté une récurrence vaginale isolée, 10 patientes (90,1%) ont reçu un traitement de rattrapage à visée curative. Une patiente a reçu un traitement « palliatif » par hormonothérapie du fait de comorbidités majeures ne permettant ni une chirurgie ni une radiothérapie (IMC à 62,9 kg/m²). Sept patientes (62,5%) étaient en rémission lors du dernier suivi, grâce à la réalisation d'un traitement par chirurgie (n=3), RCMI (n=1), association de chirurgie puis RCMI (n=2) ou curiethérapie (n=1).

Parmi les 3 patientes ayant présenté une récurrence combinée locale et ganglionnaire, 2 étaient considérées en rémission au dernier suivi grâce à un traitement de rattrapage par RTCT.

Les caractéristiques des patientes ayant présenté une récurrence locale sont résumées dans le Tableau 18.

FIGURE 29 – IRM pelvienne mettant en évidence une récurrence vaginale isolée de cancer de l'endomètre au niveau du fond vaginal, dans le champs de curiethérapie – Coupe axiale et sagittale en séquence T2

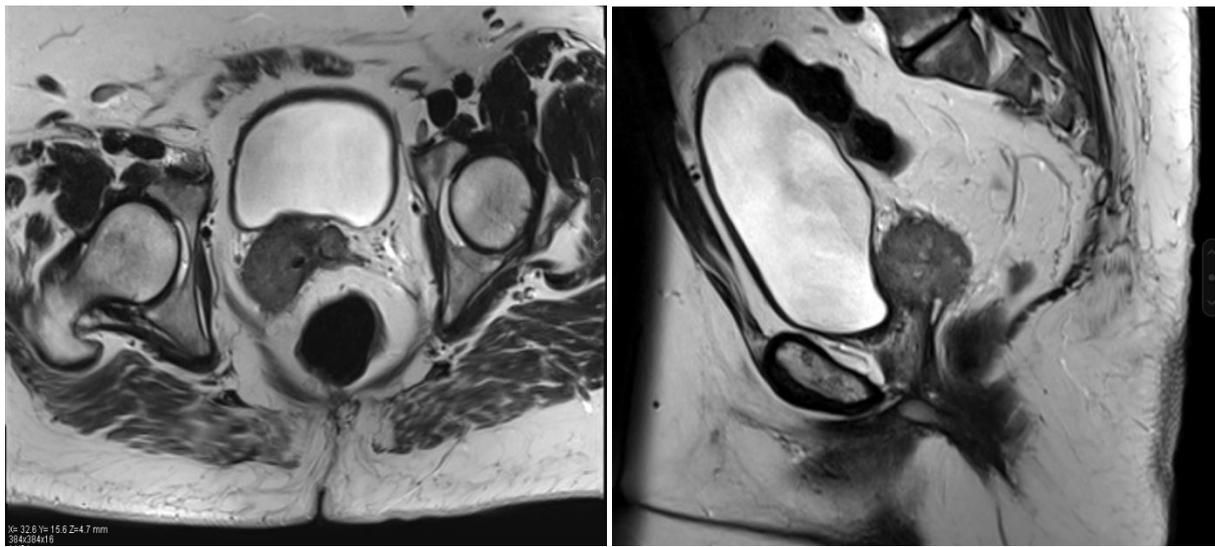


TABLEAU 18 – Analyse des récurrences locales

Patiente	Age	FIGO/Grade	Taille (mm)	Histologie	Curiethérapie	Récidive	Traitement	Dernières nouvelles
1	64	IB2	45	Isthme	2D	« In field »	Chirurgie	Rémission
2	63	IB1	30	Isthme	3D	« In field »	IMRT	Rémission
3	61	IB2	30	Isthme	3D	« In field »	Chirurgie puis IMRT	Rémission
4	58	IB2	60	Endocol	2D	« In field »	IMRT	Décès/CE
5	78	IB1	60	/	2D	« In field »	HT	Réponse partielle
6	67	IA3	80	MSI+	3D	« In field »	Chirurgie puis IMRT	Rémission
7	88	IB2	30	/	3D	« In field »	Chirurgie	Décès/CE
8	66	IB2	25	Isthme	3D	1/3 inf	Curiethérapie	Rémission
9	70	IB2	55	Isthme	2D	1/3 inf	Chirurgie	Rémission
10	80	IB1	85	/	3D	1/3 inf	Chirurgie	Rémission
11	91	IB1	NC	/	3D	1/3 inf	IMRT	Stabilité
12	58	IB2	45	Isthme	2D	« In field » + GG Pelv	RTCT	Rémission
13	71	IA1	85	<2mm + EL + Endocol	2D	« In field » + GG Pelv	RTCT	Décès/CE
14	58	IB1	30	/	3D	« In field » + GG Pelv + LAo	RTCT	Rémission
15	77	IB1	40	Isthme	3D	1/3 moy + Méta	HT	Stabilité
16	80	IB1	40	<2mm	3D	« In field » + GG + Méta	CT puis HT	Evolutivité
17	57	IB2	NC	/	3D	Méta puis locale « In field »	CT puis HT	Réponse partielle

EL=Emboles lymphatiques ; Isthme=atteinte de l'isthme ; Endocol=atteinte de l'endocol ; GG=récidive ganglionnaire ; Pelv = pelvienne ; Lao = lombo-aortique ; Méta=récidive métastatique ; HT=hormonothérapie ; IMRT=radiothérapie par modulation d'intensité ; CT=chimiothérapie ; RTCT=radio chimiothérapie concomitante ; Décès/CE=décès en lien avec le cancer de l'endomètre

Parmi les 11 patientes traitées en 3D, un désarchivage de la dosimétrie a pu être réalisé chez 9 d'entre elles. Cette analyse a permis de retrouver une couverture du CTV > 90% chez l'ensemble de ces patientes.

Les données dosimétriques recueillies sont résumées dans le Tableau 19.

TABLEAU 19 – Recueil de la dose au CTV et aux OAR chez les patientes traitées en 3D (n=9).

Paramètre (N=9)	Médiane (Rang)
Couverture du CTV (%)	95,45 (90,42-99,34)
V90 (%)	98,53 (95,37-100)
V5 rectum (cc)	1,98 (0,74-3,44)
V5 sigmoïde (cc)	0,06 (0-2,07)
V5 vessie (cc)	3,02 (1,04-5,29)

Couverture du CTV: volume de CTV recevant 100% de la dose prescrite

V90: volume de CTV recevant au moins 90% de la dose prescrite

V5 rectum : volume de rectum recevant au moins 5 Gy

8. ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTICS

L'association entre l'incidence cumulée de récurrence locale et certaines caractéristiques démographiques et cliniques a été analysée à l'aide du modèle de Fine and Gray. Les facteurs pronostiques considérés pour cette analyse étaient l'âge au diagnostic, l'IMC, le stade FIGO, l'atteinte du segment inférieur de l'utérus (isthme ou muqueuse endo-cervicale), la taille tumorale et le délai entre la chirurgie et la 1^{ère} séance de curiethérapie. Les variables continues telles que l'âge au diagnostic, l'IMC, la taille tumorale et le délai entre chirurgie et 1^{ère} séance de curiethérapie ont été incluses dans le modèle comme variables catégorielles car elles n'étaient pas monotones croissantes.

En analyse univariée, aucune caractéristique considérée n'était significativement associée au risque de récurrence locale (Tableau 20).

De la même façon, dans l'analyse multivariée, aucune variable n'était significativement associée au risque de récurrence locale (Tableau 20).

