



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-theses-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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Cédrik LAFOND

Le 25 juin 2007

OPTIMISATION DES TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE DANS LE CADRE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES TRAITEES PAR RADIOCHIMIOThERAPIE D'UN CANCER DU COL DE L'UTERUS

Examineurs de la thèse

Monsieur le Professeur	D.Peiffert	Président
Monsieur le Professeur	F.Guillemain	Juge
Monsieur le Professeur	T.Conroy	Juge
Madame le Docteur	C.Charra-Brunaud	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseeurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – 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 MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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

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

Professeur Guy PETIET – 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 – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle 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 – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

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

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –
Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

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

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

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

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

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

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

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteur Pierre GILLOIS

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

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

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

Docteur Jean PAYSANT

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT

Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT – Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET

Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND

Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur D.PEIFFERT
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Nous vous sommes très reconnaissants d'accepter la présidence de notre Thèse.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de vos conseils avisés au cours de notre internat. Nous avons bénéficié au cours de ce dernier de votre expérience et de votre enseignement clair et précis. Votre expérience en curiethérapie vous vaut notre profond respect.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur F. Guillemin,
Professeur de cancérologie, option clinique.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur T. Conroy,
Professeur de cancérologie clinique,

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons eu la chance au cours de notre internat de bénéficier de votre enseignement et de l'étendue de vos connaissances.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Que ce travail soit l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur C. Charra-Brunaud,
Oncologue radiothérapeute.

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail.

Nos souhaitons exprimer notre admiration pour votre rigueur, votre sens clinique et votre humour.

Nous vous remercions de nous avoir enseigné les bases de la curiethérapie et de la radiothérapie externe en gynécologie et de nous avoir donné de précieux conseils.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de notre reconnaissance et de notre gratitude.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat.

Monsieur le professeur P. Lederlin, nous vous témoignons notre plus grand respect pour votre sens clinique. Nous avons apprécié de débiter notre internat dans votre service.

Monsieur le Docteur C. Marchal, nous apprécions votre enthousiasme. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre enseignement.

Madame le Docteur S. Hoffstetter, nous vous remercions de nous avoir enseigné les bases de la curiethérapie et de la radiothérapie.

Madame le Docteur V. Beckendorf, nous admirons l'étendue de vos connaissances bibliographiques de la radiothérapie et votre capacité de travail.

Madame le Docteur V. Bernier, pour votre sympathie et votre bonne humeur.

Monsieur le Docteur P. Graff, pour la rigueur de votre travail et votre méticulosité.

Madame le Docteur Mege, nous avons apprécié de travailler ensemble en tant qu'interne.

Madame le Docteur L. Tournier-Rangard, nous avons apprécié de travailler ensemble en tant qu'interne. Nous sommes enchantés de vous avoir en tant que chef de clinique et amie. Nous vous remercions très vivement pour l'apport de votre expertise statistique dans ce travail.

Monsieur le Docteur Lapeyre, nous admirons l'étendue de vos connaissances et la qualité de votre enseignement.

Monsieur le Docteur P. Rauch, pour votre disponibilité et votre expertise statistique dans ce travail.

Aux médecins du service de radiologie, pour votre accueil et votre enseignement de la radiologie.

Aux médecins du service d'oncologie médicale, pour votre accueil dans votre service. Nous avons beaucoup appris et avons apprécié de travailler avec chacun d'entre vous.

Madame le Docteur S. Toussaint, pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos qualités humaines inégalables.

A l'ensemble de l'équipe de physique, pour votre disponibilité, vos compétences, votre enseignement et votre constante bonne humeur.

Aux médecins du service d'hématologie, pour votre enseignement et votre bonne humeur.

A tous nos co-internes, en particulier Marie Virginie, Nawal, Hélène, Céline, Guizlane, Sophie, Axelle, Nicolas, Mohamed, Guillaume, Jean Batiste qui sont devenus des amis.

A Sofia et Etienne pour notre complicité au sein de la SFjRO.

A toutes les secrétaires, en particulier à Sophie, Véronique, Céline et Monique. Merci pour vos innombrables services rendus.

Aux manipulatrices pour leur patience, leurs conseils toujours donnés avec délicatesse et leur bonne humeur.

Aux infirmières, aides soignantes et personnels de curiethérapie, du 1^{er} Droit et Gauche, merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre dévouement envers les patients.

A l'ensemble du personnel du Centre Alexis Vautrin, avec qui nous avons travaillé durant ces cinq années.

A tous les patients et à leur famille.

Delphine pour ton amour, ton soutien, et ton indispensable présence à mes côtés.

A tous nos projets pour les années à venir.

A Thomas, pour tes éclats de rires qui illuminent notre vie à ta maman et moi.

A mes parents, sans qui je ne serais pas là.

