



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2013

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de spécialités médicales

par

Jean-Christophe FAIVRE

le 21 octobre 2013

**Impact des facteurs cliniques et dosimétriques sur le contrôle local de la
curiethérapie utéro-vaginale intra-cavitaire à bas débit de dose pulsée dans les
cancers du col de l'utérus.**

-

Cohorte de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Examineurs de la thèse :

M. Didier PEIFFERT

Professeur

Président

M. François GUILLEMIN

Professeur

Juge

M. Pierre OLIVIER

Professeur

Juge

Mme. Claire CHARRA-BRUNAUD

Docteure

Directrice

2013

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de spécialités médicales

par

Jean-Christophe FAIVRE

le 21 octobre 2013

**Impact des facteurs cliniques et dosimétriques sur le contrôle local de la
curiethérapie utéro-vaginale intra-cavitaire à bas débit de dose pulsée dans les
cancers du col de l'utérus.**

-

Cohorte de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Examineurs de la thèse :

M. Didier PEIFFERT

Professeur

Président

M. François GUILLEMIN

Professeur

Juge

M. Pierre OLIVIER

Professeur

Juge

Mme. Claire CHARRA-BRUNAUD

Docteure

Directrice

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre

PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelynne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-

BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-

**OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé
MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline
HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>	Professeur Brian BURCHELL (2007) <i>Université de Dundee (Royaume-Uni)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>	Professeur Yunfeng ZHOU (2009) <i>Université de Wuhan (CHINE)</i>
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>	Professeur David ALPERS (2011) <i>Université de Washington (U.S.A)</i>
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i> <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	Professeur Daniel G. BICHET (2001) <i>Université de Montréal (Canada)</i>	Professeur Martin EXNER (2012) <i>Université de Bonn (ALLEMAGNE)</i>
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>	Professeur Marc LEVENSTON (2005) <i>Institute of Technology, Atlanta (USA)</i>	

Avant propos

Ars longa, vita brevis, occasio praeceps, experimentum periculosum, iudicium difficile.

L'Art est long, la vie est courte, l'occasion précipitée, l'expérience incertaine, la décision difficile.

Hippocrate

Les dédicaces

A Monsieur le Président du Jury

A Monsieur le Professeur Didier Peiffert

Professeur de Cancérologie - Radiothérapie

Vous m'avez accueilli avec bienveillance dans votre service il y a 5 ans.

Vous n'avez cessé de nous rappeler que la radiothérapie était avant toutes choses une spécialité clinique par essence et que les possibilités techniques fabuleuses dont nous disposons aujourd'hui ne sont qu'un moyen, et non une finalité, pour nos patients.

J'ai apprécié votre sens clinique, vos connaissances et vos compétences diverses et variées dépassant largement le simple champ de la cancérologie. Vous n'avez eu de cesse de les transmettre à chaque fois que l'occasion se présentait.

Chose rare, vous avez su laisser à chacun une part de liberté permettant l'épanouissement des compétences et des aspirations de chacun.

Vous ne vous êtes jamais départis de vos qualités humaines et de votre ouverture d'esprit permettant un dialogue constant et constructif même avec les sujets les plus ardu.

Votre jugement critique, vos conseils et votre soutien n'ont jamais fait défaut à chaque fois qu'ils ont été nécessaires. Vous avez su vous rendre disponible et très réactif malgré la lourdeur des tâches et les difficultés qui incombent à vos fonctions.

Une page se tourne maintenant. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez en me confiant à la rentrée les fonctions de Chef de Clinique des Universités – Assistants des Hôpitaux dans votre département universitaire de radiothérapie – curiethérapie et vous témoigne ici toute ma gratitude.

Votre savoir-faire, votre savoir-être et votre faire-savoir vous valent mon admiration et mes plus vifs respects.

A Madame et Messieurs les Juges

A Monsieur le Professeur François Guillemin,

Professeur de Cancérologie

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Au clinicien et à l'enseignant, à votre rigueur et votre regard bienveillant tourné vers l'avenir.

A Monsieur le Professeur Pierre Olivier,

Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire

A votre enthousiasme pour la recherche clinique et votre attachement à la pluridisciplinarité des prises en charge de nos patients

A Madame la Docteure Claire Charra-Brunaud.

Docteure en Oncologie Radiothérapie

Vous n'avez pas ménagé votre peine pour me transmettre votre Art : sens clinique, rigueur et organisation sans accroc pourrait le résumer. Vos qualités humaines et votre sens de l'équilibre entre vie professionnelle et personnelle font de vous un modèle pour les jeunes générations.

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir proposé et encadré avec bienveillance, dynamisme et disponibilité pour cette thèse d'exercice de médecine.

A nos enseignants, passionnés et souvent passionnants,

A notre Doyen Monsieur le Professeur Henry Coudane,

A nos Maîtres d'Internat,

A nos Aînés qui ont contribué à notre formation,

Pr. Didier Peiffert
Dr. Véronique Beckendorf
Dr. Claire Charra-Brunaud
Dr. Valérie Bernier-Chastagner
Dr. Pierre Graff
Dr. Laëtitia Tournier-Rangeard
Dr. Hinda Mecerem
Dr. Labib El Hajj
Dr. Christian Marchal
Dr. Mihaï Levitchi
Dr. Hélène Taste-George
Dr. Marie-Virginie Moreau
Dr. Anne-Sophie Baumann
Dr. Guillaume Vogin,
Dr. Sophie Renard Oldrini
Dr. Cédrik Lafond

Pr. Eric Lartigau
Pr. Philippe Nickers
Dr. Bernard Coche-Dequéant
Dr. Abel Cordoba
Dr. Claire Dewas
Dr. Louis Gras
Dr. Florence Le Tinier
Dr. Xavier Liem
Dr. Xavier Mirabel
Dr. David Pasquier
Dr. Luis Schiappacasse

Dr. Marie-Josée Ennen-Simard
Dr. Mohamed Yacoubi

Dr. Emanuel Desandes

Dr. Bruno Boyer
Dr. Philippe Henrot
Dr. Andréa Moiseï
Dr. Philippe Troufléau
Dr. Guillaume Oldrini

Pr. Thierry Conroy
Dr. Lionnel Geoffrois
Dr. Mathilde Deblock
Dr. Céline Gavaille
Dr. Marie-Christine Kaminsky
Dr. Maria Rios
Dr. Lynn Rob
Dr. Lionel Uwer
Dr. Béatrice Weber

Pr. Ivan Krakowski
Dr. Nathalie Créteineau
Dr. Aline Henry
Dr. Hubert Rousselot
Dr. Sophie Toussaint

Pr. Francis Guillemin
Dr. Nelly Agrinier
Dr. Cédric Baumann
Dr. C.Latarche
Dr. Phi Linh N'Guyen
Dr. Nathalie Thilly

Dr. Catherine Henneton
Dr. Sybille Bevilacqua

A nos physiciens médicaux, pour leur disponibilité et leur pédagogie

Dr. Isabelle Buchheit
Dr. Vincent Marchesi
Dr. Fleur Saulnier-Kubs
Dr. Sandrine Huger

Dr. Karine Hervelin
Dr. Laëtitia Imbert
M. Nicolas Villani
M. Florent Courrech

A Mesdames et Messieurs les professeurs, docteurs, internes, étudiants, physiciens médicaux et équipes soignantes

Au **Professeure Christiane Mougin** pour m'avoir fait découvrir la carcinogenèse viro-induite par l'*human papillomavirus* (HPV) dans votre laboratoire. La boucle est enfin bouclée avec la soutenance de ma thèse d'exercice portant sur les cancers du col de l'utérus.

Aux **Professeurs Xavier Pivot et Jean-François Bosset et leurs équipes** pour m'avoir fait découvrir toute la richesse de la cancérologie clinique presque par hasard.

Aux **oncologues radiothérapeutes, physiciens médicaux, manipulateurs, infirmiers, aides soignants, dosimétristes, aides physiques et secrétaires des départements de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine, du Centre Oscar Lambret et du service de radiothérapie du CHR de Thionville.** A votre accueil, votre disponibilité, vos compétences, vos qualités humaines, votre bonne humeur et surtout vos enseignements de qualité.

Aux **oncologues médicaux, infirmiers et aide soignants du département d'Oncologie médicale de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.** J'ai une pensée émue pour ces moments inoubliables lors de mon premier semestre d'Internat avec toute l'équipe du service qui s'appelait encore le « 2^{ème} Gauche » lors de mes premiers pas à Nancy, au compagnonnage d'exception de la Docteure Mathilde Deblock et aux enseignements de qualité du Professeur Thierry Conroy et du Docteur Lionnel Geoffrois.

Aux **médecins, infirmiers, aides soignants et secrétaires du service interdisciplinaire de soins de supports pour le patient en oncologie (SISSPO) de l'Institut de Cancérologie de Lorraine** qui nous rappellent chaque jour que les soins de supports ne sont pas un luxe mais un devoir permanent envers nos patients. Au Professeur Ivan Krakowski pour son indéfectible optimisme en l'avenir et à sa magnifique équipe. Au Docteure Sophie Toussaint-Martel pour son « prendre soin ».

Aux **radiologues, manipulateurs, aide soignants et secrétaires du service d'imagerie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine** pour ces quelques mois passés à vos côtés à apprendre l'imagerie des cancers.

Aux **médecins, ingénieurs, chefs de projet, techniciens d'études cliniques et secrétaires du service d'Epidémiologie et d'Evaluations cliniques du CHU de Nancy** pour ce semestre hors des sentiers battus. Au Professeur Francis Guillemin pour sa rigueur et aux Docteurs Nathalie Thilly, Cédric Baumann et Nelly Agrinier pour leur pédagogie sans faille.

Au **Docteur Emanuel Desandes**, pour sa collaboration méthodologique et bio-statistiques - efficace et réactive - au cours de mon internat et pour cette thèse d'exercice de médecine. Veuillez accepter mes remerciements les plus chaleureux.

Aux **internes d'oncologie radiothérapie, d'oncologie médicale, de chirurgie oncologique, de spécialité d'organe impliqués en cancérologie, de médecine de la douleur et de soins de supports, de radiologie et de santé publique** pour ces bons moments passés en stage lors de ces cinq années d'internat à apprendre notre Art médical.

A **François, Muriel et leur petite fille**. Nos chemins se séparent. Je vous souhaite une belle réussite tant personnelle que professionnelle dans cette nouvelle aventure lyonnaise.

A **toutes les futures générations d'étudiants** qui feront le choix de l'oncologie radiothérapie et plus largement celui de la cancérologie. Discipline transversale par nature, la radiothérapie est riche en contacts humains et lieux de vie, à l'opposé de l'image déprimante que le grand public et certains médecins peuvent lui accorder. A la croisée des chemins entre médecine, technicité et humanisme, n'ayez pas peur de pousser les portes des services de cancérologie, vous ne serez pas déçus.

A **mes collègues de la SFjRO**, à ces bons moments – réflexifs et constructifs - passés à développer la formation des jeunes oncologues radiothérapeutes.

Aux **compagnons d'armes de l'ISNIH et de l'APIHNS**, aux milliers de kilomètres parcourus, aux heures passées jusque tard dans la nuit, à cette belle aventure : je remercie l'ensemble des bureaux successifs qui m'ont accompagné tout au long de mes mandats et sans qui cette aventure aurait été tout simplement impossible. Chacun à sa mesure, avec ses qualités et ses défauts, à su faire vivre nos idées. Ils ont été pour moi très enrichissants que ce soit sur les plans professionnel ou personnel. J'ai apprécié travailler avec l'ensemble d'entre vous sur les desseins qui nous animent et défendre les convictions qui nous fédèrent.

A mes prédécesseurs et successeurs à ces fonctions, à leurs bureaux.

Aux internes en médecine de Lorraine et de France dont j'ai eu le plaisir et la lourde charge de représenter.

A ma Famille

A mes Parents Claude et Paulette, pour leur soutien indéfectible.

A mon Frère Matthieu.

A mes Oncles Emile et Octave, qui m'ont transmis les valeurs du travail, de l'effort, de la persévérance et le goût des choses simples.

A Maud, à ces sept années à tes côtés.

A Barbara.

Aux ami(e)s

A mes ami(e)s d'ici et d'ailleurs, Lucie, Marie, Emilie, Aurélie, Nicolas, Mikaël, Cyril, Andres, François, Shaghayegh, Arthur, Godelieve, Charlotte, Frédéric, Marie, Marjorie, Gaëlle, Cédric, Yohann, Emanuel...

Aux mes co-locataires lilloises, Charlotte et Hélène.