TABLEAU 20 – Facteurs pronostics de récurrence locale

	Effectif	SHR brut	IC 95%	p brut	HR ajusté	IC 95%	p ajusté
Age en catégorie (N=250)				0,28			0,96
<60	41	1			1		
[60-80[173	0,49	0,15-1,57		1,15	0,25-5,33	
≥ 80	35	1,13	0,28-4,52		1,46	0,16-13,52	
Indice de masse corporelle (kg/m2) (N=152)				0,99			0,18
Normal	31	1			1		
IMC>25	121	0,99	0,28-3,57		1,14	0,28-4,66	
Stade/grade combinés (N=239)				0,12			0,11
IA3/IB1	162	1			1		
IB2	76	2,16	0,81-5,71		2,48	0,81-7,59	
Atteinte du segment inférieur de l'utérus (isthme ou endocol) (N=198)				0,12			0,13
Non	140	1			1		
Oui	58	2,13	0,82-5,55		2,71	0,74-9,92	
Taille tumorale (mm) (N=211)				0,54			0,91
≤ 40	116	1					
> 40	95	1,37	0,50-3,78		0,93	0,28-3,15	
Délai entre la chirurgie et la curiethérapie (semaines) (N=250)				0,78			0,94
≤ 8 semaines	69	1			1		
]8-10] semaines	109	0,67	0,22-2,08		0,82	0,26-2,59	
>10 semaines	72	0,90	0,28-2,90		0,95	0,15-6,00	

HR : Sub-hazard ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%

DISCUSSION

1. BIAIS ET LIMITES

Les limites de notre étude reposent sur les biais inhérents à son caractère rétrospectif :

- Un pourcentage important de données manquantes pour certaines variables (notamment certaines comorbidités, certaines caractéristiques anatomo-pathologiques).
- Un biais de mémorisation avec un probable impact sur les données de toxicités en dehors des toxicités de grade ≥ 3 .
- Un défaut de suivi pour certaines patiente, dont quarante sept (18,8%) ont raté au moins une consultation de surveillance au centre Oscar Lambret. Le défaut de suivi de ces patientes ne permet pas d'avoir les dates exactes des rechutes.

Enfin, la puissance statistique est limitée par le faible nombre d'évènements.

2. COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1. TOXICITES AIGUES ET SUIVI

Cette cohorte décrit les résultats cliniques après une planification dosimétrique unique de la curiethérapie dans le cadre du traitement adjuvant des cancers de

l'endomètre de risque intermédiaire. La plupart des patientes ont reçu l'ensemble du traitement initialement planifié. Un arrêt prématuré de la curiethérapie a été rapporté chez 5 patientes (2%) alors que des toxicités aiguës de grade ≥ 3 l'ont été chez 2 patientes (0,8%). La durée médiane du suivi a été de 56 mois, soit plus que celle rapportée dans la majorité des autres études publiées (22 mois pour l'étude du groupe FRANCOGYN par exemple) (44).

2.2. TOXICITES TARDIVES

Dans notre étude, le recueil des toxicités tardives a été effectué de sorte que toute symptomatologie rapportée lors d'une seule consultation de surveillance était enregistrée. Ainsi, des toxicités vaginales de grade 1 et 2 ont été rapportées chez 58 patientes (23,2%). Il s'agissait le plus souvent de sténose vaginale (9,6%), de raccourcissement vaginal (5,6%) et de sécheresse muqueuse (5,2%). Des toxicités urinaires ont été rapportées chez 58 patientes (23,2%), avec en premier lieu une incontinence urinaire (14,8%). Enfin, des toxicités digestives ont été rapportées chez 14 patientes (5,6%) avec en particulier des diarrhées chez 5,2% d'entre elles. L'imputabilité de la curiethérapie dans la survenue d'un grand nombre de ces effets indésirables est incertaine, puisqu'il existe de nombreux facteurs de confusion potentiels, notamment la chirurgie et certaines comorbidités (en particulier l'obésité). Dans ce contexte, il est difficile de comparer nos résultats à ceux publiés dans les études de la littérature. Par ailleurs, le recueil des toxicités en analyse rétrospective est soumis à un biais de mémorisation.

Cependant, il est probable que les toxicités de grade ≥ 3 aient été bien rapportées puisqu'elles nécessitent une prise en charge spécifique. On peut noter qu'une seule

patiente (0,4%) a présenté une toxicité tardive de grade 3 (incontinence urinaire ayant nécessité une intervention chirurgicale) et qu'aucune toxicité de grade ≥ 4 n'a été rapportée. Chez cette patiente, l'imputabilité de la chirurgie est également à mettre en cause puisque la symptomatologie d'incontinence urinaire avait déjà été rapportée avant le début de la curiethérapie. Nos résultats concordent avec les données de la littérature puisque les études publiées décrivent 0 à 5,2 % de toxicités sévères tardives (58,62-68).

2.3. TAUX DE RECIDIVE LOCALE

Les taux de récurrences vaginales rapportés dans les principaux essais de la littérature varient de 0 à 4,5 % à 5 ans (58,59). Nos résultats retrouvent un taux de récurrence vaginale un peu plus important de l'ordre de 6,8% à 5 ans. Dans l'essai randomisé PORTEC-2 qui comparait l'association d'une RCMI suivie de curiethérapie à une curiethérapie chez 427 patientes présentant un cancer de l'endomètre de risque intermédiaire haut, le taux de récurrence vaginales dans le bras curiethérapie était de 1,8% à 5 ans et 3,4% à 10 ans (69). Les résultats décrits dans la plupart des études de la littérature sont résumés dans le Tableau 21.

TABLEAU 21 – Principales études décrivant les résultats cliniques après curiethérapie chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque de récurrence intermédiaire

Etude	Année	N	Modalités de curiethérapie	SG	Récidives (%) pelviennes	Récidives (%) vaginales
Sorbe, Smeds et al. (70)	1990	404	De 4,5 Gy x 6 à 9 Gy x 4 à 1 cm	5 ans : 91,8%	3,0	0,7
Kloetzer et al. (71)	1997	108	10 Gy x 4 à 0,5 ou 1 cm	3 ans : 96%	0	3,1
Weiss et al. (64)	1998	122	7 Gy x 3 à la surface	5 ans : 86,8%	4,1	1,6
Horowitz et al. (65)	2002	164	7 Gy x 3 à 0,5 cm	5 ans : 87%	1,2	1,2
Alektiar et al. (66)	2005	382	7 Gy x 3 à 0,5 cm	5 ans : 93%	3,1	0,8
Solhjem et al. (72)	2005	100	7 Gy x 3 à 0,5-0,7 cm	3 ans : 97,9%	0	0
Atahan et al. (58)	2008	128	5,5 Gy x 5 à 0,5 cm	5 ans : 96%	1,6	0
Nout et al. (43)	2010	213	7 Gy x 3 ou 30 Gy (LDR) à 0,5 cm	5 ans : 84,8%	3,8	1,8
Sorbe et al. (67)	2012	263	3 Gy x 6 ou 20 Gy (LDR) à 0,5 cm	5 ans : 90%	2,3	0,7
Diavolitis et al. (68)	2012	169	7 Gy x 3 ou 5,5 Gy x 4 à 0,5 cm	5 ans : 95,5%	2,4	0,6
Paydar et al. (59)	2015	22	42 Gy à 0,5 cm (HDR) ou 65 Gy surface (LDR)	-	4,5	4,5
Reboux et al (44)	2019	191	7 Gy x 3 ou 5 Gy x 4 ou 6 Gy x 6	-	-	3,2

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer cette diminution du contrôle local observée dans notre série comparativement aux données de la littérature.

- **Caractéristiques de la population**

Lorsque l'on s'intéresse aux caractéristiques démographiques de notre population, on peut constater que les patientes étaient plus âgées que dans la plupart de ces essais, avec un âge médian de 69,6 ans (contre 67 ans dans l'essai mené par le groupe Francogyn) (44).

Elles présentaient significativement plus de comorbidités associées que les patientes incluses dans les principaux essais randomisés, avec par exemple 25,5% de patientes diabétiques dans notre étude (contre 16% dans l'essai PORTEC-2) et 56,9% de patientes souffrant d'hypertension artérielle (contre 35,2% dans l'essai PORTEC-2) (43).

Par ailleurs, nos critères d'inclusion étaient nettement moins restrictifs que ceux des autres études de la littérature. Ainsi, les patientes ayant eu une interruption précoce de la curiethérapie ont été incluses. De même, alors que les patientes présentant un antécédent de cancer ont toutes été exclues dans l'étude PORTEC-2, dans notre étude, 32 patientes (12,8%) présentaient un antécédent carcinologique.