A mon frère, pour ta joie de vivre et notre complicité.

A Sylvain, pour notre amitié, nos années de facultés et nos nombreuses sorties.....

A Marie, pour nos éclats de rires en travaux pratiques.

A mes amis de toujours : Bogue, Mamat, Roms, pour ces fabuleuses années passées et celles à venir.

A tous mes amis qui se reconnaîtront...

A toute ma famille.

Je dédie cette thèse

SERMENT

« Au 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. Reçue 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 ne 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 »

LISTE DES ABREVIATIONS

HPV :	Human Papilloma Virus
CIN :	Cervical intraepithelial neoplasia
FIGO :	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
GTV :	Volume tumoral macroscopique
CTV :	Volume cible anatomo-clinique
PTV :	Volume cible prévisionnel
PDR :	Curiethérapie de débit pulsé
CDDP :	Cis platine
5-FU :	5 Fluoro-Uracile
V60 :	Volume recevant 60 Gy
RCMI :	Radiothérapie conformationnelle avec Modulation d'intensité
RTE :	Radiothérapie Externe
RI :	Volume à risque intermédiaire
HR :	Volume à haut risque

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	23
2	GENERALITES.....	24
2.1	Epidémiologie	24
2.1.1	Incidence.....	24
2.1.2	Facteurs de risques.....	24
2.1.2.1	Infection par Human Papilloma Virus (HPV)	24
2.1.2.2	Tabac	25
2.1.2.3	Sexualité	25
2.1.2.4	Autres facteurs de risques.....	25
2.2	Anatomopathologie	26
2.2.1	Rappels anatomiques.....	26
2.2.2	Rappels histologiques	26
2.2.3	Carcinome épidermoïde	27
2.2.4	Adénocarcinome	27
2.2.5	Autres tumeurs épithéliales	27
2.3	Histoire naturelle.....	28
2.3.1	Envahissement local.....	28
2.3.2	Envahissement loco-régional.....	28
2.3.3	Extension à distance.....	28
2.4	Diagnostic.....	29
2.4.1	Examen clinique.....	29
2.4.1.1	Examen gynécologique	29
2.5	Bilan para-clinique.....	30
2.5.1	Examens radiologiques [6].....	30
2.6	Classification.....	31
2.6.1	La classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique 1994) [12].....	31
2.6.2	La classification TNM	31
2.7	Prévention, dépistage	34
2.8	Traitement.....	34
2.8.1	Modalités thérapeutiques	34
2.8.1.1	Chirurgie.....	34
2.8.1.2	Radiothérapie.....	35
2.8.1.2.1	Technique de traitement.....	36
2.8.1.2.1.1	Traitement à 4 faisceaux ‘en boîte’	36
2.8.1.2.1.2	Dose, étalement, fractionnement	38
2.8.1.3	Curiethérapie	40
2.8.1.3.1	Technique de curiethérapie	40
2.8.1.3.1.1	Application	40
2.8.1.3.1.2	Curiethérapie à bas débit de dose	40
2.8.1.3.1.3	Curiethérapie de débit pulsé (PDR).....	41
2.8.1.3.2	Prescription, dosimétrie	41
2.8.1.4	La chimiothérapie.....	43
2.8.2	Radiobiologie des associations radiochimiothérapie.....	43
2.8.3	Stratégie thérapeutique.....	44
2.8.3.1	Tumeur du col utérin de stade IB2 à IVA.....	44
2.8.3.2	Radiochimiothérapie.....	44
2.8.3.3	Chirurgie.....	46
2.8.3.4	Patientes métastatiques Stade IVB	46
2.8.4	Complications du traitement	46
2.8.4.1	Chirurgie seule.....	46
2.8.4.2	Complications des associations radiochimiothérapie	47