A mes collègues nancéens, thionvillois, lillois, bisontins et au delà.

Aux personnes ayant contribué à cette thèse

A Monsieur Emanuel Desandes

A Madame Joëlle Schaeffer

A Monsieur Mikaël Agopiantz

A Mademoiselle Hélène Hérin

In memoriam

Au Docteur Pierre-Olivier Denué et à l'Interne des Hôpitaux Benjamin Ramus qui nous ont quitté trop tôt en exerçant leur Art ; Aux pilotes de l'avion, Barthélemy Maresma et Fabien Parot.

Au Professeur Georges-Alexis Mantion et au Docteur Bruno Gaudeau pour leurs attitudes exemplaires dans ces moments difficiles.

«Ce qu'il est le plus impossible d'arracher au coeur des hommes, c'est la puissance des souvenirs. Les formes varieront, mais la mémoire restera.»

Mirabeau.

A nos patient(e)s passé(e)s, présent(e)s et à venir

« Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas, c'est parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles »

Sénèque, 4 siècles avant JC, sans jeux de mots...

SERMENT d'HIPPOCRATE

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être

fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

Liste des professeurs	5
Avant propos	13
Dédicaces	15
Serment	39
Tables des matières	41
Thèse-article	43
Permis d'imprimer	89
Résumé	90

Développement du sujet

Cette thèse d'exercice de médecine est présentée au format d'une thèse-article.

-

Auteurs et affiliations

Jean-Christophe Faivre

Emanuel Desandes

Didier Peiffert

Claire Charra-Brunaud

Coordonnées de l'auteur correspondant

Jean-Christophe FAIVRE

Institut de Cancérologie de Lorraine – CLCC - Unicancer

Département Universitaire de Radiothérapie – Curiethérapie

6 avenue de Bourgogne – CS 30 519

54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex

France

jeanchristophe.faivre@gmail.com

06 32 09 35 23

Titre

Impact des facteurs cliniques et dosimétriques sur le contrôle local de la curiethérapie utéro-vaginale intra-cavitaire à bas débit de dose pulsée dans les cancers du col de l'utérus : cohorte de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Mots clefs

cancer du col de l'utérus, curiethérapie à débit de dose pulsé, curiethérapie guidée par l'image, organe à risque, effets secondaires, survie, contrôle local.

Title

Impact of dosimetric and clinical parameters on side effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate utero-vaginal intracavitary brachytherapy : a french unicentric cohorte

Key words

cervical cancer, pulse-dose-rate brachytherapy, image-guided brachytherapy, organs at risk, side effects, survival, local

Résumé

Introduction : l'objectif est d'évaluer l'existence d'une association entre les paramètres cliniques et thérapeutiques sur la survie sans événement local des patientes pris en charge par curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale 3D à débit de dose pulsée (PDR) dans la cohorte de l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 2005 et 2011 pour un cancer du col de l'utérus. Les résultats en terme de tolérance à long terme seront décrits.

Méthodes : les patientes étaient atteintes de carcinome épidermoïdes (78 %), en bon état général (OMS 1 et 2) (83 %) majoritairement de stades FIGO IB2 à II (81 %). Soixante dix neuf pourcents des patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe. Trente sept pourcents des patientes ont bénéficié d'une chirurgie après l'irradiation. Les données ont été recueillies de manière prospective.

Résultats : Le suivi médian des 162 patientes était de 27 mois. La curiethérapie intracavitaire utéro-vaginale à débit pulsée était réalisée avec une dose médiane au point A EQD2 de 65,3 Gy _{α/β 10}, une D90 du CTV HR et une D90 du CTV RI à 25,9 _{α/β 10} et 62,9 Gy _{α/β 10} respectivement. Les D_{2cc} et D_{0,1cc} étaient de 65,8 (+/- 6,4) et 77,7 (+/- 29,9) Gy _{α/β 3} au niveau vésical et de ,8 (+/- 5,3) et 58,0 (+/- 8,4) Gy _{α/β 3} au niveau rectal. Les survies globale, spécifique et sans événement local à 24 mois étaient de 81,2 % (IC 95 % 73,5 ; 86,8), 83,7 % (IC 95 % 76,2 ; 89,0) et 88,1 % (IC 95 % 81,1 ; 92,6) respectivement. La survie sans événement local était corrélée au stade FIGO et à la réalisation d'une chirurgie post-irradiation ainsi qu'une dose au point A EQD2 supérieure à 68 Gy _{α/β 3}. On note 3 effets secondaires à 24 mois de grade 3 : une sténose colique, une sténose grêlique, une sténose urétérale et une fistule vésicale de grade 4.

Conclusion : la curiethérapie utéro-vaginale à bas débit de dose pulsée est sûre et efficace. Les résultats de notre cohorte sont comparables aux données publiées.

Abstract

Background and purpose : To assess the association between dosimetric and clinical parameters on local control and to describe side effects in cervical cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate utero-vaginal intracavitary brachytherapy in a unicentric cohort study.

Patients et methods : a total of 162 patients received radio-chemotherapy plus 3D brachytherapy. 79 % received concomitant chemotherapy. 37 % of them underwent surgery after brachytherapy procedure. 78 % patients had squamous cell carcinoma with 81 % of FIGO IB2 to II. Data were assessed using prospective method.

Results : the median follow-up of 162 patients was 27 months. Median dose to Point A EQD2 was 65,3 Gy α/β_{10} with D90 of CTV HR and D100 of CTV IR to 25,9 α/β_{10} and 62,9 Gy α/β_{10} respectively. Vesical D_{2cc} and D_{0,1cc} were 65,8 (+/- 6,4) and 77,7 (+/- 29,9) Gy α/β_3 and rectal D_{2cc} and D_{0,1cc} were 53,8 (+/- 5,3) et 58,0 (+/- 8,4) Gy α/β_3 . At 24 months, global, specific and relapse-free local event survivals were 81,2 % (95 % CI 73,5 ; 86,8), 83,7 % (95 % CI 76,2 ; 89,0) et 88,1 % (95 % CI 81,1 ; 92,6) respectively. Relapse-free local event survival was related with FIGO, surgery and point A dose EQD2. At 24 months, three patients had grade 3 toxicity : one colic stenosis, one grelic stenosis, one ureteral stenosis and grade 4 vesical fistula . They had none grade 4 toxicity.

Conclusion : Pulse dose rate utero-vaginal brachytherapy was safe. Our results are similar to published data.

Introduction

Synthèse des connaissances sur le sujet

La stratégie thérapeutique et en particulier les volumes d'irradiation sont adaptés aux résultats des investigations pré-thérapeutiques et notamment du caractère limité ou étendu de la tumeur. Dans les cancers du col de l'utérus localement avancés (à partir du stade IB2), le standard thérapeutique repose sur une radio-chimiothérapie concomitante comportant une irradiation externe pelvienne et/ou lombo-aortique, généralement effectuée à la dose de 45 Gy, associée à une chimiothérapie hebdomadaire par cisplatine à la dose de 40 mg/m². Cette irradiation est complétée par une curiethérapie utérovaginale de 15 Gy, délivrée dans un volume intégrant l'extension tumorale initiale.

La curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale joue un rôle majeur dans la prise en charge curative des cancers du col de l'utérus localisés ou localement avancés (1). Dans une publication récente à partir des données de la base de données SEER portant sur plus de 7 000 patientes, Han et al ont montré que la réalisation de la curiethérapie était associée à une différence de survie spécifique à 4 ans de 12,8 % (64.3% vs 51.5%, P<.001) et d'une amélioration de la survie globale de 12 % (58.2% vs 46.2%, P<.001). Sa réalisation était associée de manière indépendante à une meilleure survie spécifique à 4 ans ([HR], 0.64 ; [IC à 95 %], 0.57-0.71)) et une meilleure survie globale ([HR] 0.66; [IC à 95 %], 0.60- 0.74) (2).

La curiethérapie permet de délivrer une forte dose d'irradiation au volume cible tumoral tout en épargnant les organes à risque adjacents. En France, la curiethérapie à bas débit pulsé (PDR, Pulsed Dose Rate brachytherapy) est actuellement en train de supplanter le traitement classique par curiethérapie à bas débit de dose largement utilisée jusqu'à maintenant. A l'opposé, le haut débit de dose supplante le bas débit de dose dans les autres pays. Le PDR a le double avantage d'associer les bénéfices radiobiologiques (effet létal direct de type alpha, blocage du cycle cellulaire à la phase G2 et inhibition de la prolifération) de la curiethérapie à bas débit de dose et la possibilité d'optimiser la distribution de dose en variant le temps et la position de la source radioactive. Par ailleurs elle permet une radioprotection optimale du personnel et une meilleure planification de la durée d'hospitalisation. Le PDR permet de réaliser des fractions appelées pulses ; la dose délivrée par pulses, la dose totale physique délivrée, le temps total de traitement, le nombre de pulses, l'intervalle entre les pulses et le temps total de traitement peuvent être modulés (3).

Nature et importance du problème étudié

Les données actuelles de la littérature sont encore limitées bien que la curiethérapie à bas débit de dose pulsée se développe dans le monde (4–11). Plusieurs études ont montré qu'une dosimétrie en 3 dimensions améliore la couverture des volumes cibles et permet de diminuer la dose aux organes à risques et donc de mieux les

protéger (11–14). Les recommandations européennes ont été publiées par le GYN GEC ESTRO pour la curiethérapie des cancers du col de l'utérus (1) et complète le rapport de l'ICRU 38 pour la réalisation de la curiethérapie du col de l'utérus. La validation du plan de traitement de curiethérapie repose sur l'analyse des histogrammes doses – volumes (HDV). Les D_{2cc} , D_{1cc} et $D_{0,1cc}$ aux organes à risque sont définis comme la dose minimale reçue dans la zone la plus exposée respectivement à 2, 1 et 0,1 cc des organes à risques. Les effets secondaires tardifs gastro-intestinaux et urinaires de la curiethérapie sont une problématique récurrente dans le suivi à moyen et long terme des patientes prises en charge par curiethérapie pour un cancer du col de l'utérus. Les autres effets secondaires sont peu étudiés dans la littérature. Ils sont donc à juste titre un sujet de recherche important aujourd'hui (10,11,15–23). L'optimisation des soins oncologiques de supports suppose au préalable ou en parallèle d'essayer de diminuer la fréquence d'apparition d'effets secondaires aux cours des traitements oncologiques spécifiques telle que la curiethérapie.

Lacunes et interrogations justifiant l'étude :

La dose au rectum et à la vessie est un facteur prédictif des effets secondaires tardifs gastro-intestinaux et urinaires dans les cancers du col de l'utérus traités par curiethérapie à bas débit de dose pulsé. Cependant, la quantification de la dose délivrée aux organes à risque est encore difficile à quantifier avec précision (15–17,24). Historiquement, la dosimétrie 2D sans optimisation de la dose était réalisée à partir de radiographies orthogonales selon les recommandations du rapport ICRU 38 en évaluant la dose D_{ICRU} aux points rectal et vésical.

Deux études ont montré une corrélation entre les D_{2cc} , D_{1cc} et $D_{0,1cc}$ rectal et rectosigmoïdienne et la D_{ICRU} rectale avec les effets secondaires tardifs rectosigmoïdiens confirmés par rectosigmoïdoscopie (23,25). Trois études ont évalué l'utilisation de l'optimisation de la distribution de doses par imagerie 3D et mettent en évidence une diminution des toxicités (7,26,27). Il y a cependant peu de données permettant de faire la corrélation entre les HDV et les effets secondaires tardifs de manière spécifique. Georg et coll ont mis en évidence une bonne valeur prédictive des HDV avec les effets secondaires tardifs vésicaux et rectaux (25) Fidarova et coll n'ont quant à eux pas réussi à mettre en évidence de relation entre D_{2cc} vaginale et effets secondaires tardifs vaginaux (10,28). Une meilleure évaluation des doses reçues par les organes à risque devrait permettre de mieux comprendre les facteurs prédictifs de survenue des effets secondaires des cancers du col de l'utérus irradiés par curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale à bas débit de dose pulsé.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude de cohorte est de déterminer si il existe une relation entre le contrôle tumoral local et les paramètres clinico-dosimétriques des patientes prises en charge par curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale à bas débit de dose pulsé pour un cancer du col de l'utérus de stades localisés.

L'objectif secondaire est de décrire les effets secondaires tardifs, notamment gastro-intestinaux et urinaires, dans cette même cohorte.