- **Caractéristiques histologiques**

Notre étude incluait 208 patientes (83,2%) considérées à risque de récurrence intermédiaire haut selon les critères définis dans l'essai PORTEC-2 (43), alors que la plupart des études publiées ne rapportent pas cette distinction entre les patientes de risque intermédiaire et de risque intermédiaire haut.

Par ailleurs, la plupart des études publiées ne décrivaient que le stade FIGO de la maladie, sans rapporter les caractéristiques histo-pathologiques telles que la taille tumorale et l'atteinte du SIU, qui sont pourtant des facteurs pronostics retrouvés dans la littérature. Or, une proportion importante de nos patientes présentaient une atteinte du segment inférieur de l'utérus, puisqu'une atteinte de l'isthme ou de l'endocol a été rapportée chez 70 d'entre elles (29,8%). Bien que la valeur pronostique de l'atteinte du SIU soit encore débattue, elle est le reflet d'un stade plus avancé de la maladie, et notamment d'une invasion myométriale plus importante (56). Or, on sait que l'invasion myométriale >50% est associée à un taux de récurrence plus important. On peut raisonnablement penser qu'il ne s'agit pas d'un effet seuil mais qu'il existe une relation monotone croissante entre la profondeur d'invasion myométriale et le risque de récurrence. De plus, nos patientes présentaient des tumeurs dont la taille était importante puisqu'elle était supérieure à 40 mm dans 45% des cas. Dans ce contexte, le stade I de la classification FIGO regroupe des entités très hétérogènes en terme de taille tumorale et d'invasion myométriale et nos patientes pourraient présenter des stades plus évolués que ceux des études publiées. D'ailleurs, parmi les 17 patientes ayant présenté une récurrence vaginale, il est surprenant de noter que 10 d'entre elles (58,8%) avaient une tumeur de diamètre ≥ 40 mm et que 9 patientes (52,9%) présentaient une atteinte du SIU.

- **Dose de curiethérapie**

Il n'existe pas de consensus concernant les modalités de curiethérapie (HDR, LDR, PDR), la dose totale prescrite, le fractionnement et l'étalement de la dose. La plupart des études récentes rapportent l'utilisation d'une curiethérapie délivrée en HDD, car elle offre l'avantage d'un traitement ambulatoire, ce qui permet d'éviter le risque de complications de décubitus et d'améliorer le confort des patientes.

Dans notre étude, la dose prescrite était de 24,8 Gy en 4 fractions chez 243 des patientes (97,2%). D'un point de vue radiobiologique, il existe une grande incertitude quant au rapport α/β du cancer de l'endomètre. Bien qu'un rapport $\alpha/\beta=10$ ait été traditionnellement utilisé, l'adénocarcinome de l'endomètre présente des caractéristiques radiobiologiques similaires au cancer du sein et de la prostate, et on peut considérer que son rapport α/β avoisine 4,5 (18). Le schéma de prescription de la dose le plus fréquemment utilisé dans la littérature est celui de l'essai PORTEC-2, à savoir 3 fractions hebdomadaires de 7 Gy, ce qui correspond à une dose équivalente biologique de 37,2 Gy lorsqu'elle est rapportée à un fractionnement conventionnel de 2 Gy par fraction ($\alpha/\beta=4,5$).

Ainsi, la dose prescrite de 24,8 Gy en 4 fractions pour nos patientes correspond à une dose équivalente biologique légèrement supérieure de 40,8 Gy ($\alpha/\beta=4,5$). Il s'agit donc d'une dose conforme aux recommandations dans l'objectif d'éliminer la maladie microscopique résiduelle éventuelle après chirurgie.

- **Définition du CTV**

Comme dans la plupart des essais de la littérature, la dose était prescrite à une profondeur de 5 mm sous la surface vaginale puisque 95% des vaisseaux lymphatiques sont situés moins de 3 mm sous la surface muqueuse (73). Le CTV intéressait le tiers supérieur du vagin conformément aux recommandations du groupe Gyn-GEC ESTRO (18). Néanmoins, si l'on s'intéresse aux données de la littérature, le CTV comprenait la moitié supérieure du vagin dans l'essai PORTEC-2 et les 2/3 supérieurs dans l'essai publié par *Sorbe et al.* en 2012 (67). Une couverture insuffisante de la hauteur vaginale pourrait potentiellement expliquer l'observation de récives vaginales en dehors du champ de radiothérapie chez 5 patientes parmi les 17 ayant récidivé localement (29,4%). Néanmoins, toutes les études s'accordent sur le fait qu'une augmentation de la hauteur vaginale traitée est associée à un risque accru de toxicités vaginales tardives et n'est donc pas recommandée (74,75). Par ailleurs, une augmentation de la hauteur vaginal traitée exposerait à dépasser les contraintes de dose aux OAR recommandées et à un risque accru de toxicités.

- **Planification dosimétrique 2D versus 3D**

Il est peu probable que les modalités de planification dosimétrique (2D versus 3D) puissent avoir un impact sur le contrôle local. Plusieurs études dosimétriques ont comparé les plans de traitement fait en 2D et 3D et ont conclu que la dose aux OAR pouvait être réduite grâce à l'imagerie tridimensionnelle tout en maintenant la couverture du volume cible (76,77). Ceci a été confirmé dans cette étude, puisque

l'analyse dosimétrique des patientes ayant récidivé niveau du fond vaginal confirme une couverture du CTV supérieure à 90% chez toutes les patientes.

- **Planification dosimétrique unique versus avant chaque fraction**

Plusieurs études ont comparé la réalisation d'une dosimétrie 3D lors de la première séance de curiethérapie à la réalisation d'une dosimétrie à chaque séance. Il s'agissait d'études uniquement dosimétriques, qui ne décrivaient pas le devenir clinique des patientes. La plupart d'entre elles ont conclu en l'absence de différence significative dans l'estimation de la dose moyenne reçue à la vessie, au rectum, ou à l'intestin grêle (60,78). Une étude publiée par *Holloway et al.* en 2011 avait retrouvé des coefficients de variation inter-fraction de l'ordre de 8,1% pour la D2cc vessie et 5.9% pour la D2cc rectum (60). Dans ce contexte, la replanification dosimétrique à chaque séance ne semble pas nécessaire. L'implantation d'un fiduciel au niveau de la cicatrice du fond vaginal chez 238 de nos patientes (95,2%) a démontré la fiabilité de celui-ci en tant que repère, puisqu'il était toujours bien positionné au niveau du fond vaginal chez 76,8% de ces patientes en fin de traitement.

En effet, si la planification dosimétrique à chaque séance permet de mieux documenter la dose totale reçue par les OAR, elle est difficilement compatible avec les ressources médicales et para-médicales disponibles au regard du flux de patientes traitées par curiethérapie au centre Oscar Lambret. La planification dosimétrique unique avec vérification du bon emplacement de l'applicateur par un cliché radiologique standard est une solution pragmatique qui ne nous semble pas compromettre le résultat carcinologique de nos patientes et évite une augmentation du délai de prise en charge.

- **Délai entre la chirurgie et la curiethérapie**

Dans l'essai PORTEC-2 et l'essai de *Sorbe et al.*, les patientes n'ayant pas reçu un traitement optimal étaient exclues, notamment celles traitées après un délai supérieur à 8 semaines par rapport à la date de la chirurgie (43,67). Au contraire, dans notre étude, toutes les patientes étaient incluses quel que soit leur délai de prise en charge. Ainsi, le délai médian entre la chirurgie et la curiethérapie était de 9 semaines, et 71 patientes (28,4%) ont été traitées après un intervalle supérieur à 10 semaines. Or, le délai entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante est un facteur pronostic décrit dans la plupart des pathologies cancéreuses en raison du risque de repopulation tumorale dans l'intervalle. Une étude monocentrique a d'ailleurs démontré qu'un délai supérieur à 9 semaines entre la chirurgie et la radiothérapie adjuvante était associé à une baisse de la survie sans récurrence (90% vs 43%) chez 308 patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I à III traitées par radiothérapie adjuvante (79).