3	ETUDE RETROSPECTIVE	48
3.1	Introduction	48
3.2	Matériels et méthodes	48
3.2.1	Critères d'inclusion	48
3.2.2	Critères d'exclusion	49
3.2.3	Bilan pré thérapeutique	49
3.2.4	Stratégie thérapeutique	49
3.2.5	Traitements reçus	49
3.2.5.1	Chimiothérapie	49
3.2.5.2	Radiothérapie	50
3.2.5.2.1	Radiothérapie externe	50
3.2.5.2.2	Curiethérapie	51
3.2.5.2.2.1	Endocavitaire	51
3.2.5.2.2.2	Interstitielle	52
3.2.5.2.3	Etalement de la radiothérapie	52
3.2.5.3	Chirurgie	53
3.2.6	Méthodes d'évaluations	53
3.2.6.1	Volume traité en radiothérapie	53
3.2.6.2	Volume de curiethérapie	53
3.2.6.2.1	Endocavitaire	53
3.2.6.2.2	Interstitielle	54
3.2.7	Méthodes statistiques	54
3.2.8	Critères de jugement principaux	55
3.2.8.1	Taux de toxicité tardive	55
3.2.8.2	Taux de contrôle local	55
3.3	Résultats	55
3.3.1	Population de l'étude	55
3.3.1.1	Caractéristiques démographiques	55
3.3.1.2	Caractéristiques cliniques	56
3.3.1.3	Caractéristiques thérapeutiques	57
3.3.2	Toxicité	58
3.3.2.1	Volume de radiothérapie	58
3.3.2.1.1	Toxicité aiguë	58
3.3.2.1.2	Toxicité tardive	58
3.3.2.2	Chimiothérapie	58
3.3.2.2.1	Toxicité aiguë	58
3.3.2.2.2	Toxicité tardive	59
3.3.2.3	Volume de curiethérapie	59
3.3.2.3.1	Volume PDR/volume Curietron	59
3.3.2.3.1.1	Toxicité tardive	59
3.3.2.3.2	Dose au point V	60
3.3.2.3.3	Dose au point R	60
3.3.2.3.4	PDR et Curietron	60
3.3.2.3.5	Curiethérapie interstitielle	60
3.3.2.4	Chirurgie	61
3.3.3	Survie globale	61
3.3.3.1	Survie globale par stades	62
3.3.4	Survie sans événement	63
3.3.4.1	Survie sans événement par stades	63
3.3.5	Survie sans récurrence locale	64
3.3.5.1	Survie sans récurrence locale par stade	64
3.4	Discussion	65
3.4.1	Critiques de l'étude	65
3.4.2	Toxicité aiguë	65
3.4.3	Toxicité tardive	66
3.4.4	Survie globale	67
3.4.5	Survie sans maladie et survie sans récurrence locale	67
3.4.6	Optimisation de la radiothérapie	67

3.4.6.1	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	68
3.4.6.2	Radiothérapie stéréotaxique	69
3.4.6.3	Curiethérapie	70
4	CONCLUSION	72
5	BIBLIOGRAPHIE	73
6	ANNEXES	79

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 :	Classifications TNM et FIGO	32
Tableau 2 :	Classifications cliniques TNM et FIGO.....	33
Tableau 3 :	Classification selon Piver[1].....	35
Figure 1 :	Faisceau antérieur mi L4.....	37
Figure 2 :	Faisceau latéral.....	37
Figure 3 :	'Délinéation' des volumes d'intérêts.....	38
Figure 4 :	Dosimétrie 3D coupe sagittale.....	39
Figure 5 :	Comparaison dosimétrique bas débit continu/bas débit pulsé.....	41
Tableau 4 :	Revue de la littérature des essais de radiochimiothérapie.....	45
Tableau 5 :	Caractéristiques de la Radiothérapie.....	52
Figure 6 :	Définition des dimensions des surfaces isodoses.....	54
Tableau 6 :	Caractéristiques des patientes.....	56
Tableau 7 :	Séquences thérapeutiques.....	57
Figure 7 :	Courbe survie globale.....	61
Figure 8 :	Courbes de survie globale en fonction des stades.....	62
Figure 1 :	Courbe de survie sans évènement.....	63
Figure 10 :	Courbe de survie sans évènement par stade.....	63
Figure 11 :	Courbe de survie sans récurrence locale.....	64
Figure 12 :	Courbe de survie sans récurrence locale par stade.....	64

1 Introduction

Avec 500 000 nouveaux cas par an, le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent des cancers gynécologiques dans le monde. Dans la plupart des pays industrialisés, son incidence ne cesse de diminuer depuis 30 ans : 22,4 cas pour 100 000 en 1975 en France, 10,3 pour 100 000, soit 3 300 cas en 1995. L'incidence augmente progressivement à partir de l'âge de 30 ans et l'âge moyen au diagnostic est de 55 ans. Le taux de mortalité des cancers invasifs n'a pas changé depuis 30 ans.

Depuis 1999, le traitement de référence des cancers du col utérin de stade $\geq$ IB2 est l'association radiothérapie et chimiothérapie concomitantes à base de sels de platine. Cette association thérapeutique améliore la survie au prix d'une majoration des toxicités.

Ce travail rapporte les principes généraux de la prise en charge des cancers du col de stade $\geq$ IB2.

Le but de l'étude est d'évaluer dans le temps, après radiochimiothérapie concomitantes, les toxicités aiguës et tardives, le taux de contrôle local, la survie globale et d'identifier des facteurs prédictifs de complications tardives, enfin de comparer nos résultats à ceux de la littérature et de proposer des techniques d'optimisation de la radiothérapie.