Méthodes

Participants :

Populations source, période et lieu : les patientes incluses dans notre cohorte étaient toutes prise en charge dans l'unité de curiethérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine à Vandoeuvre-lès-Nancy en France du mois de janvier 2005 au mois de juillet 2011. La radiothérapie externe était réalisée dans l'unité de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine ou dans un autre service de radiothérapie de la région Lorraine. La chirurgie était réalisée dans le service de chirurgie carcinologique de l'Institut de Cancérologie de Lorraine ou un établissement agréé en chirurgie carcinologique gynécologique lorrain. Les patientes de notre cohorte ont initialement été incluses pour partie dans le protocole de recherche clinique financé par le programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) de l'année 2004 sous l'égide du Ministère de la Santé « utilisation de la curiethérapie pulsée gynécologique (PDR) avec optimisation de la répartition de la dose et dosimétrie tridimensionnelle : études clinique, physique et médico-économique »(10,11,29).

Critères d'inclusion et de non inclusion : les patientes incluses dans notre cohorte étaient atteintes d'un cancer primitif du col de l'utérus de stades IB1, II, III et IVA de la classification de la FIGO 2009 quel qu'en soit le type histologique retrouvé à l'examen anatomopathologique. La prise en charge thérapeutique devait être d'intention curative par curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale. Elle était réalisée après une radiothérapie externe pelvienne éventuellement associée à une chimiothérapie concomitante. La séquence thérapeutique pouvait comporter ou non une chirurgie carcinologique avec colpo-hystérectomie totale et curage ganglionnaire pelvien voire lombo-aortique. Les patientes devaient être âgées de plus de 18 ans ; être en bon état général avec OMS inférieur ou égal à 2 ; avoir une espérance de vie estimée supérieure à 6 mois et être compliantes au traitement et au suivi. Les patientes devaient avoir bénéficié d'un examen gynécologique avec biopsies sous anesthésie générale avec cystoscopie et éventuellement rectoscopie ; d'une IRM pelvienne lombo-aortique pour l'ensemble des patientes et d'un PET-scanner à partir du stade IB2 (optionnelle pour le stade IB1) (30,31).

Les critères de non inclusion étaient les suivants : les cancers primitifs du corps de l'utérus ; les cancers du col de l'utérus autres que les stades IVB de la classification de la FIGO 2009 ; les antécédents de chirurgie pelvienne quel qu'en soit le type, notamment les antécédents d'hystérectomie totale ou subtotale quelque en soit la cause ; les antécédents de néoplasie pelvienne ; les contre indications à la réalisation de l'IRM ; l'impossibilité de supporter une curiethérapie à bas débit de dose pulsée et les patientes enceintes ou susceptibles de l'être (absence de contraception).

Modalités de sélection des patientes

Notre étude correspondait à une étude de cohorte prospective.

Description des interventions

- Radiothérapie externe

Le scanner de simulation de radiothérapie externe était réalisé en position de traitement en décubitus dorsal avec les mains sur la poitrine. Un cale tête, des cales pieds et un repose genoux amélioraient la reproductibilité de la position de traitement. Une injection de produit de contraste iodé intraveineuse était réalisée en l'absence de contre indication avec du *Iodixanol* 270 mg d'iode par millilitre (Visipaque, GE Healthcare SA) à la posologie de 2 centimètres cubes par kilogramme à un débit de 2 centimètres cubes par seconde avec un injecteur automatique. L'acquisition scannographique était réalisée 60 secondes après l'injection de produit de contraste iodé. Des coupes jointives de 3 millimètres étaient réalisées des vertèbres L4-L5 à la vulve et jusqu'aux vertèbres T12 – L1 en cas d'irradiation des ganglions lombo-aortiques. L'acquisition était réalisée « vessie non vide » pour éloigner les anses grêles de l'utérus et diminuer le volume de vessie irradié. Elle était recommencée en cas de distension rectale importante.

Les volumes-cibles délinéés sont définis dans le tableau 1. Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV) correspond au volume tumoral macroscopique clinique et paraclinique ; non visible sur le scanner et non délinéé sauf en cas de réalisation d'une résonance magnétique pelvienne. Le volume cible anatomo-clinique (Clinical Target Volume, CTV) correspond aux extensions infra-cliniques non visibles sur les examens complémentaires. Il est divisé en CTV Tumoral englobant le GTV, l'utérus, les paramètres et les deux tiers supérieur du vagin si la tumeur n'envahissait pas plus du tiers supérieur du vagin ; la totalité du vagin était délinéée si la tumeur envahissait plus de la moitié du vagin (32). Le CTV Nodal englobe en l'absence d'atteinte ganglionnaire, les ganglions iliaques externes, iliaques internes, la partie basse des ganglions iliaques primitifs, obturateurs et sacrés (33). En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne, la partie haute des ganglions primitifs et éventuellement les ganglions lombo-aortiques étaient ajoutés en fonction de l'importance de l'atteinte ganglionnaire pelvienne et si l'état général de la patiente le permettait. L'irradiation ganglionnaire lombo-aortique était réalisée de manière systématique en cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique. Le volume cible planifié (Planning Target Volume, PTV) correspond au CTV auquel on adjoint une marge de sécurité pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement et les mouvements du patient et des organes. Le PTV correspond à une expansion automatique du CTV avec une marge concentrique de un centimètre dans toutes les directions dans notre institution. Les organes à risque - vessie, rectum, sigmoïde, intestin grêle - étaient contourés. La moelle osseuse pelvienne et les têtes fémorales étaient contourées en cas de RCMI (32). L'imagerie IRM et PET-scanner aidaient à la délinéation des volumes-cibles.

La dose totale délivrée au point ICRU était de 45 Gy en 25 fractions avec un fractionnement classique de 1,8 Gy par fraction 5 jours consécutifs par semaine sur le volume utérin et ganglionnaire pelvien pour un étalement de 5 semaines. Quand une irradiation ganglionnaire lombo-aortique était associée, un complément d'irradiation de 5 à 15 Gy était délivré en cas d'atteinte ganglionnaire à l'imagerie par tomodensitométrie, résonance magnétique ou PET-scanner au 18FGD. Le PTV

devait recevoir entre 95 % et 107 % de la dose prescrite au CTV avec $D_{min} > 45$ Gy et $D_{max} < 46,5$ Gy. Les contraintes de doses au OAR étaient les suivantes : vessie $D_{max} < 46$ Gy et $V75 < 42$ Gy ; rectum $D_{max} < 46$ Gy et $V75 < 40$ Gy ; intestin grêle $D_{max} < 45$ Gy, $V50 < 20$ Gy et $V5 < 35$ Gy. L'étalement entre le début de la radiothérapie externe et la fin de la curiethérapie devait être inférieur à 56 jours.

Les patientes étaient irradiées par radiothérapie externe conformationnelle 3D avec une balistique dite « en boîte » à 4 faisceaux orthogonaux : 2 faisceaux antéro-postérieurs et 2 faisceaux latéraux avec des photons de haute énergie de 10 à 25 MV ou par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité avec des photons de 25 MV. Des accélérateurs linéaires de type Clinac 2100C pour la RT3D et de type Clinac 23EX de Varian Medical System[®] équipé collimateur multilames Millenium 120 lames et d'un imageur portal à silicone amorphe pour la RCMI.

- Chimiothérapie

Une chimiothérapie intraveineuse concomitante pouvait être associée par cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m^2 à J1 puis toutes les semaines de la radiothérapie (34) Un schéma par cisplatine 50 mg/m^2 et 5-Fluoro-Uracile $750 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ de J1 à J5 en perfusion continue avec un deuxième cycle à J22 était possible (35). Il n'y avait jamais de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

- Curiethérapie

Un examen clinique sous anesthésie générale était réalisé avant la curiethérapie pour déterminer avec précision la topographie et l'extension du cancer du col de l'utérus. Une sonde urinaire à demeure était mise en place pour repérer le col vésical après injection de produit de contraste iodé.

L'applicateur de curiethérapie utilisé correspondait à un moule vaginal personnalisé selon Chassagne et Pierquin ; il était appliqué avec les sondes vaginales en regard du col utérin après dilatation de l'endocol et insertion de la sonde utérine. Un contrôle de la position de la sonde utérine était réalisé en per opératoire avec une échographie pelvienne par voie pariétale abdominale. L'application de curiethérapie devait être réalisée 1 à 2 semaines après la fin de la radiothérapie externe.

Le scanner et/ou l'IRM de simulation de curiethérapie étaient réalisés après la mise en place de l'applicateur de curiethérapie et l'insertion de guides fictifs visibles sur l'imagerie permettant la visualisation du cathéter utérin et des cathéters vaginaux. L'IRM de simulation de curiethérapie était réalisée de manière optionnelle ; dans ce cas, les volumes-cibles étaient délinéés sur l'IRM de simulation. La patiente était installée en décubitus dorsal avec un matelas de contention et un cale tête. Des coupes jointives de 3 millimètres étaient réalisées du promontoire à la vulve. Une injection de produit de contraste intravésicale était réalisée lors de la simulation. Il n'y avait pas d'injection de produit de contraste iodé intraveineux.

Les coupes d'acquisition scanner et IRM étaient importées dans le système de planification de traitement Oncentra (TPS Treatment Planning System). Les cathéters utérin et vaginaux étaient reconstruits par « digitalisation » sur chaque coupe du scanner ou de l'IRM de simulation quand elle était réalisée.

La délimitation des volumes cibles était réalisée selon les recommandations du GYN-GEC ESTRO (1). Les volumes-cibles anatomo-cliniques à haut risque (CTV-HR) et à risque intermédiaire (CTV-RI) étaient délimités sur les coupes scanner ou en séquence pondérée T2 de l'IRM de simulation. Le volume cible macroscopique (GTV) n'était pas délimité si il n'était pas visible. Les organes à risque - vessie, rectum et sigmoïde - étaient délimités. Le point vésical était défini sur les coupes TDM ou IRM conformément au rapport ICRU 38 (36). Le point de référence se situe sur la ligne joignant le centre du ballonnet de la sonde vésical à sa partie postérieure sur les clichés latéraux et au centre du ballonnet sur le cliché antéro-postérieur. Ce point était facilement identifiable sur l'imagerie d'acquisition scanner ou IRM. Le point rectal est situé au milieu de la projection des deux sources vaginales à 5 mm en arrière de la paroi vaginale postérieure.

Pour les patientes ayant reçu une radiothérapie externe pelvienne voire lombo-aortique à 45 Gy, une dose additionnelle de 15 Gy est recommandée par curiethérapie utéro-vaginale sur le CTV à risque intermédiaire(1). Cette dose de prescription correspondait historiquement au volume de référence recevant 60 Gy conformément au rapport de l'ICRU 38.

La longueur des sources radioactives actives vaginales et utérines était alors déterminée. La première étape de la dosimétrie correspondait à la prescription au point A (37). La dose totale prescrite essayait de se conformer aux recommandations du GYN GEC-ESTRO avec 60 Gy α/β_{10} équivalent biologique (EQD2) sur le CTV à risque intermédiaire et de 85 Gy α/β_{10} équivalent biologique (EQD2) sur le CTV à haut risque (1). Les contraintes de doses aux OAR étaient les suivantes : vessie D2cc ≤ 90 Gy $\alpha/\beta=3$; rectum D2cc ≤ 75 Gy $\alpha/\beta=3$; sigmoïde D2cc ≤ 75 Gy $\alpha/\beta=3$ (1).

La seconde étape consistait en une optimisation de la dosimétrie pour homogénéiser la répartition de dose aux volumes-cibles et minimiser les doses délivrées aux organes à risques. L'optimisation était réalisée de manière manuelle ou graphique en modifiant le temps d'arrêt et/ou des positions de la source (38). La dose totale de curiethérapie était prescrite en débit de dose. En cas de débit de dose de la D_{2cc} d'un organe à risque supérieur à 0,6 Gy par heure, le débit de dose était diminué en augmentant le nombre de pulses de curiethérapie (1). Après validation du plan de traitement de curiethérapie optimisé par le curiethérapeute et le physicien médical, la curiethérapie en bas débit pulsé était débutée à raison d'un pulse par heure.

La curiethérapie était délivrée par un projecteur de source Microselectron vs3 de Nucletron permettant l'optimisation de la distribution de la dose en variant le temps d'arrêt et les positions de la source d'Iridium 192.

- Chirurgie

La chirurgie carcinologique était réalisée après la radiothérapie plus ou moins associée à la chimiothérapie et la curiethérapie utéro-vaginale en l'absence d'extension au delà du tiers supérieur du vagin et d'atteinte distale des paramètres. La chirurgie carcinologique correspondait à une colpo-hystérectomie totale de type Piver III (39) associée à une annexectomie bilatérale. Un curage ganglionnaire pelvien était parfois associé à un curage ganglionnaire lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique.