Ainsi, le parcours de soin est probablement à optimiser afin de débiter plus rapidement la curiethérapie après la chirurgie. L'impact du délai est à néanmoins mettre en balance avec la nécessité d'obtenir une cicatrisation suffisante du fond vaginal. En effet, il n'est pas rare de constater un retard de cicatrisation chez nos patientes qui présentent de multiples facteurs de risque cardio-vasculaires. Une fissuration du fond vaginal a d'ailleurs été rapportée chez 2 patientes et un report de la curiethérapie pour défaut de cicatrisation a été nécessaire chez 9 patientes (3,6%).

2.4. SURVIE GLOBALE

Le taux de survie globale à 5 ans dans notre série est de 86,2% (IC 95% : 80,6-90,3). Ce taux est comparable aux données de la littérature puisque le taux de survie globale à 5 ans était de 88,8% dans l'étude de Sorbe et de 79,6% dans l'étude PORTEC-2 (43,67).

Il est important de noter l'absence de différence de la survie globale entre notre cohorte et les études de la littérature malgré un taux de rechute plus important. Cette absence d'impact sur la survie globale pourrait s'expliquer par l'efficacité des traitements de rattrapage proposés, notamment en cas de récurrence pelvienne isolée. Une mise à jour des données de l'essai PORTEC-1 a montré que les patientes ayant présenté une récurrence vaginale isolée étaient le plus souvent éligibles à un traitement curatif de rattrapage, permettant d'obtenir un taux de rémission de l'ordre de 89% (80). Ainsi, la survie globale à 2 ans après une récurrence vaginale isolée était de 79% contre 21% après une rechute pelvienne ou à distance (42). Ces résultats sont contradictoires avec ceux de l'étude de *Dabi et al.* publiés en 2017, qui concluait en une réduction très importante de la survie globale après une récurrence locale, même si celle-ci était isolée (80). Néanmoins, dans cette étude, la population était beaucoup plus hétérogène, avec l'inclusion de patientes présentant des tumeurs de type histologique 2 et de stades plus avancés (III et IV), ce qui peut expliquer le pronostic particulièrement sombre après la récurrence locale.

Dans notre série, parmi les 11 patientes ayant présenté une récurrence vaginale isolée, 10 patientes (90,9%) étaient candidates à un traitement carcinologique à visée curatif,

parmi lesquelles 6 patientes (62,5%) étaient considérées comme indemnes de maladie lors des dernières nouvelles. Une seule d'entre elles a reçu un traitement « palliatif » par hormonothérapie du fait de comorbidités majeures (obésité avec IMC à 62,9 kg/m²) ne permettant d'envisager ni une intervention chirurgicale, ni un traitement par RCMI. Parmi les 3 patientes ayant présenté une récurrence combinée locale et ganglionnaire, 2 étaient considérées indemnes de maladie lors du dernier suivi grâce à un traitement de rattrapage par RCMI.

Ainsi, il est important de pouvoir dépister les récurrences le plus tôt possible afin de pouvoir proposer un traitement de rattrapage à visée carcinologique curative. Dans ce contexte, l'éducation des patientes sur les signes évocateurs de récurrence devant amener à consulter en urgence est primordiale, notamment la survenue de métrorragies. En effet, ces métrorragies, souvent banalisée par les patientes, est le mode de révélation de la récurrence locale dans la plupart des cas (11 patientes sur les 17 dans notre étude soit 64,7%).

En résumé, si nos taux de rechutes locales sont supérieurs à ceux rapportés dans la littérature, il ne faut pas oublier que nos patientes étaient moins sélectionnées que celles incluses dans les essais randomisés prospectifs, qu'elles souffraient de plus de comorbidités associées et de stades histologiques possiblement plus avancés.

D'autre part, la comparaison avec les données de la littérature est rendue difficile par le faible nombre d'évènements, qui nous expose à un défaut de puissance statistique.

L'enjeu actuel de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de risque intermédiaire repose probablement davantage sur

l'identification des patientes qui tirent un réel bénéfice de la curiethérapie que sur les modalités techniques de réalisation de celle-ci. En effet, bien que la curiethérapie permette l'amélioration du contrôle local, son absence de bénéfice en terme de survie globale couplé à un très faible nombre de récurrences locales en fait un sujet de controverse (43,67-71, 74). Si les référentiels Français recommandent la réalisation d'une curiethérapie chez les patientes de risque intermédiaire, les recommandations de l'ESMO-ESGO-ESTRO considèrent l'absence de traitement adjuvant acceptable dans cette catégorie de patientes, en particulier celles de moins de 60 ans dont le pronostic est excellent (5). Ainsi, l'enjeu des études futures serait d'identifier les patientes qui tireront réellement bénéfice du traitement adjuvant, tout en limitant le risque de surtraitement.

3. PERSPECTIVES - BIOLOGIE MOLECULAIRE

La stratification actuelle des cancers de l'endomètre, qui permet de déterminer l'attribution d'un traitement adjuvant, repose actuellement sur l'intégration de données cliniques et anatomopathologiques. Cette stratification est insuffisante, puisque certaines patientes reçoivent probablement des traitements adjuvants inutiles, alors que d'autres considérées initialement « à bas risque » ou « à risque intermédiaire », vont présenter une récurrence loco-régionale et/ou une diffusion métastatique.

En 2013, l'Atlas du génome du cancer (The Cancer Genome Atlas = TCGA) a identifié de nouveaux facteurs pronostics moléculaires en réalisant une vaste caractérisation génomique et protéomique chez 373 patientes opérées d'un cancer

de l'endomètre (81). Le caractère pronostic de certaines mutations ou surexpressions génétiques a été identifié et confirmé ensuite par d'autres études (82-86). Ainsi, les mutations somatiques du domaine exonucléase de l'ADN polymérase ϵ (POLE), impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN, sont retrouvées dans 6 à 12% des cancers de l'endomètre et associées à un excellent pronostic. La mutation de P53, retrouvée dans 9 à 29% des cancers de l'endomètre, est souvent associée à un phénotype de type séreux et à une survie sans progression et une survie globale nettement diminuée. La surexpression de L1CAM, glycoprotéine membranaire impliquée dans l'adhésion et l'invasion des cellules tumorales, présente dans 16 à 28% des cancers de l'endomètre, est associée à un pronostic défavorable. Enfin, les patientes présentant une instabilité microsatellite ont un pronostic considéré comme intermédiaire. La publication de ces analyses moléculaires a permis de mieux appréhender la carcinogénèse et le comportement biologique des cellules tumorales.

Une classification moléculaire a ainsi été proposée par le TCGA et a été rendue applicable en routine grâce au consortium international Trans-PORTEC (81). Les patientes sont réparties en 4 groupes, chacun associé à un profil de survie différent :

- Le groupe "ultramuté" est caractérisé par des mutations constantes du gène POLE, associées à des mutations extrêmement nombreuses d'autres gènes (PTEN, PIK3CA, KRAS...). Les tumeurs de ce groupe sont généralement de haut grade, mais curieusement associées à une survie de 100% à 5 ans.
- Le groupe "hypermuté" (28 %) est caractérisé par une fréquence mutationnelle élevée. Il concerne les tumeurs présentant une instabilité microsatellite

causée essentiellement par une hyperméthylation du promoteur de MLH1, et est associé à un pronostic intermédiaire.

- Le groupe “faible nombre de copies” (39 %) regroupe la majeure partie des carcinomes endométrioïdes. Ces tumeurs comportent une faible fréquence de mutations, en dehors des mutations de CTNNB1 qui sont souvent retrouvées.
- Le groupe “nombre de copies élevé” (26 %) se caractérise par un profil génomique complexe d’instabilité chromosomique et par la fréquence élevée des mutations de P53. Le pronostic des patientes de ce groupe est péjoratif, de l’ordre de 50% à 5 ans.

La pertinence de ce modèle, qui a apporté un regard nouveau sur la classification des carcinomes endométriaux, est actuellement testée dans l’essai PORTEC-4a. Il s’agit du premier essai randomisé dont l’assignation du traitement adjuvant repose sur des facteurs de risque moléculaires (Annexe 4).

L’intégration de cette classification moléculaire aux facteurs de risque cliniques et pathologiques actuels est prometteuse afin d’offrir de nouvelles opportunités thérapeutiques, notamment aux patientes présentant des tumeurs classées à haut risque de diffusion métastatique post opératoire.