2 GENERALITES

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Incidence

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer de la femme à l'échelle mondiale, environ 80 % des cas survenant dans les pays en voie de développement. L'estimation du nombre total de nouveaux cas atteignait en 2000 le chiffre de 500 000 [2].

Les régions à haute incidence sont : l'Amérique latine, l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du Sud-Est. Dans les pays en voie de développement, on observe des taux d'incidence de 30 à 50 pour 100 000 femmes par an, pouvant aller jusqu'à 67 pour 100 000 (Zimbabwe) [3].

Les régions à faible incidence sont : l'Europe de l'Ouest, l'Amérique du nord et la Chine. Il existe une relation arithmétique inverse entre le produit national brut et l'incidence de la maladie.

Dans les pays industrialisés, la mortalité a fortement diminué ces 40 dernières années du fait du dépistage systématique par frottis cervico-vaginal et du traitement des états précancéreux. On estime que, dans les pays où le dépistage de masse a été réalisé, les taux de mortalité par cancer du col utérin ont diminué d'au moins 50%.

En France en 1995, le taux d'incidence, standardisé sur la population européenne, était estimé à 10,02 cas pour 100 000 femmes avec un taux de décès de 3,43 pour 100 000 femmes.

Pour l'ensemble des pays de l'union européenne, ces deux taux étaient respectivement de 9,87 et 3,23 [4].

2.1.2 Facteurs de risques

Le cancer du col est considéré comme une maladie sexuellement transmissible.

Les principaux facteurs de risques du cancer du col utérin sont les suivants :

2.1.2.1 Infection par Human Papilloma Virus (HPV)

L'infection de la muqueuse du col utérin par HPV expose à un risque majeur. L'association est moins fréquente dans les dysplasies de bas grade (30% des cas) que dans celles de haut grade, (80% des cas), et elle est de 99% dans les cancers épidermoïdes. Certains

types de papilloma virus ont été reconnus comme les agents étiologiques principaux. Ce sont les types 16 et 18 principalement, et moins souvent les types 31,33, 35, 39 [5].

Le virus HPV pénètre dans la cellule épithéliale au niveau du col utérin. Il peut alors s'intégrer au génome de la cellule. Le génome des virus oncogènes exprime des protéines E6 et E7. Ces oncoprotéines interagissent avec les protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire normal que sont la protéine du rétinoblastome et la protéine p53. L'absence de contrôle du cycle cellulaire conduit alors à l'immortalisation des cellules infectées par l'HPV et donc à la création de cellules cancéreuses. Il existe des variantes de HPV 16 qui diffèrent dans leur façon de dégrader le gène p53. Elles diffèrent dans leur distribution géographique et probablement dans leur potentiel oncogène [6]. L'HPV 16 est retrouvé fréquemment associé aux carcinomes épidermoïdes alors que l'HPV 18 est plus fréquemment associé à l'adénocarcinome. Leur valeur pronostique n'a pas été démontrée. Il n'y a donc pas d'intérêt à les typer en dehors de protocoles de recherche.

2.1.2.2 Tabac

C'est un facteur de risque indépendant pour la dysplasie et le cancer invasif. Les substances carcinogènes spécifiques du tabac et les hydrocarbures aromatiques polycycliques ont été identifiés dans le mucus cervical et l'épithélium des fumeuses [3].

2.1.2.3 Sexualité

La précocité des premiers rapports sexuels (moins de 16 ans), du fait de l'immaturité de la zone de jonction exocol-endocol.

Les partenaires multiples (plus de 4) chez la femme et chez le conjoint.

Ces facteurs de risques sont liés en fait à l'infection par HPV, et ne sont pas des facteurs indépendants.

2.1.2.4 Autres facteurs de risques

- Immunodépression.
- Infection VIH : Les patientes infectées par le virus VIH présentent davantage de cancers du col qui sont plus agressifs et plus évolués.
- Prise de médicaments immunosuppresseurs et immunomodulateurs.
- Les grossesses précoces et multiples (rôles éventuels de traumatismes du col).
- Niveau socio-économique bas, niveau d'éducation insuffisant.

2.2 Anatomopathologie

2.2.1 Rappels anatomiques

Le col utérin occupe le 1/3 inférieur de l'utérus. De forme cyclique, il est dirigé vers le bas et l'arrière et pénètre le 1/3 supérieur du vagin ; c'est la partie vaginale du col.

Le col présente une lèvre antérieure et une lèvre postérieure. Autour du col se situent les culs-de-sac vaginaux. L'isthme est la zone de transition entre le corps et le col utérin.

2.2.2 Rappels histologiques

Le col utérin est constitué de 2 parties : l'exocol et l'endocol, séparés par la zone de jonction.

- L'exocol : c'est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Il comporte à sa partie centrale l'orifice externe. Comme le vagin, il est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé (épithélium malpighien).