Méthode de mesure des critères de jugement principal et secondaires

Le suivi consistait en un examen clinique 2 mois après la fin de la curiethérapie puis tous les 6 mois pendant 2 ans à la recherche d'une récurrence loco-régionale ou à distance, d'effets secondaires tardifs, mesure du poids et évaluation de l'indice fonctionnel OMS.

Pour les patientes qui n'avaient pas bénéficié d'une prise en charge chirurgicale une imagerie par tomodensitométrie ou par résonnance magnétique pelvienne était réalisée 12 et 24 mois après la fin de la curiethérapie à la recherche de signes de récurrences loco-régionales.

Paramètres dosimétriques : pour les organes à risque – vessie, rectum et côlon-sigmoïde – la D_{2cc} et la $D_{0,1cc}$ étaient déterminés à partir des histogrammes doses-volumes. La D_{ICRU} était également recueillie pour la vessie.

L'ensemble des doses délivrées aux volumes-cibles et aux organes à risque était converties en équivalent de dose biologique (EQD2) pour faciliter les comparaisons et normaliser la dose équivalente à 2 Gy par fraction. Le modèle linéaire quadratique était utilisé avec les paramètres suivants : $\alpha/\beta = 10$ Gy pour les volumes-cibles, $\alpha/\beta = 3$ Gy pour les organes à risque et un temps de demi-réparation des lésions sub-létales de 1,5 heure dans chaque cas.

Paramètres cliniques : la cotation des effets secondaires était réalisée selon la classification du NCI CTCAEv3 à 6, 12, 18, 24, 36, 48 et 60 mois après la fin de la curiethérapie. Les effets secondaires gastro-intestinaux - saignement digestif, colite, diarrhée, ballonnement, fistule/perforation digestive, gastrite, hémorroïde, incontinence fécale, fuite, malabsorption, nausée, proctite, occlusion/ulcère/sténose digestif, vomissement - étaient colligés pour les quatre parties du tube digestif suivantes : estomac/duodénum, intestin grêle, côlon et rectum/anus. Les effets secondaires urinaires - cystite, fistule urinaire, pollakiurie, incontinence urinaire, fuite urinaire, obstruction/sténose/compression urinaire, perforation urinaire, rétention urinaire - étaient colligés pour les trois parties suivantes des voies urinaires : vessie, urètre et uretère.

Analyses statistiques

Le critère de jugement principal était la survie sans événement locaux : la survie sans événement local était définie par la survenue d'une récurrence dans le CTV à risque intermédiaire ou à haut risque ou bien en l'absence de rémission complète (poursuite évolutive).

Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale était définie par la survenue d'un décès quelque en soit la cause et la survie spécifique définie par la survenue d'un décès lié au cancer ou à une complication du traitements du cancer.

Les effets secondaires recueillis étaient les effets secondaires gastro-intestinaux, urinaires, génitaux externes (vagin et vulve), utérins, ovariens, sexuels, vasculaires, neurologiques, osseux et des tissus de soutien de grades 2 à 4 selon la classification NCI CTCAEv3. Les patientes qui présentaient une récurrence locale, régionale ou à distance avant la survenue d'effets secondaires étaient exclues de l'analyse

statistique à la date du diagnostic de la récurrence dans le but d'éliminer un biais de confusion. Les patientes vivantes sans récurrence locale, régionale ou à distance étaient exclues de l'analyse statistique à la date de la dernière consultation de suivi. Le temps jusqu'à l'apparition d'un effet secondaire était calculé du début de la curiethérapie à la date du premier effet secondaire à partir de la date de la fin de la curiethérapie.

Les variables suivantes ont été étudiées :

- Population : âge, poids initial, OMS, tabagisme, artérite, diabète, antécédent de chirurgie pelvienne, stade FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique), statut ganglionnaire pelvien (positif versus négatif), statut ganglionnaire lombo-aortique (positif versus négatif), type histologique (carcinome épidermoïde versus adénocarcinome versus autres types histologiques), antécédent de chirurgie pelvienne (oui versus non),
- Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe (oui vs non), produit de chimiothérapie (Cisplatine hebdomadaire vs 5FU et Cisplatine / 3 semaines vs autres chimiothérapies) et le nombre de cures de chimiothérapie reçues.
- Curiethérapie : D_{ICRU} vessie, D_{2cc} vessie, $D_{0,1cc}$ vessie, D_{2cc} rectum, $D_{0,1cc}$ rectum, volumes de vessie, rectum et sigmoïde recevant 60 Gy, TRAK (Débit total de Kerma dans l'air), temps de traitement de la curiethérapie, nombre de pulses de la curiethérapie, durée des pulses, dose par pulse sur l'isodose de prescription, volume total du CTV à Haut Risque (HR), D_{90} EQD2 du CTV HR, D_{100} EQD2 du CTV HR, D_{98} EQD2 du CTV HR, V_{85} du CTV HR, volume total du CTV à Risque Intermédiaire (RI), D_{90} EQD2 du CTV RI, D_{100} EQD2 du CTV RI, D_{98} EQD2 du CTV RI, V_{60} du CTV RI, volume de l'isodose 60 Gy et la dose au point A EQD2.
- Radiothérapie externe : modalités (conformationnelle vs RCMI), type (volume « pelvis » vs « pelvis et lombo-aortique »), dose ICRU, nombre de fractions, dose maximale aux paramètres, dose N_0 pelvis, nombre de fractions N_0 pelvis, étalement N_0 pelvis, dose N_p pelvis, nombre de fractions N_p pelvis et l'étalement N_p pelvis.

Tests utilisés, méthode de calcul de la précision des estimations et de la taille de l'effet : Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne ou l'écart-type et les quartiles (premier quartile, médiane, troisième quartile), les variables qualitatives par un pourcentage. Les survies étaient calculées selon la méthode de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance à 95 %. Les analyses statistiques ont été réalisées le logiciel SAS software pour Windows Microsoft, (version 9.1, SAS Institute, Cary, NC).

Règles éthiques

Le protocole de recherche financé par le STIC 2004 avait été approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP). La base de données de suivi de la cohorte est déclarée à la CNIL.

Financements

Les patientes de notre cohorte ont été incluses pour partie dans le protocole de recherche clinique financé par le programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) de l'année 2004 sous l'égide du Ministère de la Santé « utilisation de la curiethérapie pulsée gynécologique (PDR) avec optimisation de la répartition de la dose et dosimétrie tridimensionnelle : études clinique, physique et médico-économique ».

Les analyses statistiques ont été réalisées par le Département d'informations médicale et de biostatistiques du Centre de Lutte Contre le Cancer – Unicancer - Institut de Cancérologie de Lorraine.

Résultats

Effectifs aux principales étapes de l'étude

Nous avons exclu de la cohorte 2 patientes en raison d'un traitement par curiethérapie interstitielle associé à la curiethérapie utéro-vaginale associée et 4 patientes pour des données manquantes majeures.

Taille et caractéristiques de base de la population étudiée à l'inclusion

Les caractéristiques de base de la population sont présentées dans le tableau 2. La population de notre cohorte est constituée de 162 patientes (n = 162).

Modalités de traitement

Les caractéristiques de la radiothérapie externe sont présentées dans le tableau 3.

Les caractéristiques de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe sont présentées dans le tableau 4.

Les caractéristiques de la curiethérapie sont présentées dans le tableau 5. Les 162 patientes ont bénéficié d'une tomодensitométrie dosimétrique mais seulement 6 d'une résonance magnétique dosimétrique.

Les caractéristiques de la chirurgie carcinologique sont présentées dans le tableau 6.

Données de survie

Le suivi médian est de 27 mois pour l'ensemble des patientes et de 29 mois pour les patientes vivantes au moment de l'analyse. La survie globale à 24 mois est de 81,2 % (IC 95 % 73,5 ; 86,8) La courbe de survie globale à 24 mois est présentée en figure 1. La survie spécifique à 24 mois est de 83,7 % (IC 95 % 76,2 ; 89,0) La courbe de survie spécifique à 24 mois est présentée en figure 2. Quarante neuf patients présentent une évolution qu'elle soit locale, régionale ou métastatique dont 12 évolutions locales exclusives ; aucune évolution locale et régionale ; 3 évolutions locale et métastatique et 5 évolutions locale, régionale et métastatique soit 20 évolutions comprenant un événement local.

La survie sans événement local à 24 mois est de 88,1 % (IC 95 % 81,1 ; 92,6). La courbe de survie sans événement local à 24 mois est présentée en figure 3. Le délai médian de survenue d'une évolution locale est de 11,3 (+/- 8,2) mois ; de la

survenue d'une évolution régionale est de 10,7 (+/- 11,3) mois et de la survenue d'une évolution métastatique est de 13,5 (+/- 11,8) mois.

Effets secondaires à 24 mois

L'analyse descriptive des effets secondaires maximum à 24 mois sur les plans digestifs, urinaires, génitaux, vasculaires, neurologiques, osseux et des tissus de soutien de grades 1 à 4 selon la classification NCI CTCAEv3 est présenté dans le tableau 7.

Les données de suivi des effets secondaires sont manquantes pour 2 patientes sur les cinquante six patientes avec un recul suffisant de 24 mois.

La majorité des effets secondaires tardifs sont de grade 1 à 2. On dénombre sur le plan digestif deux effets secondaires de grade 3 : 1 sténose colique et 1 sténose grêlique et sur le plan urinaire : 1 sténose urétérale. Il n'y a pas d'effet secondaire de grade 3 au niveau génital, vasculaire, neurologique, osseux et des tissus de soutien. Il y a un seul effet secondaire de grade 4 correspondant à une fistule vésicale.

Résultats des analyses complémentaires

Analyses univariées :

Le risque de survenue d'une ré-évolution locale est multiplié par 3,1 (RR = 3,1 (IC 95 % 1,0 ; 9,4) et $p = 0,04$) si la dose au point A EQD2 est inférieure à 68 Gy $_{\alpha/\beta 3}$ EQD2. Il n'y a pas de relation mise en évidence pour le TRAK, la D90 du CTV HR, la D90 du CTV RI, la D98 du CTV HR, le V60 RI et le V85 HR et la survenue d'événement local.

Analyses multivariées :

Seuls les facteurs « stade FIGO » et la « réalisation d'une chirurgie carcinologique » après radio-chimiothérapie et curiethérapie sont significativement liés au pronostic local (survie sans événement local) des patients avec des tests du Log rank à 13,8 avec $p = 0,0010$ et à 10,3 avec $p = 0,0014$ respectivement. Les courbes de survie en fonction du stade FIGO et de la réalisation d'une chirurgie carcinologique sont présentées en figures 4 et 5.

Sur le plan clinique, l'âge, le poids initial, l'indice fonctionnel OMS, le tabagisme, l'artérite, le diabète, les antécédents de chirurgie pelvienne, le type histologique et les envahissements ganglionnaires pelviens et lombo-aortiques ne sont pas statistiquement significativement liés au pronostic local des patientes.

Discussion

Principaux résultats

Le suivi médian des 162 patientes était de 27 mois. L'ensemble des patientes avait bénéficié d'une radiothérapie externe pelvienne associée à une chimiothérapie concomitante dans 79 % des cas. Trente sept pourcent des patientes ont bénéficié d'une chirurgie après l'irradiation.

Les patientes étaient atteintes de carcinome épidermoïdes, en bon état général avec des stades FIGO IB2 à II A majoritairement.

La curiethérapie intra-cavitaire utéro-vaginale à débit pulsée était réalisée avec une dose médiane au point A EQD2 de 65,3 Gy α/β_{10} , une D90 du CTV HR et une D100 du CTV HR à 25,9 α/β_{10} et 62,7 Gy α/β_{10} respectivement. Les D_{2cc} et D_{0,1cc} étaient de 65,8 α/β_3 et 77,7 α/β_3 Gy au niveau vésical et de 53,8 α/β_3 et 58,0 Gy α/β_3 au niveau rectal. Les survies globale, spécifique et sans événement local étaient de 81,2 %, 83,7 % et 88,1 % respectivement. La survie sans événement local était corrélée au stade FIGO, à la réalisation d'une chirurgie post-irradiation et une dose au point A EQD2 supérieur à 68 Gy α/β_3 . On note 3 effets secondaires de grade 3 une sténose colique, une sténose grêlique, une sténose urétérale et une fistule vésicale de grade 4.