L’intégration de cette classification dans les groupes de risque actuels permettrait également de proposer un traitement adjuvant davantage personnalisé, et d’éviter des thérapeutiques inutiles et coûteuses chez les patientes porteuses d’une tumeur évaluée à bas risque de récurrence.

Les études à venir devront tenir compte de ces nouvelles données dans l’appréciation du risque évolutif après une chirurgie potentiellement curatrice, avec

pour objectif d'inclure ces données moléculaires dans la stadification FIGO actuelle afin d'affiner le choix des thérapeutiques adjuvantes ou, au contraire, en préciser leur inutilité.

CONCLUSION

Dans la limite des biais de notre étude, il semble que notre technique de curiethérapie soit bien tolérée, avec peu de toxicités tardives de grade ≥ 3 . Nos resultants, légèrement inférieurs aux données de la littérature en terme de contrôle local, peuvent s'expliquer par plusieurs biais : une population plus âgée, présentant plus de comorbidités associées, des tumeurs aux caractéristiques histopathologiques plus défavorables et un délai prolongé entre la chirurgie et la curiethérapie.

Néanmoins, le pronostic de ces patientes reste excellent, avec un taux de survie globale à 5 ans de 86,2%, ce qui suggère une efficacité des traitements de rattrapage.

L'enjeu actuel repose, grâce à la mise en évidence de nouveaux facteurs pronostics moléculaires, sur l'identification des patientes qui tirent bénéfice du traitement adjuvant. Le groupe des patientes actuellement classées « à risque intermédiaire de récurrence » sera probablement redessiné dans les années à venir, avec des patientes qui ne nécessiteront pas de traitement complémentaire après la chirurgie, tandis que d'autres nécessiteront des thérapeutiques adjuvantes plus intensives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Données épidémiologiques réactualisées par Arcagy-Gineco le 30 Octobre 2019. [Internet] Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-corps-de-l-uterus/maladie/avant-propos-et-epidemiologie.html/>
2. Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Synthèse. Saint-Maurice (France) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 6 p. [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Quelques-chiffres>
3. Parkin M, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Lyon. IARC Scientific Publications. 1997.
4. Albertini AF, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C. Pathology of endometrioid carcinoma. Bull Cancer. 2012 Jan;99(1):7-12. DOI: 10.1684/bdc.2011.1526
5. Colombo N, Creutzberg C, Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. Radiother Oncol. 2015 Dec;117(3):559-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.013
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21332
7. Conroy MB, Sattelmair JR, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM. Physical activity, adiposity, and risk of endometrial cancer. Cancer Causes Control. 2009 Sep;20(7):1107-15. DOI: 10.1007/s10552-009-9313-3
8. World cancer research fund (WCRF), American institute for cancer research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and endometrial cancer : a global perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. [Internet] Disponible sur: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Endometrial-cancer-report.pdf>
9. Institut national du cancer. Nutrition et prévention des cancers. Etat des lieux et des connaissances. Décembre 2019. [Internet] Disponible sur: www.e-cancer.fr

cancer.fr/content/download/280976/3991138/file/Fiche%20reperes-Nutrition-2019.pdf

10. CIRC. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2018. [Internet] Disponible sur https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
11. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, Obesity, and Cancer-Pathophysiology and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2020 Feb 1;41(1). DOI : 10.1210/endrev/bnz014
12. Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S et al. Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort-a factor analysis. *Am J Epidemiol.* 2013 Apr 15;177(8):787-99. DOI: 10.1093/aje/kws309
13. Wijayabahu AT, Egan KM, Yaghjian L. Uterine cancer in breast cancer survivors: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Feb;180(1):1-19. DOI: 10.1007/s10549-019-05516-1
14. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet.* 1994 Feb 19;343(8895):448-52. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92692-1
15. Zusterzeel PL, Bekkers RL, Hendriks JC, Neesham DN, Rome RM, Quinn MA. Prognostic factors for recurrence in patients with FIGO stage I and II, intermediate or high risk endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008 ; 87 : 240-6. DOI: 10.1080/00016340701876163
16. Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C. [Lynch syndrome and endometrial cancer]. *Bull Cancer.* 2017 Dec;104(12):1013-1021. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.06.018
17. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160–7. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e3e7e8
18. Peter Hoskin, Taran Paulsen Hellebust, Remi Nout, Ina Jürgenliemk-Schulz, Christine Haie Meder, Erik Van Limbergen, Richard Poetter. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Part II: clinical practice 17. Endometrial Cancer. Editors : Erik Van Limbergen, Richard Pötter, Peter Hoskin, Dimos Baltas.
19. Soslow RA, Bissonnette JP, Wilton A, Ferguson SE, Alektiar KM, Duska LR et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes : similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 979-87. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802ee494

20. Référentiels OncoLogiK. Version publiée le 20/06/2017. [Internet] Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/uterus-corps-endometre#section-5790>
21. Rei M, Rodrigues I, Condeço P, Igreja F, Veríssimo C, Mendinhos G. Endometrial cancer: Preoperative versus intraoperative staging. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Nov 21:101647. DOI : 10.1016/j.jogoh.2019.101647
22. Bi Q, Chen Y, Wu K et al. The diagnostic value of MRI for preoperative staging in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Acad Radiol.* 2019 Oct 18. pii: S1076-6332(19)30451-9. DOI: 10.1016/j.acra.2019.09.018
23. [Internet]. Classification FIGO 2009 (illustrée d'après le site IMAIOS - A. MICHEAU, MD©), version disponible en ligne le 12/01/2020
24. Tuomi T, Pasanen A, Leminen A, Butzow R, Loukovaara M. Prediction of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer: comparison of three risk-stratification models in a single-institution cohort. *Gynecol Oncol* 2017;144:510–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.003
25. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Fusco A, Malzoni C. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecologic Oncology.* 2009;112(1):126-133. DOI: 10.1245/s10434-009-0342-7
26. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncology* 2010;11(8):763-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70143-1
27. Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncology* 2010;11(8):772-780. DOI : 10.1016/S1470-2045(10)70145-5
28. Narducci F, Jean-Laurent M, Lambaudie E, Coutty N, Leblanc E. Surgical approaches for endometrial cancer? *Bull Cancer.* 2012 Jan;99(1):29-34. DOI:10.1684/bdc.2011.1520
29. Leitao MM, Narain WR, Boccamazzo D et al. Impact of robotic platforms on surgical approach and costs in the management of morbidly obese patients with newly diagnosed uterine cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Jul;23(7):2192-8. DOI: 10.1245/s10434-015-5062-6
30. Shih KK, Yun E, Gardner GJ, Barakat RR, Chi DS, Leitao MM Jr. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122:608–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.020

31. Ballester M, Dubernard G, Lécure F et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12(5):469-76. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70070-5
32. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 2;10:CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub4
33. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:216–20. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.0
34. Soliman PT, Westin SN, Dioun S et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017 Aug;146(2) :234–239. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.016
35. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Darai E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:60–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.10.027
36. Ehrisman J, Secord AA, Berchuck A et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:69–71. DOI: 10.1016/j.gore.2016.04.002
37. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: results of a French study. *Surg Oncol* 2016;25:370–7. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.08.004
38. Querleu D, Darai E, Lecuru F et al. Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF. Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 45 (2017) 715–725. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.10.008
39. Klopp A, Smith BD, Alektiar K et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137–44. DOI: 10.1016/j.ppro.2014.01.003
40. Morneau M, et al. Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol Oncol* 2013;131:231–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.084

41. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:873–8. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a6c9df
42. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet* 2000;355:1404–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02139-5
43. Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375: 816–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2
44. Reboux PA, Azais H, Canova CH et al. Impact of vaginal brachytherapy in intermediate and high-intermediate risk endometrial cancer: a multicenter study from the FRANCOGYN group. *J Gynecol Oncol.* 2019 Jul. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e53
45. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–51. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048
46. Barillot I, Tavernier E, Peignaux K et al. Impact of postoperative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiother Oncol* 2014;111:138–43. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.01.018
47. Jhingran A, Winter K, Portelance L et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Sep 1;84(1):e23-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.044
48. Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileskin, Dionyssios Katsaros, Paul Bessette, Christine Haie-Meder et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1273-1285. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X
49. Sorbe B. Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:325790. DOI:10.5402/2012/325790

50. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. [European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. *Bull Cancer*, 2017, 104(12): 1032–1038. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.10.006
51. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain, JR (1991). Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*, 67(11), 2791-2794. DOI: 10.1002/1097-0142(19910601)67:11<2791::aid-cnrcr2820671113>3.0.co;2-s
52. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S et al. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 May;18(5):1419-24. DOI: 10.1245/s10434-010-1454-9
53. Clark L, Gehrig, P, Bae-Jump V, Franasiak J, Ko E. Does Lower Uterine Segment Involvement in Grade 3 Endometrial Cancer Impact Recurrence Patterns and Patient Outcomes? *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, North America, 3, sep. 2014. DOI: 10.14740/jcgo264w
54. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5965-71. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.6296
55. Masuda K, Banno K, Yanokura M, et al. Carcinoma of the lower uterine segment (LUS): clinicopathological characteristics and association with lynch syndrome. *Curr Genomics*. 2011 Mar;12(1):25-9. DOI: 10.2174/138920211794520169
56. Erkaya S, Öz M, Topçu HO, Şirvan AL, Güngör T, Meydanli MM. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turk J Med Sci*. 2017 Feb 27;47(1):300-306. DOI: 10.3906/sag-1602-137
57. Chavaudra J, Bridier A. Definition of volumes in external radiotherapy : ICRU reports 50 and 62. *Cancer Radiother*. 2001 Oct ;5(5) :472-8. DOI: 10.1016/s1278-3218(01)00117-2
58. Atahan IL, Ozyar E, Yildiz F et al. Vaginal high dose rate brachytherapy alone in patients with intermediate- to high-risk stage I endometrial carcinoma after radical surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Nov-Dec;18(6):1294-9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2008.01198.x
59. Paydar I, DeWees T, Powell M et al. Adjuvant radiotherapy in Stage II endometrial carcinoma: Is brachytherapy alone sufficient for local control? *Brachytherapy*. 2015 Jul-Aug;14(4):427-32. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.02.196
60. Holloway CL, Macklin EA, Cormack RA, Viswanathan AN. Should the organs at risk be contoured in vaginal cuff brachytherapy? *Brachytherapy*. 2011 Jul-Aug;10(4):313-7. DOI: 10.1016/j.brachy.2010.10.005

61. Prentice, R. L. et al. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics* 34, 541–554 (1978).
62. Petereit DG, Tannehill SP, Grosen EA et al. Outpatient vaginal cuff brachytherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9: 456-462.
63. Chadha M, Nanavati PJ, Liu P, Fanning J, Jacobs A. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 1999 Oct;75(1):103-7. DOI: 10.1006/gyno.1999.5526
64. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Adjuvant vaginal high-dose-rate afterloading alone in endometrial carcinoma: Patterns of relapse and side effects following low-dose therapy. *Gynecol Oncol.* 1998 Oct;71(1):72-6. DOI: 10.1006/gyno.1998.5155
65. Horowitz NS, Peters WA 3rd, Smith MR, Drescher CW, Atwood M, Mate TP. Adjuvant high dose rate vaginal brachytherapy as treatment of stage I and II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99(2):235-40. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99(2):235-40. DOI: 10.1016/s0029-7844(01)01672-6
66. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 May 1;62(1):111-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.054
67. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External Pelvic and Vaginal Irradiation Versus Vaginal Irradiation Alone as Postoperative Therapy in Medium-Risk Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 1281-1288). DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182643ba0
68. Diavolitsis V, Rademaker A, Lurain J, Hoekstra A, Strauss J, Small W Jr. Clinical outcomes in international federation of gynecology and obstetrics stage IA endometrial cancer with myometrial invasion treated with or without postoperative vaginal brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Oct 1;84(2):415-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.010
69. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *British Journal of Cancer* (2018) 119:1067–1074. DOI:10.1038/s41416-018-0310-8
70. Sorbe BG, Smeds AC. Postoperative vaginal irradiation with high dose rate after loading technique in endometrial carcinoma stage I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:305e314.
71. Kloetzer KH, Gunther R, Wendt T. The vaginal stump recurrence rate in endometrial carcinoma in relation to the target volume of postoperative HDR-afterloading brachytherapy. *Strahlenther Onkol.* 1997;173:13e17.

72. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1379e1384.
73. Choo JJ, Scudiere J, Bitterman P et al. Vaginal lymphatic channel location and its implication for intracavitary brachytherapy radiation treatment. *Brachytherapy* 2005;4:236-240.
74. Harkenrider MM, Grover S, Erickson BA et al. Vaginal brachytherapy for postoperative endometrial cancer: 2014 survey of the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy*. 2016 Jan-Feb;15(1):23-9. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.09.012
75. Petignat P, Jolicoeur M, Alobaid A et al. Salvage treatment with high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal endometrial cancer recurrence. *Gynecol Oncol*. 2006 Jun;101(3):445-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.11.004
76. Beriwal S, Kim H, Heron DE, Selvaraj R. Comparison of 2D vs 3D dosimetry for Rotte “Y” applicator high dose rate brachytherapy for medically inoperable endometrial cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2006 Oct;5(5):521-7. DOI: 10.1177/153303460600500509
77. Kim H, Houser C, Beriwal S. Is there any advantage to three dimensional planning for vaginal cuff brachytherapy? *Brachytherapy*. 2012 Sep-Oct;11(5):398-401. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.12.009
78. Corso CD, Jarrio C, Nunnery EW et al. Dosimetric and cost comparison of first fraction imaging versus fractional re-imaging on critical organ dose in vaginal cuff brachytherapy. *Pract Radiat Oncol*. 2013 Oct-Dec;3(4):256-62. DOI: 10.1016/j.ppro.2012.10.002
79. M.A. Elshaikh, R. Cattaneo II, G. Jacobsen, R. Hanna. Interval Between Hysterectomy and Start of Radiation Treatment is Predictive of Recurrence in Patients With Endometrial Carcinoma – A Single Institution Experience; Henry Ford Health System, Detroit, MI
80. Dabi Y, Uzan J, Bendifallah S et al. Prognostic value of local relapse for patients with endometrial cancer. *EJSO* 43 (2017) 2143e2149. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.08.004
81. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. DOI: 10.1038/nature12113
82. López-Reig R, Fernández-Serra A, Romero I et al. Prognostic classification of endometrial cancer using a molecular approach based on a twelve-gene NGS panel. *Sci Rep*. 2019 Dec 2;9(1):18093. DOI: 10.1038/s41598-019-54624-x.7

83. Bastiaan G. Wortman, Remi A. Nout, Tjalling Bosse, Carien L. Creutzberg. Selecting Adjuvant Treatment for Endometrial Carcinoma Using Molecular Risk Factors. *Curr Oncol Rep.* 2019; 21(9): 83. DOI: 10.1007/s11912-019-0825-z
84. Winterhoff B, Thomaier L, Mullany S, Powell MA. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020 Feb;32(1):76-83. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000602
85. Parra-Herran C, Lerner-Ellis J, Xu B et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol.* 2017 Dec;30(12):1748-1759. doi: 10.1038/modpathol.2017.81
86. De Freitas D, Aguiar FN, Anton C, Bacchi CE, Carvalho JP, Carvalho FM. L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) expression in endometrioid endometrial carcinomas: A possible pre-operative surrogate of lymph vascular space invasion. *PLoS One.* 2018 Dec 17;13(12):e0209294. DOI: 10.1371/journal.pone.0209294.

ANNEXES

ANNEXE 1 - Compte rendu d'anatomopathologie : données minimales à renseigner pour une tumeur primitive.