- L'endocol : il relie l'orifice externe à l'isthme utérin. Il est revêtu d'un épithélium glandulaire mucosécrétant, qui s'invagine dans le chorion sous-jacent, réalisant les glandes endocervicales.

- La zone de jonction : c'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien et l'épithélium glandulaire. Cette transition se fait de manière abrupte. Elle est située à l'orifice externe.

2.2.3 Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde est le carcinome le plus commun. Il représente 80 à 90% des lésions invasives.

Le point de départ de la plupart des tumeurs du col utérin est la zone de jonction.

Le carcinome épidermoïde infiltrant est souvent associé et précédé par une CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*). Moins de 5 % des CIN1 évoluent vers un carcinome épidermoïde ; deux tiers des CIN3 évoluent vers un carcinome épidermoïde en 3 à 20 ans.

Les carcinomes épidermoïdes évoluent donc en 2 phases : on parle de carcinome in situ, puis de carcinome invasif.

Carcinome in situ : il correspond au stade histologique CIN 3. Toute la hauteur de l'épithélium présente une prolifération épithéliale atypique, la membrane basale n'est pas franchie.

Carcinome invasif : le carcinome franchit la membrane basale et envahit le chorion.

2.2.4 Adénocarcinome

Les adénocarcinomes représentent 5 à 25% des carcinomes du col. Actuellement, on constate une augmentation de leur fréquence, notamment chez les femmes jeunes (moins de 35 ans). Au moins 50 % des adénocarcinomes sont associés à une CIN ou à un carcinome épidermoïde infiltrant. Ils se développent à partir de l'épithélium cylindrique endocervical.

2.2.5 Autres tumeurs épithéliales

- Carcinome adénosquameux,
- carcinome à cellules vitreuses,
- carcinome adénoïde kystique,
- carcinome adénoïde basal,
- tumeur carcinoïde,
- carcinome à petites cellules,
- carcinome indifférencié.

2.3 Histoire naturelle

2.3.1 Envahissement local

Le carcinome épidermoïde naît à la jonction exocol-endocol. Selon l'endroit où est située cette jonction, le cancer se développera sur l'exocol ou l'endocol. Quand il se développe sur l'exocol, cas le plus fréquent, la tumeur se développe vers la cavité vaginale ; on observe alors une tumeur bourgeonnante ou ulcéro-bourgeonnante. Dans le cas d'un développement endocervical, la prolifération se fait essentiellement vers la profondeur ; on parle de col « en barillet ».

2.3.2 Envahissement loco-régional

A partir de la jonction cylindro-squameuse, le cancer se propage en direction de l'exocol et de l'endocol. L'extension vers le vagin se fait par contiguïté, rarement par perméation lymphatique. L'atteinte de l'endomètre est plus rare, celle des paramètres se fait par contiguïté et par voie lymphatique, moins par voie sanguine et le long des terminaisons nerveuses. La vessie et le rectum sont atteints par propagation directe.

2.3.3 Extension à distance

Elle se fait par voie sanguine et lymphatique.

L'extension lymphatique à partir de l'utérus peut emprunter plusieurs voies :

- Propagation le long des vaisseaux utérins vers les ganglions du paramètre, les chaînes iliaques externes et obturatrices et/ou les ganglions hypogastriques,
- progression en arrière le long des ligaments utéro-sacrés vers les ganglions de la concavité sacrée.

Le drainage lymphatique se fait vers les chaînes iliaques externes et internes, puis vers les chaînes iliaques primitives et lombo-aortiques. Les ganglions des chaînes iliaques primitives voire lombo-aortiques, peuvent être envahis sans atteinte d'autres relais. La fréquence d'envahissement ganglionnaire croît avec le volume tumoral. L'envahissement des chaînes ganglionnaires extra-pelviennes est associé à un risque métastatique élevé. Un envahissement ganglionnaire inguinal peut être observé en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin ou associé à une atteinte lombo-aortique.

L'extension métastatique par voie hématogène se fait en général après l'extension lymphatique. Les métastases à distance les plus fréquentes sont hépatiques et pulmonaires, les autres localisations (osseuses, cérébrales,...) sont plus rares.

2.4 Diagnostic

Les lésions non invasives sont asymptomatiques. Il s'agit de découverte suite à un frottis de dépistage.

Les lésions invasives peuvent également être découvertes par un frottis de dépistage, ou bien lors de biopsies d'une lésion dysplasique suspecte. Les cancers de stade IB restent longtemps asymptomatiques. Le maître symptôme est constitué par les métrorragies (provoquées par les rapports) et par des leucorrhées (devant des formes infectées). Devant des formes avancées, il faut rechercher des signes d'extension pelvienne, un retentissement urinaire (ou plus rarement digestif), et des signes de compression vasculo-nerveuse.