Limites de l'étude et biais

La définition des volumes cibles était conforme aux recommandations du GYN GEC-ESTRO. Cependant, la majorité des patientes ne disposaient pas d'une résonance magnétique dosimétrique. L'IRM dosimétrique n'a pu être réalisée en pratique courante que récemment dans notre institution ce qui explique le faible nombre de patients avec une IRM dosimétrique. Le GTV n'a donc pu être défini pour la majorité des patientes de notre cohorte et la validité des CTV définis peut être discuté. Une étude récente a comparé la délinéation des CTV sur tomодensitométrie et résonance magnétique (40) ; elle montre que les volumes étaient plus importants quand ils étaient délinéés sur les tomодensitométries dosimétriques et étaient responsables d'une D90 sur le CTV plus basse. Cependant, le volume médian des CTV HR de 19,0 +/- 9,2 cc dans notre cohorte est plus faible que les volumes médians publiés. A savoir, 34 cc pour Kirisits et al, (41) 34 cc pour Lindegaard et al, 36 cc pour Chargari et al (7), 38 cc pour Tanderup et al (14), 30 à 36 cc pour Charra-Brunaud et al (11). A contrario, le volume médian du CTV IR est rarement mentionné dans les études publiées. Le CTV IR est un concept proche du volume de l'isodose 60 Gy défini dans le système de Paris(42). Le volume du CTV RI de 51,5 +/- 22,9 cc se situe également dans la fourchette basse des volumes publiés : volumes médians importants de 111 cc pour Tanderup et al (14) et de 115 cc pour Viswanathan et al (40) ; volumes médians intermédiaires de 85 à 99 cc pour Charra-Brunaud et al (11) et volumes médians faibles pour Haie-Meder et al de 55 cc (43). Les volumes plus faibles de notre cohorte s'expliquent probablement par l'existence de populations hétérogènes, à savoir des stades localisés et localement avancés, ce qui est confirmé par la réalisation d'une chirurgie dans la moitié des cas. La plupart des

séries présentées ci dessus ne concernent que des patientes non opérées et ayant sans doute des stades plus avancés.

Le suivi est limité dans notre cohorte mais suffisant pour juger de son efficacité car la majorité des récidives locales surviennent dans les 2 ans après le traitement(44).

Concernant la délinéation des organes à risque, la tomодensitométrie dosimétrique est tout aussi pertinente que la résonance magnétique (40). Nous avons réalisé une délinéation des contours externes des organes à risque et non une délinéation de la paroi des organes à risque comme recommandé en l'absence d'IRM dosimétrique pour la majorité des patientes. Il a par ailleurs été démontré que la dose à la paroi des organes à risque étaient similaire à la dose délivrée aux contours externes des organes à risque pour les D_{2cc} et $D_{0,1cc}$ (45,46). De la même manière, il n'y avait pas de différence de doses délivrées aux OARs dans l'étude de Viswanathan qu'ils soient délinéés à l'aide d'une tomодensitométrie ou d'une résonance magnétique(40).

Réponse à la question

Les caractéristiques de nos patientes, les données de survie et de toxicités étaient comparables à celles décrites dans la littérature.

La survie sans événement local était corrélée au stade FIGO et à la réalisation d'une chirurgie post-irradiation. Le risque de survenue d'une ré-évolution locale était multiplié par 3,1 si la dose au point A EQD2 était inférieure à $68 \text{ Gy}_{\alpha/\beta} \text{ EQD2}$.

Comparaison avec la littérature existante

Bien que les doses délivrées aux CTV HR (D_{90} et V_{85}) soient relativement basses, le contrôle local est comparable aux autres études publiées(20,43,47).

La survie globale de notre cohorte est comparable aux autres données de survie publiées en fonction du stade de la maladie traité par radio-chimiothérapie sans chirurgie d'exérèse (48) et avec chirurgie (43,49)

Nous avons choisi d'analyser les effets secondaires de grades 2 à 4 car ils sont pertinents sur le plan clinique et permettent de faire des comparaisons avec les autres études publiées. Les effets secondaires décrits dans notre cohorte sont comparables aux autres études publiées avec une dosimétrie 3D avec une IRM dosimétrique. Pötter et al ont décrit des effets secondaires gastro-intestinaux, urinaires et vaginaux à 3 ans de 4 %, 4 % et 5 % respectivement (49). Chargari et al ont décrit des effets secondaires à 26 mois pour 45 patientes dont 23 avaient des effets secondaires de grade 1 à 2 ; 2 de grade 3 et aucune de grade 4(47). Levitchi et al ont décrit les effets secondaires à 24 mois de grade 2 à 4 et de grade 3 à 4 de 11,7 % et 3,1 % respectivement au niveau gastro-intestinal et de 13,1 % et 3,5 % au niveau urinaire (10). Le taux faible d'effets secondaires de grade 3 et 4 est un argument en faveur du bénéfice clinique d'une optimisation 3D de la curiethérapie

utéro-vaginale. Georg et al ont décrit des effets secondaires de grade 1 à 4 à 5 ans de 12 % au niveau rectal, 3 % au niveau sigmoïdien et de 23 % au niveau vésical (23).

La place de la chirurgie a été étudiée mais reste très discutée (50–55). Une réponse pathologique complète est généralement obtenue dans la moitié des cas et est considérée comme un facteur pronostic favorable par certains (50,54). Il n'existe cependant pas de preuve irréfutable de l'intérêt de la chirurgie dans le contrôle local. Certaines équipes expérimentées ont tendance à ne plus proposer de chirurgie après l'irradiation. Un essai français mené par l'équipe de Morice et al à l'Institut Gustave Roussy avait tenté de répondre à cette question mais a fermé prématurément en l'absence d'inclusion suffisante.

La TEP-TDM au 18 fluorodésoxyglucose (18 FDG) est l'examen le plus performant pour rechercher un envahissement des chaînes ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques et pour mettre en évidence des métastases occultes lors du bilan d'extension initial du cancer du col de l'utérus. Elle permet également d'optimiser les champs d'irradiation mais également de présenter un intérêt pronostic. Une intensité élevée de la fixation initiale (SUVmax) du 18 FDG par le tissu tumoral et/ou la persistance d'un hypermétabolisme en fin de traitement sont des facteurs de mauvais pronostic. La TEP-TDM est utile pour réaliser l'évaluation de la réponse thérapeutique et pourrait s'intégrer dans la décision chirurgicale après irradiation. Sa place dans cette indication mérite toutefois d'être mieux précisée. Enfin, cet examen permet de mettre en évidence une récurrence de façon précoce (30,31,56).

Généralisation des résultats

Cette cohorte unicentrique présente les habitudes de prise en charge d'une seule équipe avec les biais habituels que cela comporte dans la généralisation des résultats.

Conclusion avec implications pour la pratique médicale

Durant les dix dernières années, le développement des sources radioactives miniaturisées a permis l'amélioration des techniques de curiethérapie. La possibilité d'optimiser la dose délivrée en variant la position et le temps d'arrêt de la source radioactive a vu émerger le concept de curiethérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. En parallèle, l'imagerie 3D par tomodensitométrie puis par résonance magnétique a permis le développement de la curiethérapie guidée par l'image. Les bénéfices cliniques de l'optimisation de la dose délivrée ont été clairement démontrés récemment bien qu'il reste de nombreux axes de recherche à ce jour(43).

Formulation de nouvelles hypothèses de recherche

Une analyse bio-statistique sera réalisée pour l'étude de l'impact des facteurs cliniques et dosimétriques sur les effets secondaires à 24 mois avant publication.

Conclusion

Les caractéristiques des patientes, les données de survie et les effets secondaires de la cohorte de L'Institut de Cancérologie de Lorraine sont comparables à celles décrites dans la littérature.

La survie sans événement local était corrélée au stade FIGO et à la réalisation d'une chirurgie post-irradiation. Le risque de survenue d'une ré-évolution locale était multiplié par 3,1 si la dose au point A EQD2 était inférieure à 68 Gy _{α/β 3} EQD2. Les effets secondaires étaient comparables à ceux décrits dans la littérature médicale. Les effets secondaires de grade 3 à 4 sont rares, ce qui permet d'envisager une escalade de dose pour améliorer encore les résultats en termes de contrôle local. On constate également une augmentation du nombre de récurrence métastatique ce qui n'était pas le cas avec les stratégies thérapeutiques actuelles. La prise en charge de la maladie métastatique devra nécessairement être mieux prise en compte à l'avenir.

La curiethérapie est et reste un traitement sûr et efficace - c'est à dire avec un index thérapeutique élevé - avec l'avènement de la dosimétrie 3D et l'optimisation de la dose au volume cible.

Conflits d'intérêts : aucun

Remerciements :

Joëlle Schaeffer

Astrid De Leeuw pour l'aide apportait pour le calcul des équivalences de doses radiobiologiques.

Références bibliographiques

1. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2005 Mar;74(3):235–45.
2. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Sep 1;87(1):111–9.
3. Hennequin C, Mazon J-J. [Radiobiology in brachytherapy]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol*. 2013 Apr;17(2):81–4.
4. Swift PS, Purser P, Roberts LW, Pickett B, Powell CB, Phillips TL. Pulsed low dose rate brachytherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):811–7.
5. Rogers CL, Freel JH, Speiser BL. Pulsed low dose rate brachytherapy for uterine cervix carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jan 1;43(1):95–100.
6. Bachtary B, Dewitt A, Pintilie M, Jezioranski J, Ahonen S, Levin W, et al. Comparison of late toxicity between continuous low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 15;63(4):1077–82.
7. Chargari C, Magné N, Dumas I, Messai T, Vicenzi L, Gillion N, et al. Physics contributions and clinical outcome with 3D-MRI-based pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):133–9.
8. Rath GK, Sharma DN, Julka PK, Subramani V, Bahl A, Haresh KP. Pulsed-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: the AIIMS experience. *Am J Clin Oncol*. 2010 Jun;33(3):238–41.
9. Jürgenliemk-Schulz IM, Lang S, Tanderup K, de Leeuw A, Kirisits C, Lindegaard J, et al. Variation of treatment planning parameters (D90 HR-CTV, D 2cc for OAR) for cervical cancer tandem ring brachytherapy in a multicentre setting: comparison of standard planning and 3D image guided optimisation based on a joint protocol for dose-volume constraints. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2010 Mar;94(3):339–45.
10. Levitchi M, Charra-Brunaud C, Quetin P, Haie-Meder C, Kerr C, Castelain B, et al. Impact of dosimetric and clinical parameters on clinical side effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Jun;103(3):314–21.
11. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, Haie-Meder C, Quetin P, Kerr C, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2012 Jun;103(3):305–13.
12. De Brabandere M, Mousa AG, Nulens A, Swinnen A, Van Limbergen E. Potential of dose optimisation in MRI-based PDR brachytherapy of cervix carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2008 Aug;88(2):217–26.
13. Lindegaard JC, Tanderup K, Nielsen SK, Haack S, Gelineck J. MRI-guided 3D optimization significantly improves DVH parameters of pulsed-dose-rate brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 1;71(3):756–64.

14. Tanderup K, Pötter R, Lindegaard JC, Berger D, Wambersie A, Kirisits C. PTV margins should not be used to compensate for uncertainties in 3D image guided intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2010 Dec;97(3):495–500.
15. Barillot I, Horiot JC, Maingon P, Truc G, Chaplain G, Comte J, et al. Impact on treatment outcome and late effects of customized treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare new strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug 1;48(1):189–200.
16. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, Lin FJ. The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jul 1;47(4):955–61.
17. Eifel PJ, Thoms WW Jr, Smith TL, Morris M, Oswald MJ. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):113–8.
18. Eifel PJ, Thames HD. Has the influence of treatment duration on local control of carcinoma of the cervix been defined? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jul 30;32(5):1527–9.
19. Hyun Kim T, Choi J, Park S-Y, Lee S-H, Lee K-C, Yang DS, et al. Dosimetric parameters that predict late rectal complications after curative radiotherapy in patients with uterine cervical carcinoma. *Cancer*. 2005 Sep 15;104(6):1304–11.
20. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, Chao KS, Williamson J. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 1;44(4):855–66.
21. Sakata K, Nagakura H, Oouchi A, Someya M, Nakata K, Shido M, et al. High-dose-rate intracavitary brachytherapy: results of analyses of late rectal complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1;54(5):1369–76.
22. Wang CJ, Leung SW, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Changchien CC, et al. High-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-IC) in treatment of cervical carcinoma: 5-year results and implication of increased low-grade rectal complication on initiation of an HDR-IC fractionation scheme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 May 1;38(2):391–8.
23. Georg P, Kirisits C, Goldner G, Dörr W, Hammer J, Pötzi R, et al. Correlation of dose-volume parameters, endoscopic and clinical rectal side effects in cervix cancer patients treated with definitive radiotherapy including MRI-based brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009 May;91(2):173–80.
24. Clark BG, Souhami L, Roman TN, Chappell R, Evans MD, Fowler JF. The prediction of late rectal complications in patients treated with high dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jul 15;38(5):989–93.
25. Koom WS, Sohn DK, Kim J-Y, Kim JW, Shin KH, Yoon SM, et al. Computed tomography-based high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: preliminary demonstration of correlation between dose-volume parameters and rectal mucosal changes observed by flexible sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Aug 1;68(5):1446–54.
26. Pötter R, Dimopoulos J, Bachtiary B, Sissolak G, Klos B, Rheinthaller A, et al. 3D conformal HDR-brachy- and external beam therapy plus simultaneous cisplatin for high-risk cervical cancer: clinical experience with 3 year follow-up. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2006 Apr;79(1):80–6.