Source : *Compte rendu réalisé conjointement par la Société française de pathologie et l'Institut National du Cancer, mis à jour en Décembre 2011. Disponible sur [Internet]: www.sfpathol.org.*

2. Corps utérin

DONNÉES D'IDENTIFICATION DU DOSSIER PATIENT

RATTACHÉES AU COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

Établissement autorisé où a été effectué le prélèvement* Nom de l'établissement et n° FINESS

Identifiant patient (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom patronymique

Prénom

Nom d'épouse

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) (en l'absence de date de naissance et par défaut : âge)

Sexe

N° d'identification (n° de sécurité sociale ou NIP ou identifiant patient)

Code postal de résidence

Identifiant médecin demandeur (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom du préleveur

Date de prélèvement

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE CORPS UTÉRIN (C54) - PIÈCES OPÉRATOIRES

Identifiant médecin pathologiste

N° de compte rendu

Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS

Signataire du compte rendu

Date de signature du compte rendu

Compte rendu de la pièce opératoire

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*

Type de prélèvement

Hystérectomie/hystérectomie + annexectomie bilatérale/hystérectomie + annexectomie bilatérale + lymphadenectomie/autre

Organe/région anatomique

Corps utérin

Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe :

Corps utérin/isthme

Description histopathologique¹

Type histologique

Adénocarcinome endométrioïde : SAI/villoglandulaire/à cellules ciliées/à différenciation malpighienne/autre

Adénocarcinome mucineux

Carcinome papillaire séreux

Carcinome à cellules claires

Carcinome épidermoïde

Carcinome indifférencié

Tumeur maligne mixte mésodermique

Grade histopronostique

FIGO : % de contingent solide non malpighien et non morulaire/atypies cytonucléaires

Extension tumorale

État des limites chirurgicales de résection : saines/envahies. Si saines : marge minimale en mm

Autres facteurs pronostiques et prédictifs

Emboles vasculaires : non/oui

Critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO

Critères relatifs à la tumeur :

Degré d'infiltration du myomètre (en %)

Séreuse utérine : saine/envahie

Extension extra-corporelle :

- col utérin : sans invasion du chorion/avec invasion du chorion (préciser profondeur en mm)
- vagin : préciser l'état de la recoupe
- paramètres
- séreuse ovarienne et/ou tubaire
- vessie et/ou intestin (muqueuse)
- autre

Cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal

Critères relatifs aux ganglions :

Ganglions régionaux :

- localisation : pelviens, para-aortiques*
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation
- localisation*
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation pT/pN² et FIGO

Notes

* Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.

Un «/» dans le texte équivaut à « ou ».

¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.

² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte.

ANNEXE 2 – Données recueillies pour l'élaboration de cette thèse

1) Données relatives aux patientes

- L'âge au diagnostic ;
- Les données suivantes : performans status (PS), indice de masse corporelle (IMC)
- Les comorbidités (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme ancien ou actif, antécédents néoplasiques, antécédent d'évènement cardiovasculaire)
- Les antécédents de cancer, de syndrome de prédisposition au cancer (syndrome de lynch, mutation BRCA).

2) Données relatives à la chirurgie

- Les caractéristiques de l'intervention chirurgicale : type de chirurgie, voie d'abord, stadification ganglionnaire ;
- Nombre de ganglions prélevés ;
- Réalisation d'une laparoconversion ;

3) Données anatomopathologiques

- Les caractéristiques histologiques tumorales suivantes : la taille tumorale, les extensions (à l'isthme, aux cornes utérines, à la muqueuse endo-cervicale), le grade, le stade FIGO, la présence éventuelle d'un contingent histologique

minoritaire, la présence d'emboles vasculaires ou d'engainements péri-nerveux ;

- La recherche d'une instabilité microsatellite sur la pièce opératoire ;

4) Données relatives à la curiethérapie

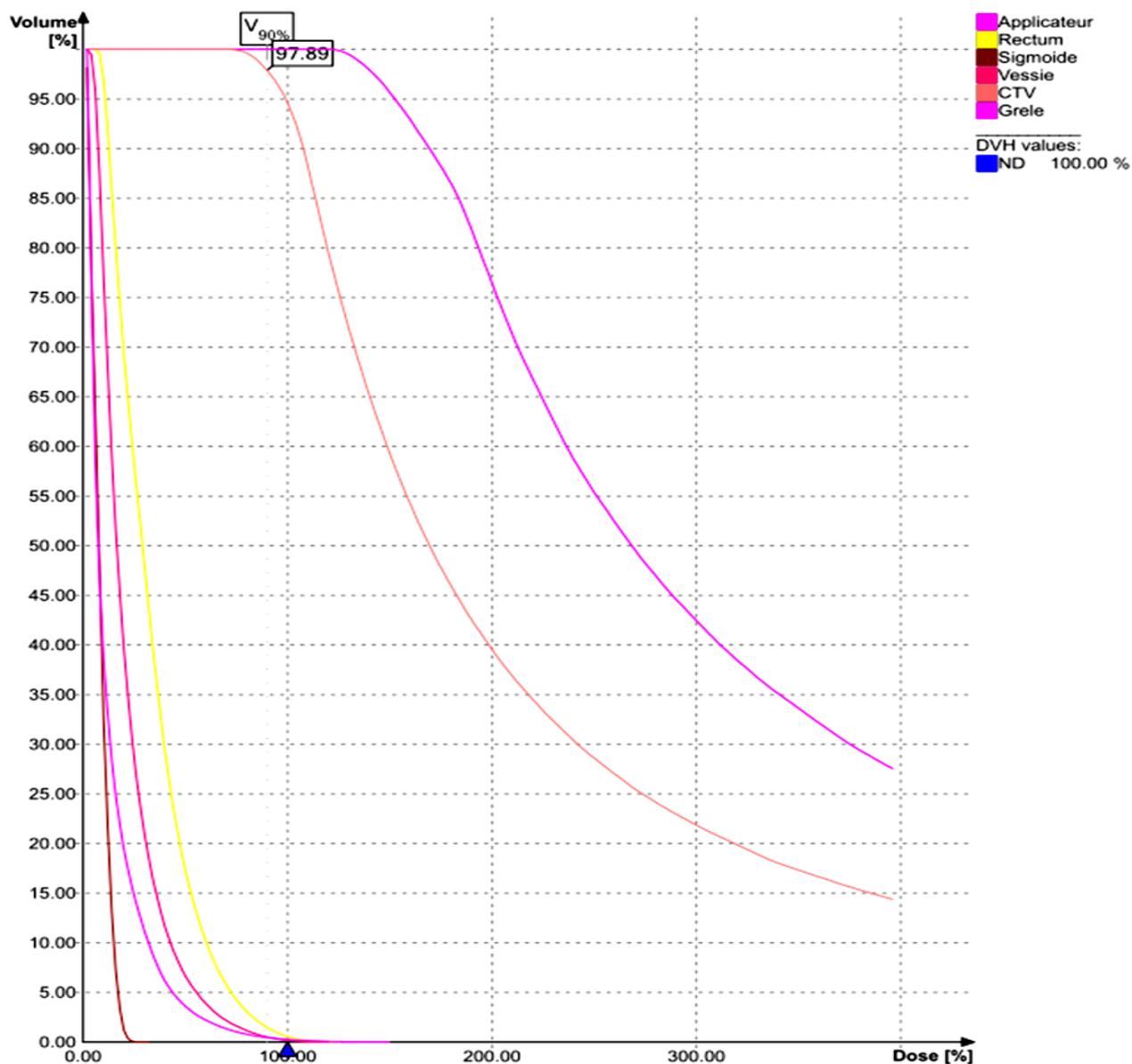
- Le délai entre l'intervention chirurgicale et la réalisation de la curiethérapie ;
- Les dates de début et de fin de curiethérapie ;
- Les données relatives au traitement par curiethérapie : la dose prescrite, la dose réellement administrée, le type d'applicateur utilisé ;
- La présence ou non d'un fiduciel à chaque séance de traitement a été recueillie en consultant les clichés radiographiques réalisés lors de chaque temps de traitement ;
- Un désarchivage des dosimétries des patientes ayant présenté une récurrence locale traitées en 3D et une reconstruction des plans dosimétriques sur le TPS Oncentra Masterplan a été effectuée. La dose reçue au CTV et aux OAR a été recueillie.

5) Données de suivi

- Les toxicités aiguës vaginales, digestives et urinaires (jusqu'à 3 mois après la fin du traitement) gradées selon l'échelle CTCAE version 4.0 ;
- Les toxicités tardives vaginales, digestives et urinaires gradées selon l'échelle CTCAE version 4.0 ;
- La date de récurrence locale (vaginale), ganglionnaire et/ou métastatique ;

- La localisation des récurrences ganglionnaires (pelvienne, lombo-aortique) et métastatiques à distance ;
- La date des dernières nouvelles ;
- Le statut de la maladie aux dernières nouvelles (rémission, réponse partielle, réponse complète, stabilité, évolutivité) ;
- La date et la cause du décès.