2.4.1 Examen clinique

Un examen général doit être effectué pour évaluer les aires ganglionnaires, le volume et la consistance du foie.

2.4.1.1 Examen gynécologique

L'examen au spéculum permet de visualiser l'aspect et les dimensions du col utérin, la situation de l'orifice externe et d'effectuer une biopsie. Au retrait du spéculum, les parois vaginales sont examinées à la recherche d'une extension vaginale.

Les touchers vaginal, rectal et la palpation abdomino-pelvienne, permettent d'apprécier l'extension néoplasique aux parois vaginales, aux structures para-cervicales et para-vaginales (cloisons vésico-vaginale et recto-vaginale), aux culs de sacs et aux paramètres. Le toucher combiné permet d'évaluer l'extension postéro-latérale le long des ligaments utéro-sacrés. Cet examen doit être effectué dans de bonnes conditions, en position gynécologique, avec vessie et rectum vides. L'examen sous anesthésie générale, permet une meilleure appréciation de l'extension du cancer. La malade est bien relâchée et l'examineur n'est pas gêné par la douleur qu'il peut provoquer. Une évaluation par différents médecins et la réalisation de prélèvements supplémentaires peuvent être effectués si nécessaire.

L'examen sous anesthésie générale doit être complété par une cystoscopie, si il existe un doute sur l'envahissement vésical.

La rectoscopie est effectuée seulement dans le cas d'une symptomatologie évocatrice.

Les constatations cliniques de l'examen sont consignées sur un schéma daté et signé.

2.5 Bilan para-clinique

Le bilan biologique doit comporter une numération formule sanguine, une crase, des tests hépatiques et rénaux.

Les marqueurs tumoraux n'ont pas d'intérêt dans cette pathologie.

2.5.1 Examens radiologiques [7]

La visualisation de l'appareil urinaire est un standard. Elle peut être réalisée par urographie intraveineuse, échographie, tomodensitométrie ou éventuellement par IRM.

Le bilan local est réalisé au mieux par IRM. L'utilisation d'examens d'imagerie pour ce bilan local est optionnelle pour les tumeurs de stade IB1 de petite taille (voir la classification FIGO, tab 1. Page 32).

Le bilan d'extension ganglionnaire, en l'absence de vérification chirurgicale, doit être réalisé pour toute tumeur invasive. La lymphographie bipédieuse, examen de référence, est actuellement remplacée par le scanner ou l'IRM.

Il n'existe pas de consensus pour la recherche de métastases : certaines équipes réalisent systématiquement un scanner thoraco-abdo-pelvien, d'autres choisissent la radiographie thoracique et l'échographie hépatique. Le Morpho TEP au 18 F-FDG est une option pour l'extension ganglionnaire [8-11] et le bilan à distance. Les résultats du Morpho TEP au 18 F-FDG sont supérieurs à l'imagerie standard IRM et TDM pour le bilan d'extension à distance [10-12].

Certaines équipes réalisent une lymphadénectomie sous coelioscopie permettant de préciser l'envahissement ganglionnaire. La sensibilité de cette technique est supérieure à celle de l'imagerie.

2.6 Classification

2.6.1 La classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique 1994) [13]

C'est la classification la plus répandue (voir les tableaux 1 et 2). Le stade tumoral est défini cliniquement par la taille de la tumeur et son extension pelvienne.

Cette classification ne prend pas en compte l'extension ganglionnaire.

On distingue les formes microscopiques (IA), les formes limitées (IB, IIA), et les formes avancées (III, IV).

2.6.2 La classification TNM

Elle est donnée dans le tableau 2 page 33 et résumée dans le tableau 1 (ci-dessous), où T désigne la taille de la tumeur, N la présence de localisations ganglionnaires, et M la présence de métastases à distance.

Tableau 1 : Classifications TNM et FIGO (résumées)

TNM	Col utérin	FIGO
Tis	In situ	0
T1	Limitée à l'utérus	1
T1a	Diagnostic seulement histologique	IA
T1a1	Profondeur ≤ 3 mm, extension horizontale ≤ 7 mm	1A1
T1a2	Profondeur $> 3-5$ mm, extension horizontale ≤ 7 mm	IA2
T1b	Lésions cliniquement visibles plus grandes que T1a2	IB
T1b1	≤ 4 cm	IB1
T1b2 T2	>4 cm	1B2
T2a	Au-delà de l'utérus sans extension aux parois pelviennes ni au tiers inférieur du vagin	II
T2b	Paramètre respecté	
T3	Atteinte paramétriale	IIA
	Tiers inférieur du vagin/parois pelviennes/hydronéphrose	IIB
		III
T3a	Tiers inférieur du vagin	IIIA
T3b	Parois pelviennes/hydronéphrose	IIIB
T4	Muqueuse de la vessie/du rectum au-delà du petit bassin	IVA
N1	Ganglions régionaux	-
M1	Métastases à distance	IVB

Le stade N définit la présence d'adénopathies régionales : les ganglions paracervicaux, paramétriaux, hypogastriques (iliaques internes, obturateurs), iliaques externes, iliaques primitifs, présacrés et latéro-sacrés.