27. Kang H-C, Shin KH, Park S-Y, Kim J-Y. 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2010 Dec;97(3):507–13.
28. Fidarova EF, Berger D, Schüssler S, Dimopoulos J, Kirisits C, Georg P, et al. Dose volume parameter D2cc does not correlate with vaginal side effects in individual patients with cervical cancer treated within a defined treatment protocol with very high brachytherapy doses. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2010 Oct;97(1):76–9.
29. Charra-Brunaud C, Peiffert D. [Preliminary results of a French prospective-multicentric study of 3D pulsed dose-rate brachytherapy for cervix carcinoma]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol*. 2008 Nov;12(6-7):527–31.
30. Magné N, Chargari C, Vicenzi L, Gillion N, Messai T, Magné J, et al. New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev*. 2008 Dec;34(8):671–81.
31. Groheux D, Moretti J-L, Giacchetti S, Hindié E, Teyton P, Cuvier C, et al. [PET/CT in breast cancer: an update]. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Nov;96(11):1053–70.
32. Lim K, Small W Jr, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Feb 1;79(2):348–55.
33. Dinniwell R, Chan P, Czarnota G, Haider MA, Jhaveri K, Jewett M, et al. Pelvic lymph node topography for radiotherapy treatment planning from ferumoxtran-10 contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):844–51.
34. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Mudderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Apr 15;340(15):1154–61.
35. Kuske RR, Perez CA, Grigsby PW, Lovett RD, Jacobs AJ, Galakatos AE, et al. Phase I/II study of definitive radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) for advanced or recurrent gynecologic malignancies. Preliminary report. *Am J Clin Oncol*. 1989 Dec;12(6):467–73.
36. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *American Association of Physicists in Medicine. Med Phys*. 1995 Feb;22(2):209–34.
37. TOD M, MEREDITH WJ. Treatment of cancer of the cervix uteri, a revised Manchester method. *Br J Radiol*. 1953 May;26(305):252–7.
38. Shwetha B, Ravikumar M, Katke A, Supe SS, Venkatagiri G, Ramanand N, et al. Dosimetric comparison of various optimization techniques for high dose rate brachytherapy of interstitial cervix implants. *J Appl Clin Med Phys Am Coll Med Phys*. 2010;11(3):3227.
39. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974 Aug;44(2):265–72.
40. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jun 1;68(2):491–8.

41. Kirisits C, Pötter R, Lang S, Dimopoulos J, Wachter-Gerstner N, Georg D. Dose and volume parameters for MRI-based treatment planning in intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):901–11.
42. Chassagne D, Gerbaulet A, Cosset JM. [Diagnostic value of vaginal mouldings in uterine cancer (author's transl)]. *J Radiol*. 1979 May;60(5):371–3.
43. Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magné N. MRI-based low dose-rate brachytherapy experience in locally advanced cervical cancer patients initially treated by concomitant chemoradiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2010 Aug;96(2):161–5.
44. Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bervers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol*. 2000 Aug;78(2):187–93.
45. Olszewska AM, Saarnak AE, de Boer RW, van Bunningen BN, Steggerda MJ. Comparison of dose-volume histograms and dose-wall histograms of the rectum of patients treated with intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2001 Oct;61(1):83–5.
46. Wachter-Gerstner N, Wachter S, Reinstadler E, Fellner C, Knocke TH, Wambersie A, et al. Bladder and rectum dose defined from MRI based treatment planning for cervix cancer brachytherapy: comparison of dose-volume histograms for organ contours and organ wall, comparison with ICRU rectum and bladder reference point. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2003 Sep;68(3):269–76.
47. Chargari C, Fromantin I, Kirova YM. [Importance of local skin treatments during radiotherapy for prevention and treatment of radio-induced epithelitis]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol*. 2009 Jul;13(4):259–66.
48. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001 Sep 8;358(9284):781–6.
49. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, Grimm M, Berger D, Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011 Jul;100(1):116–23.
50. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2003 Jun;89(3):343–53.
51. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997 Aug 23;350(9077):535–40.
52. Lèguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Tap G, et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Apr;155(2):188–92.
53. Perez CA, Kao MS. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages IB, IIA, IIB). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Nov;11(11):1903–9.

54. Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. [Survival and prognostic factors after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011 May;39(5):274–80.
55. Weems DH, Mendenhall WM, Bova FJ, Marcus RB Jr, Morgan LS, Million RR. Carcinoma of the intact uterine cervix, stage IB-IIA-B, greater than or equal to 6 cm in diameter: irradiation alone vs preoperative irradiation and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985 Nov;11(11):1911–4.
56. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2008;8:146–55.