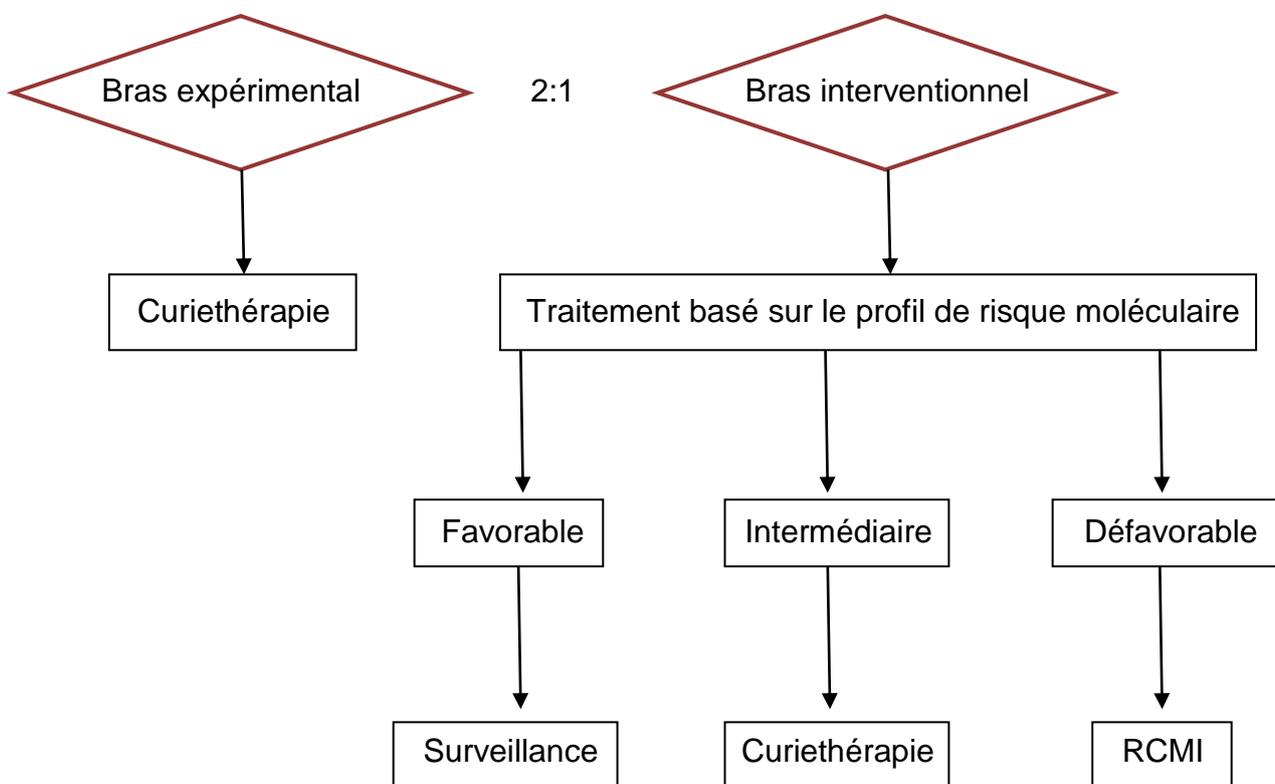
ANNEXE 3 – Exemple de report de la dose selon un histogramme dose volume en curiethérapie 3D



ROI	Dose [%]	Dose [Gy]	Volume [%]	Volume [ccm]
CTV	100.00	6.2000	94.63	24.74
CTV	90.00	5.5800	97.89	25.60
Grelé	80.65	5.0000	0.76	1.99
Rectum	80.65	5.0000	2.95	1.23
Sigmoïde	80.65	5.0000	-	-
Vessie	80.65	5.0000	1.11	2.23

ANNEXE 4 – Protocole de l'essai PORTEC-4a

- Type d'étude : essai randomisé prospectif, ouvert
- Nombre de participantes attendu : 500 patientes classées à risque intermédiaire haut de récurrence en post-opératoire
- Critères d'inclusion : âge > 18 ans, score OMS 0-2, carcinome endométrioïde de stades suivants selon la classification FIGO 2009: IA grade 3, IB grade 1-2 et âge > 60 ans, IB grade 1-2 avec EL, IB grade 3 sans EL, stade II (microscopique) grade 1.
- Randomisation : 2:1 entre les patientes recevant un traitement adjuvant basé sur le profil de risque moléculaire et le traitement actuel standard par curiethérapie (21 Gy en 3 fractions)
- Critère de jugement principal : taux de récurrence vaginale à 5 ans



AUTEUR : Nom : SCOUARNEC

Prénom : Cyrielle

Date de soutenance : 8 Avril 2020

Titre de la thèse : Curiethérapie du dôme vaginal dans les cancers de l'endomètre classés à risque intermédiaire de récurrence après hystérectomie : résultats cliniques après une planification dosimétrique unique

Thèse - Médecine – Lille 2020

Cadre de classement : Oncologie Radiothérapie

DES + spécialité : Oncologie Radiothérapie

Mots-clés : cancer de l'endomètre, curiethérapie, risque intermédiaire, récurrences locales.

Résumé :

Contexte : La curiethérapie du dôme vaginal est le traitement adjuvant recommandé chez les patientes opérées d'un cancer de l'endomètre classé à risque intermédiaire de récurrence. Nous avons évalué les résultats de la curiethérapie à haut débit de dose après une planification dosimétrique unique réalisée lors de la première séance de traitement.

Méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur toutes les patientes irradiées de façon consécutive au centre Oscar Lambret entre 2012 et 2015 après hystérectomie, pour lesquelles une indication de curiethérapie adjuvante du dôme vaginal avait été retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire. Lors de la première séance de curiethérapie, un fiduciel était implanté au niveau de la cicatrice du fond vaginal avant la mise en place de l'applicateur, puis une planification dosimétrique était réalisée. Lors des séances ultérieures, un contrôle radiographique permettait d'apprécier la distance entre ce fiduciel et l'applicateur, et de valider le traitement en s'affranchissant de la réalisation d'une nouvelle dosimétrie. Nous avons analysé le contrôle local (vaginal), la survie globale, la survie sans récurrence, ainsi que les toxicités aiguës et tardives. Le contrôle local a été évalué en tenant compte de l'incidence cumulée des récurrences locales estimée par la méthode des risques compétitifs. Les analyses de survie ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Nous avons inclus 250 patientes, parmi lesquelles 208 étaient considérées à risque intermédiaire haut de récurrence en post-opératoire. Après un suivi médian de 56 mois, l'incidence cumulée de récurrence locale était de 4,8% à 3 ans (IC95% : 2,8-8,3) et 7,8% à 5 ans (IC95% ; 4,8-12,6). La survie globale à 5 ans était de 86,2% (IC 95% : 80,6-90,3) et la survie sans récurrence à 5 ans de 77,5% (IC95% : 71,1-82,7). Des toxicités aiguës sont survenues chez 20 patientes (8%), parmi lesquelles 2 patientes ont présenté des toxicités de grade ≥ 3 . Une seule patiente (0,4%) a présenté une toxicité tardive de grade ≥ 3 .

Conclusion : Nos résultats retrouvent un taux de récurrence local supérieur de 3 à 4% par rapport à celui retrouvé dans la littérature, expliqué en grande partie par la sélection différente de nos patientes. L'estimation de la survie globale est en revanche similaire aux données publiées, ce qui évoque l'efficacité des traitements de rattrapage et le faible impact des récurrences locales sur la survie. L'intégration de données moléculaires aux facteurs de risque cliniques et pathologiques actuels devrait permettre une sélection plus précise des patientes qui tireront bénéfice des traitements adjuvants.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric LARTIGAU

Assesseurs : Professeur Pierre COLLINET, Docteur David PASQUIER

Directrice de thèse : Docteur Florence LE TINIER