Les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme des métastases.

Tableau 2 : Classifications cliniques TNM et FIGO

Catégories TNM	Stades FIGO	
TX		Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0		Pas de signe de tumeur primitive
Tis	0	Carcinome in situ (carcinome pré-invasif)
T1	1	Carcinome cervical limité à l'utérus (il n'est pas tenu compte de l'extension au corps)
T1a	IA	Carcinome micro-invasif diagnostiqué par la seule histologie. Toute lésion macroscopiquement visible - même avec extension superficielle - est classée T1b/stade IB
T1a1	IA1	Invasion stromale ≤ 3 mm en profondeur et ≤ 7 mm en extension horizontale
T1a2	IA2	Invasion stromale > 3 mm et ≤ 5 mm en profondeur et ≤ 7 mm en extension horizontale
		Note. La profondeur de l'invasion ne doit pas dépasser 5 mm à partir de la base de l'épithélium d'où elle naît. La profondeur de l'invasion est définie comme la mesure de la tumeur à partir de la jonction épithélio-stromale de la couche papillaire épithéliale adjacente la plus superficielle jusqu'au point d'invasion le plus profond. L'atteinte de l'espace vasculaire, veineux ou lymphatique ne change pas la classification.
T1b	IB	Lésion cliniquement visible limitée au col, ou lésion microscopique $> T1a2/IA2$
T1b1	IB1	Lésion cliniquement visible ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre
T1b2	IB2	Lésion cliniquement visible > 4 cm dans son plus grand diamètre
T2	II	Carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
T2a	IIA	Sans envahissement du paramètre
T2b	IIB	Avec envahissement du paramètre
T3	III	Carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou intéressant le tiers inférieur du vagin, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
T3a	IIIA	Extension au tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
T3b	IIIB	Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet
T4	IVA	Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin
		Note. La présence d'un œdème huileux n'est pas un signe suffisant pour classer une tumeur en T4.
M1	IVB	Métastases à distance

2.7 Prévention, dépistage

Le dépistage est particulièrement efficace grâce à la pratique du frottis cervico-vaginal. Il permet le diagnostic précoce des étapes initiales de la transformation cellulaire, de la dysplasie et de la transformation vers la néoplasie in-situ, avant les formes invasives et leurs risques de diffusion ganglionnaire et à distance. Il autorise un traitement efficace et sans complication à long terme des stades localisés.

Il n'existait pas jusqu'à récemment de mesures de prévention du cancer du col utérin ayant fait la preuve de leur efficacité. La vaccination HPV serait une mesure de prévention efficace [14-16]. Elle protégerait contre les infections à HPV (6, 11, 16 et 18) durant au moins 2 ans pour le vaccin quadrivalent[16] et pour une durée de quatre ans [14, 15] pour le vaccin bivalent (16 et 18).

2.8 Traitement

2.8.1 Modalités thérapeutiques

2.8.1.1 Chirurgie

La chirurgie a été la première méthode thérapeutique appliquée aux cancers du col utérin.

Cette chirurgie doit être une chirurgie radicale qui traite tout le volume concerné par la maladie et ses prolongements infra-cliniques éventuels. En fonction du stade, l'exérèse sera plus ou moins élargie aux tissus peri-utérins.

Elle comporte différentes modalités :

- La conisation est réservée aux carcinomes in situ,
- l'hystérectomie, qui peut être définie selon la classification de Piver [1] (type I à V).

Tableau 3 : Classification selon Piver[1]

Type I	hystérectomie extra fasciale
Type II	section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée ; colpectomie du tiers supérieur du vagin
Type III	exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne; colpectomie de la moitié supérieure du vagin
Type IV	dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale; colpectomie des trois quarts
Type V	exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle)

L'hystérectomie est le plus souvent associée à :

- Une lymphadénectomie ilio-pelvienne, qui peut remonter jusqu'en lombo-aortique,
- une annexectomie, qui n'est pas obligatoire en cas de tumeur de stade IA et IB1 pour les femmes de moins de 40 ans. Dans le cas d'une conservation ovarienne chez les femmes de moins de 40 ans, il faut réaliser au préalable une transposition ovarienne si une curiethérapie est prévue.

Cas particulier des femmes ayant un désir de grossesse :

En cas de tumeur précoce, en général $\leq$ IA2, on peut proposer un curage percoelioscopique premier, suivi d'une trachélectomie si le curage est négatif.