Figure 1 : survie globale à 24 mois

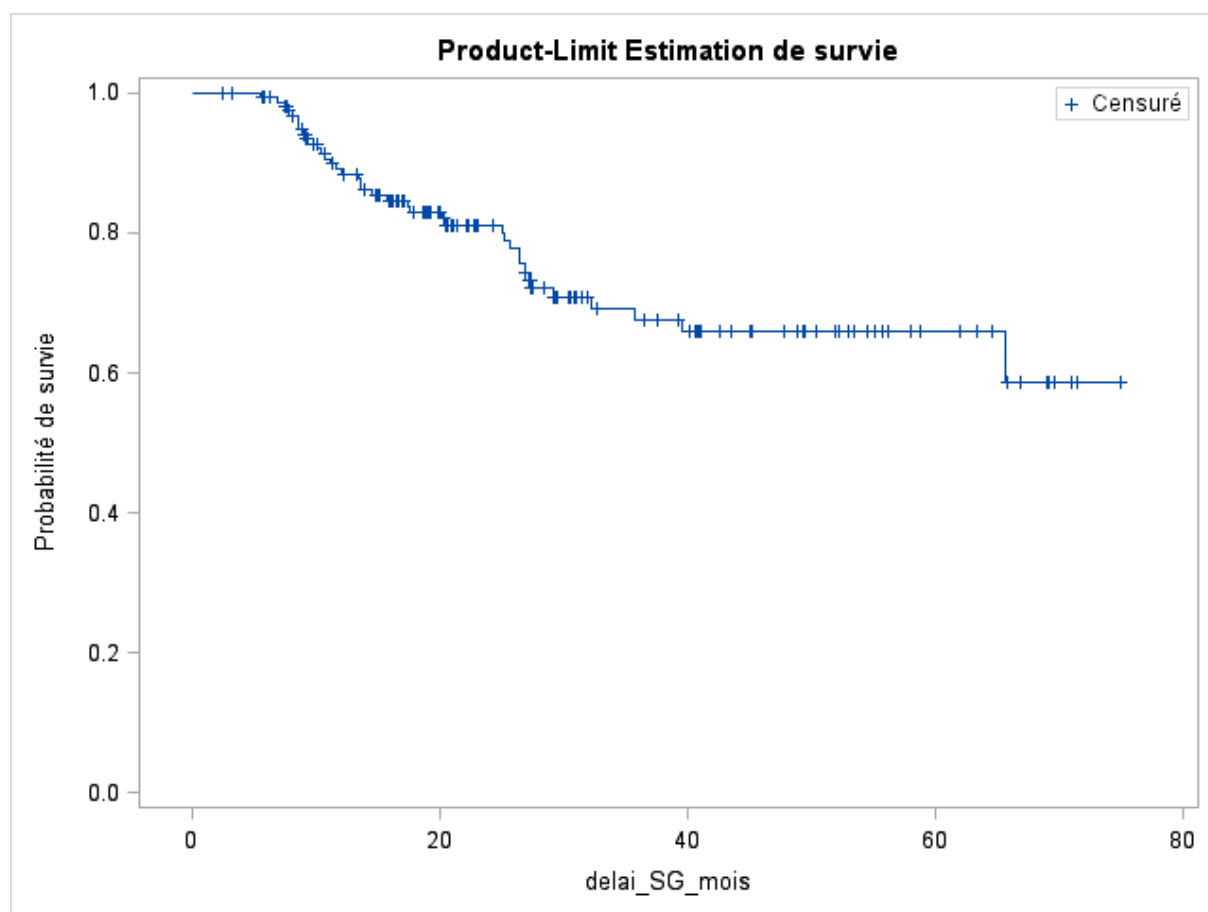


Figure 2 : survie spécifique à 24 mois

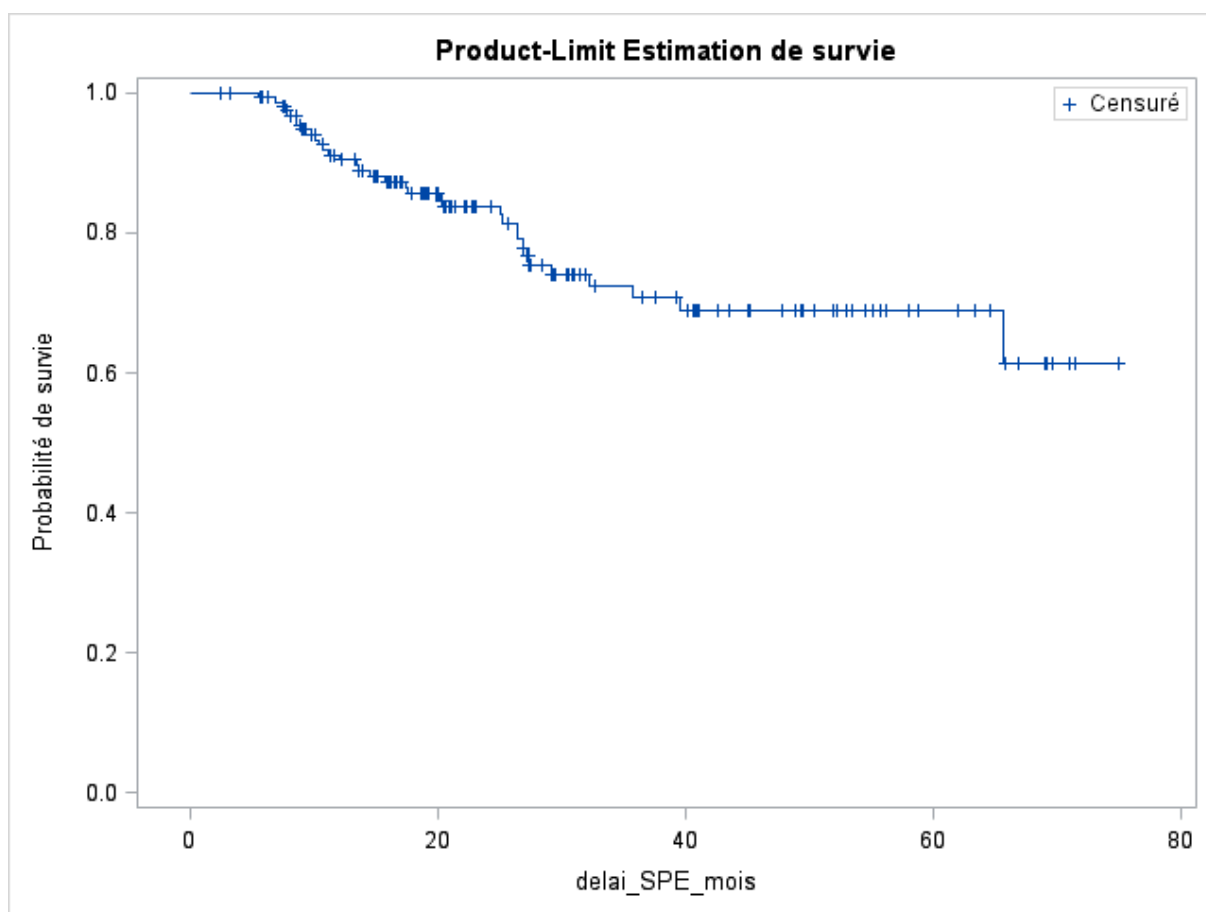


Figure 3 : survie sans événement local à 24 mois

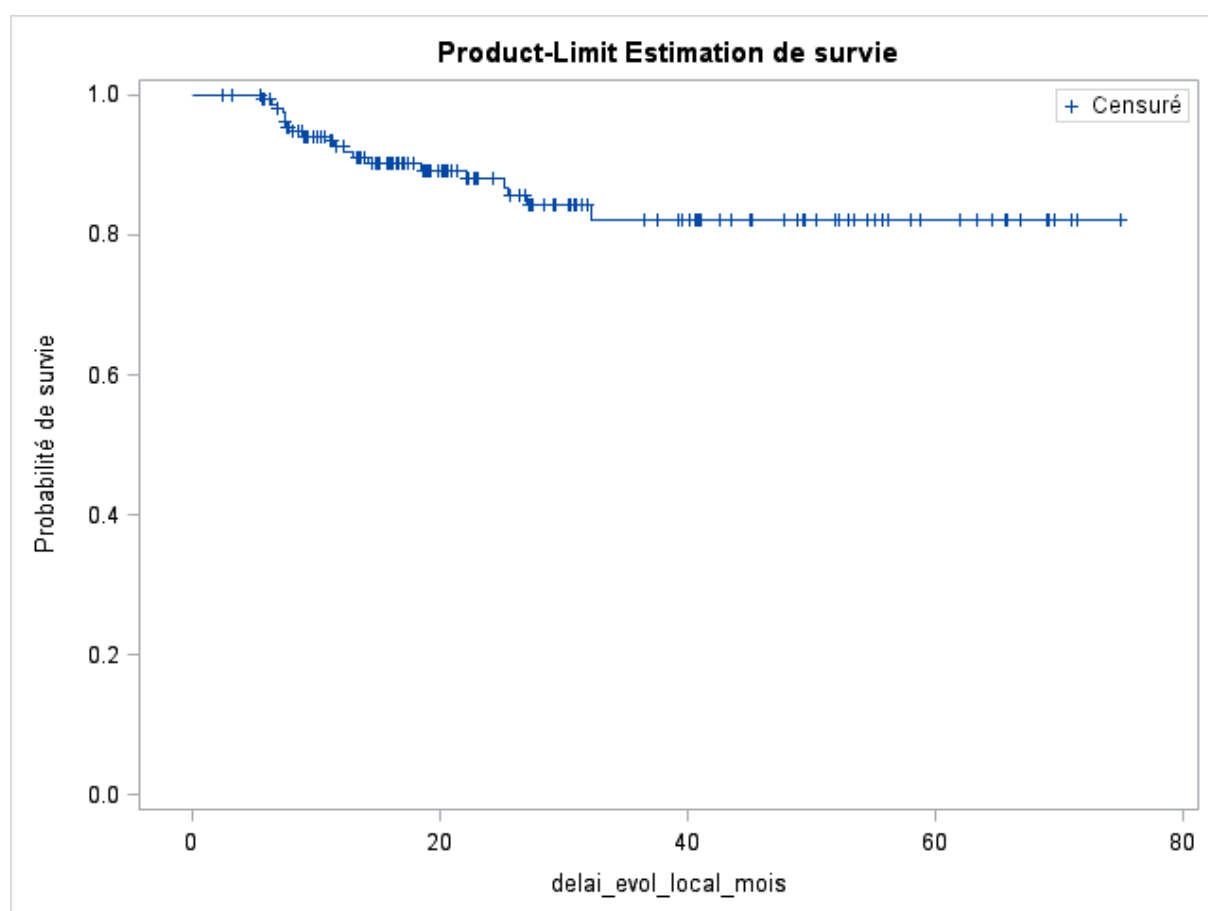
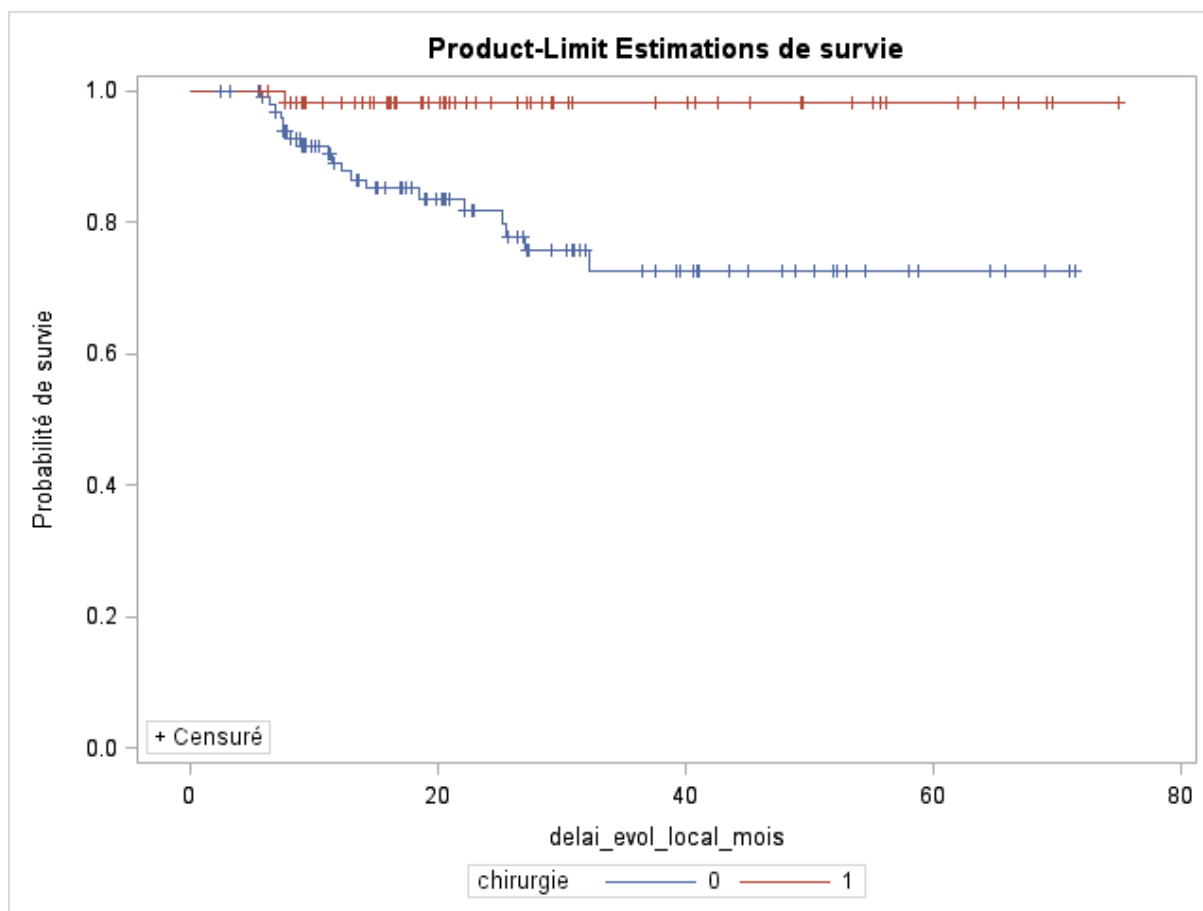


Figure 4 : survie sans évolution locale en fonction d'une chirurgie d'exérèse

Chirurgie = 0 : pas de chirurgie après la radio-chimiothérapie puis curiethérapie

Chirurgie = 1 : réalisation d'une chirurgie après la radio-chimiothérapie puis curiethérapie



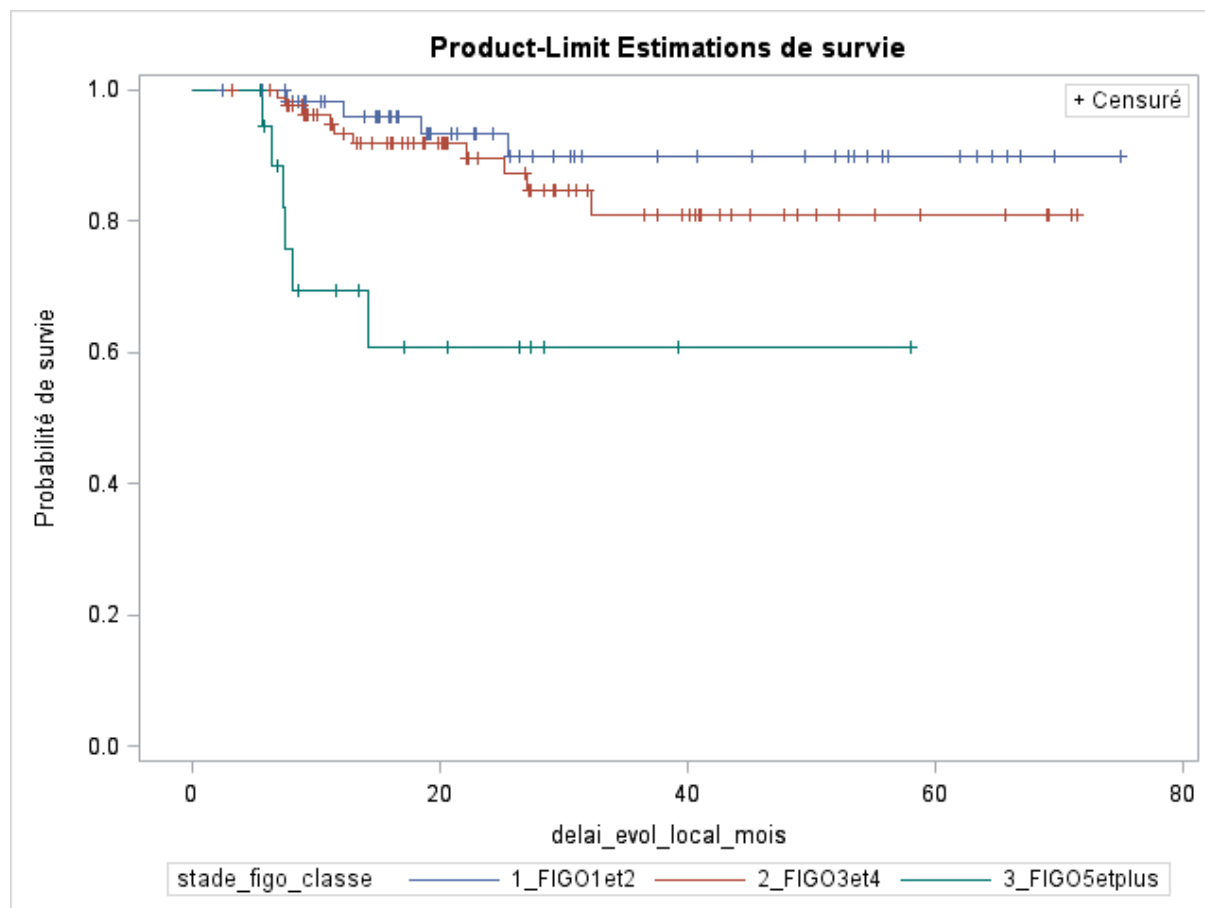
Test d'égalité sur niveaux de discrétisation			
Test	Khi-2	DDL	Pr > khi-2
Log-rang	10.2626	1	0.0014

Figure 5 : survie sans évolution locale en fonction du stade FIGO

FIGO 1 et 2 = stades FIGO 1B1 et IB2

FIGO 3 et 4 = stades FIGO IIA et IIB

FIGO 5 et plus = stades FIGO IIIA, IIIB et IVA



Test d'égalité sur niveaux de discrétisation			
Test	Khi-2	DDL	Pr > khi-2
Log-rang	13.8066	2	0.0010

Tableau 1 : définition des volumes cibles et des organes à risque en radiothérapie externe

Volume	Définition
GTV	Volume tumoral macroscopique
Utérus	Utérus en totalité
Vagin	Moitié supérieure du vagin
No iliaque	Inclut les iliaques primitifs, externes et internes : - primitifs : 7 mm autour des vaisseaux, extension postérieure et latérale jusqu'au psoas et aux corps vertébraux, la limite supérieure est l'intervalle L4-L5 - externes et internes : 7 mm autour des vaisseaux, extension latérale vers paroi latérale du pelvis, inclut l'espace graisseux entre les vaisseaux iliaques externes et internes, la limite supérieure est la base de l'aire iliaque primitive, la limite inférieure est le toit du cotyle
N0 obturateur	Bande de 17 mm le long de la paroi latérale du pelvis. La limite supérieure est la limite inférieure des aires iliaques internes et externes et la limite inférieure est le tiers supérieur de la fosse obturatrice
N0 présacré	bande de 10 mm dans l'espace graisseux devant le sacrum, la limite inférieure est le niveau S3 et la limite supérieure le bord supérieur de S1
CTV	GTV + utérus + vagin +N0 iliaque bilatéral +N0 présacré + N0 obturateur bilatéral
PTV	CTV + 1cm

Volume	Définition	Code couleur
Rectum	Dans sa totalité depuis le plancher pelvien jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne	brun
Vessie	Dans sa totalité	vert
Intestin grêle	Sur l'ensemble des coupes incluses dans les champs d'irradiation, délinéation du péritoine, en excluant les anses incluses entre l'utérus et les aires ganglionnaires iliaques	orange
Moelle osseuse	Délinéation de l'ensemble des structures osseuses (fémurs, os iliaques, sacrum, rachis lombaire) situées entre L4-L5 et l'ischion	Bleu foncé

Tableau 2 : caractéristiques des patientes et de la tumeur

N = 162	Médiane (écart-type)
Age (années)	52 +/- 14
Poids initial (kg)	63 +/- 16
	% (n)
OMS	
- 0	51,2 (83)
- 1	32,1 (52)
- 2	1,2 (2)
- 3 et 4	0 (0)
Tabac	52,5 (85)
Artérite	4,3 (7)
Diabète	8,0 (13)
Antécédent de chirurgie pelvienne	10,5 (17)
Stade FIGO	
- IB1	6,8 (11)
- IB2	28,4 (46)
- IIA	10,5 (17)
- IIB	42,0 (68)
- IIIA	0,6 (1)
- IIIB	9,3 (15)
- IVA	1,9 (3)
- IVB	0 (0)
Type histologique	
- Carcinome épidermoïde	77,8 (126)
- Adénocarcinome	22,2 (33)
- Autres types histologiques	1,9 (3)
Envahissement ganglionnaire pelvien à l'imagerie	49,4 (80)
Envahissement ganglionnaire lombo-aortique à l'imagerie	15,4 (25)

Tableau 3 : caractéristiques de la radiothérapie externe

N = 162	% (n)
Modalités de radiothérapie	
- radiothérapie conformationnelle	72,2 (117)
- RCMI	27,2 (44)
Volumes d'irradiation	
- « pelvis »	80,2 (130)
- « pelvis et lombo-aortique »	19,8 (32)
	Médiane (écart-type)
Dose au point ICRU (Gy)	45,0 (+/- 2,0)
Etalement (jours)	37,0 (+/- 4,3)
Nombre de fractions	25,0 (+/- 1,2)
Dose maximale aux paramètres (Gy)	45,0 (+/- 0,9)
Dose aux ganglions pelviens non envahis (N0 pelvis) (Gy)	45,0 (+/- 1,9)
Nombre de fractions aux ganglions pelviens non envahis	25,0 (+/- 1,6)
Etalement aux ganglions pelviens non envahis (N0 pelvis)	37,0 (+/- 3,5)
Dose aux ganglions pelviens envahis (Np pelvis) (Gy)	50,2 (+/- 7,7)
Nombre de fractions aux ganglions pelviens envahis (Np pelvis)	26,5 (+/- 3,9)
Etalement aux ganglions pelviens envahis (Np pelvis)	41,0 (+/- 6,2)
Dose aux ganglions lombo-aortique non envahis (N0 lombo-aortique) (Gy)	45,0 (+/- 4,1)
Nombre de fractions aux ganglions lombo-aortique non	25,0 (+/- 1,8)
Etalement aux ganglions lombo-aortiques non envahis (N0 lombo-aortique) (jours)	38,0 (+/- 3,8)
Dose aux ganglions lombo-aortiques envahis (Np lombo-aortique) (Gy)	55,0 (+/- 4,5)
Nombre de fractions aux ganglions lombo-aortiques envahis (Np lombo-aortique)	30,0 (+/- 2,9)
Etalement aux ganglions lombo-aortiques envahis (Np lombo-aortique)	44,5 (+/- 5,4)

Tableau 4 : caractéristiques de la chimiothérapie concomitante associée à la radiothérapie externe

N = 162	% (n)
Chimiothérapie concomitante	79 (128)
Produits de chimiothérapie	
- Cisplatine hebdomadaire	61 (99)
- 5 FU et Cisplatine toutes les 3 semaines	14 (23)
- Autres produits de chimiothérapie	3 (5)
- Pas de chimiothérapie concomitante	22 (35)
Nombre de cures reçues	5,0 +/- 1,6

Tableau 5 : caractéristiques de la curiethérapie

N = 162	Médianes (+/- écart-type)
Étalement (heures)	38,0 (+/- 34,1)
Nombre de pulses	38,0 (+/- 33,7)
Pulse dose rate (cGy/heure)	45 +/- 9,0
Volume de la vessie (cm ³)	197,5 (+/- 55,7)
Vessie D _{ICRU} (Gy α/β 3)	56,4 (+/- 9,8)
Vessie D _{2cc} (Gy α/β 3)	65,8 (+/- 6,4)
Vessie D _{0,1cc} (Gy α/β 3)	77,7 (+/- 29,9)
Ratio Vessie D _{2cc} / D _{ICRU}	1,2 (+/- 0,5)
Vessie V60 (cm ³)	9,0 (+/- 13,7)
Volume du rectum (cm ³)	47,0 (+/- 36,2)
Rectum D _{2cc} (Gy α/β 3)	53,6 (+/- 5,3)
Rectum D _{0,1cc} (Gy α/β 3)	58,0 (+/- 8,4)
Rectum V60 (cm ³)	0,1 (+/- 2,4)
Volume du sigmoïde (cm ³)	74,0 (+/- 76,4)
Sigmoïde D _{2cc} (Gy α/β 3)	53,8 (+/- 5,9)
Sigmoïde D _{0,1cc} (Gy α/β 3)	60,6 (+/- 21,6)
Sigmoïde V60 (cm ³)	0,5 (+/- 5,7)
TRAK Total Reference Air Kerma (Gy cm ² h ⁻¹)	127 (+/- 118)
Volume total CTV HR (cm ³)	19,0 (+/- 9,2)
D90 EQD2 HR (Gy α/β 10)	25,9 (+/- 6,8)
D100 EQD2 HR (Gy α/β 10)	62,7 (+/- 5,6)
D98 EQD2 HR (Gy α/β 10)	68,3 (+/- 5,9)
V85 HR (%)	51 (+/- 17)
Volume total CTV RI (cm ³)	51,5 (+/- 22,9)
D90 EQD2 RI (Gy α/β 10)	62,9 (+/- 6,2)
D100 EQD2 RI (Gy α/β 10)	54,4 (+/- 9,5)
V60 RI (%)	97,0 (+/- 9,6)
Volume de l'isodose 60 Gy (cm ³)	124,0 (+/- 52,1)
Dose au point A EQD2 (Gy α/β 10)	62,3 (+/- 6,1)

Tableau 6 : caractéristiques de la chirurgie

N = 60	% (n)
Chirurgie d'excérèse	100,0 (60)
Type de curage ganglionnaire	
- Pelvien	100,0 (60)
Nombre de ganglions analysés	10 +/- 5
Nombre de ganglions envahis	0 +/- 1
- Lombo-aortique	10,0 (6)
Nombre de ganglions analysés	11 +/- 5
Nombre de ganglions envahis	0 +/- 2
Réponses histologiques complètes	60,0 (36)

Tableau 7 : effets secondaires à 24 mois

N = 56 patientes analysables sur 58	% d'effets secondaires de grade 1 à 4 à 24 mois	Type d'effets secondaires	Nombre et grade des effets secondaires
DIGESTIFS			
Rectum – anus	14	Saignement	2 grade 1
		Rectite	0
		Diarrhée	1 grade 1
		Incontinence	0
		Fistule	0
		Sténose	0
		Hémorroïde	1 grade 1
Côlon	18	Saignement	0
		Colite	1 grade 1
		Diarrhée	6 grade 1, 2 grade 2
		Sténose	1 grade 3
		Fistule	0
		Distension	0
Estomac	0	Saignement	0
		Nausée	0
		Vomissement	0
		Gastrite	0
		Distension	0
		Sténose	0
		Fistule	0
Intestin grêle	14	Saignement	0
		Diarrhée	6 grade 1, 1 grade 2
		Malabsorption	1 grade 1
		Sténose	1 grade 3
		Fistule	0
URINAIRES			
Vessie	18	Cystite	1 grade 1, 1 grade 2
		Pollakiurie	0
		Spasme	0
		Incontinence	3 grade 1, 3 grade 2
		Rétention	0
		Perforation	0
		Fistule	1 grade 3, 1 grade 4
Uretere	4	Sténose	1 grade 2, 1 grade 3
		Perforation	0

Urètre	0	Sténose	0
ORGANES			
Vagin	27	Saignement	0
		Mucite	0
		Ecoulement	1 grade 1
		Sécheresse	2 grade 1
		Vaginite	2 grade 2
		Sténose	6 grade 1, 5 grade 2
		Fistule	0
Vulve	0	Prurit	0
		Télangectasie	0
		Ulcère	0
Utérus	0	Perforation	0
		Ecoulement	0
		Règles irrégulières	1 grade 1
Ovaires	0	Infertilité	0
Sexualité	2	Dysfonctions	1 grade 2
		Autres	0
TISSUS de SOUTIEN	2	Fibrose	1 grade 2
		Nécrose	0
OSSSEUX	0	Fracture	0
		Ostéoradionécrose	1 grade 1
NEUROLOGIQUE	2	Déficit sensitif	1 grade 1
		Déficit moteur	0
VASCULAIRES	8	Lymphoedème des membres	3 grade 1, 1 grade 2
		Lymphoedème de la vulve	1 grade 2
		Lymphorée	0
		Thrombose	0
		Plaie vasculaire	0

Permis d'imprimer

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : l'objectif est d'évaluer l'existence d'une association entre les paramètres cliniques et thérapeutiques sur la survie sans événement local et décrire les résultats en terme de tolérance des patientes pris en charge par curiethérapie endocavitaire utéro-vaginale 3D à débit de dose pulsée dans la cohorte de l'Institut de Cancérologie de Lorraine entre 2005 et 2011 pour un cancer du col de l'utérus.

Méthodes : les patientes étaient atteintes de carcinome épidermoïdes (78 %), en bon état général (OMS 1 et 2) (83 %) majoritairement de stades FIGO IB2 à II (81 %). Soixante dix neuf pourcents des patientes avaient bénéficié d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe. Trente sept pourcents des patientes ont bénéficié d'une chirurgie après l'irradiation. Les données ont été recueillies de manière prospective.

Résultats : Le suivi médian des 162 patientes était de 27 mois. La curiethérapie intra-cavitaire utéro-vaginale à débit pulsée était réalisée avec une dose médiane au point A EQD2 de 65,3 Gy α/β_{10} , une D90 du CTV HR et une D100 du CTV HR à 25,9 α/β_{10} et 62,7 Gy α/β_{10} respectivement. Les D_{2cc} et D_{0,1cc} étaient de 65,8 (+/- 6,4) et 77,7 (+/- 29,9) Gy α/β_3 au niveau vésical et de 53,8 (+/- 5,3) et 58,0 (+/- 8,4) Gy α/β_3 au niveau rectal. Les survies globale, spécifique et sans événement local à 24 mois étaient de 81,2 % (IC 95 % 73,5 ; 86,8), 83,7 % (IC 95 % 76,2 ; 89,0) et 88,1 % (IC 95 % 81,1 ; 92,6) respectivement. La survie sans événement local était corrélée au stade FIGO et à la réalisation d'une chirurgie post-irradiation ainsi qu'une dose au point A EQD2 supérieure à 68 Gy α/β_3 . On note 3 effets secondaires de grade 3 à 24 mois : une sténose colique, une sténose grêlique, une sténose urétérale et une fistule vésicale de grade 4.

Conclusion : la curiethérapie utéro-vaginale à bas débit de dose pulsée est sûre et efficace. Les résultats de notre cohorte sont comparables aux données publiées.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of dosimetric and clinical parameters on sides effects in cervix cancer patients treated with 3D pulse-dose-rate utero-vaginal intracavitary brachytherapy : a french unicentric cohorte

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : cancer du col de l'utérus, curiethérapie à débit de dose pulsé, curiethérapie guidée par l'image, histogramme dose-volume, organe à risque, effets secondaires

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY

Institut de Cancérologie de Lorraine
Département Universitaire de Radiothérapie
6 avenue de Bourgogne – CS 30 519
54 511 Vandoeuvre-lès-Nancy