2.8.1.2 Radiothérapie

Elle est délivrée par des photons de haute énergie (18 à 25 MV), émis par des accélérateurs linéaires de particules.

Le volume tumoral macroscopique (GTV) englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir de l'examen clinique et des données de l'imagerie.

Le volume cible anatomo-clinique (CTV) comprend : le GTV, le col, l'utérus, les paramètres et les annexes. Le CTV comprend le tiers supérieur du vagin si ce dernier n'est pas atteint. Si la tumeur envahit le tiers supérieur du vagin, le CTV englobe la moitié du vagin. Si la tumeur dépasse le tiers supérieur du vagin, ce dernier est inclus en totalité dans le CTV.

Le volume ganglionnaire inclu dans le CTV dépend du bilan d'extension initial. En l'absence d'atteinte ganglionnaire visible, le CTV inclut les ganglions iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitifs bas. En cas d'envahissement ganglionnaire, les ganglions iliaques primitifs et éventuellement les lombo-aortiques peuvent être inclus dans le CTV.

Le volume cible prévisionnel (PTV) tient compte des mouvements des organes, et des incertitudes de repositionnements de la patiente. Ces incertitudes dépendent du matériel utilisé, des contrôles effectués et du système de contention. Une marge de 1cm dans toutes les directions permet de prendre en compte le mouvement des organes. Une marge de 5mm à 1cm est prise pour tenir compte des incertitudes de repositionnements.

2.8.1.2.1 Technique de traitement

En général, la patiente est en décubitus dorsal, avec une mousse sous les genoux, les mains sur la poitrine. Les chevilles sont immobilisées par un système de contention adapté.

Un système de contention abdominal peut se discuter.

Le traitement est réalisé vessie remplie, afin de repousser les anses grêles vers le haut et de diminuer le volume de vessie irradié.

2.8.1.2.1.1 Traitement à 4 faisceaux 'en boîte'

2.8.1.2.1.1.1 Technique de radiothérapie 2D

On utilise 2 faisceaux antéro-postérieurs ayant pour limites :

- Limite supérieure : interlignes L5-S1 en cas de formes limitées sans envahissement ganglionnaire. Mi L4 en cas de formes plus évoluées et/ou d'envahissement ganglionnaire pelvien. D12-L1 en cas d'atteinte lombo-aortique.

- Limite inférieure : elle dépend de l'extension de la lésion, en particulier de l'atteinte vaginale. Le vagin est visualisé sur la scopie après avoir mis en place un tampon imbibé de produit radio-opaque. Elle se situe au minimum sous les ischions.

- Limites latérales des faisceaux antéro-postérieurs : 1,5cm en dehors du détroit moyen.

On utilise 2 faisceaux latéraux ayant pour limite :

- Limites antéro-postérieures : mi symphyse pubienne en avant, mi sacrum ou bord postérieur du sacrum en arrière, en cas d'atteinte des ligaments utéro-sacrés.

Les caches sont ensuite dessinés sur les clichés radiologiques afin de protéger l'intestin grêle en haut, les têtes fémorales en bas sur les faisceaux antéro-postérieurs. Sur les faisceaux latéraux, un cache est dessiné en antérieur, dans la partie supérieure du faisceau afin d'épargner le grêle. Un cache centro-pelvien est positionné sur les faisceaux antéro-postérieurs (à 40 Gy 45 Gy, selon les équipes), en regard de l'utérus et du vagin, pour cacher la zone qui sera ensuite traitée par curiethérapie.

Figure 1: Faisceau antérieur mi L4

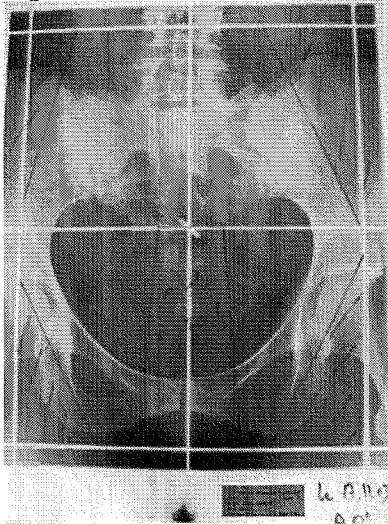


Figure 2 : Faisceau latéral



2.8.1.2.1.2 Radiothérapie conformationnelle

Elle permet de diminuer d'environ 10% les volumes de vessie et de rectum irradiés[17]. Elle nécessite la réalisation d'un scanner effectué en position de traitement, puis la délimitation sur les coupes scanographiques des différents volumes d'intérêts : GTV, CTV, vessie, rectum...

L'irradiation est généralement délivrée par 4 faisceaux (technique en boîte). Le PTV et les caches sont ensuite générés par le système de dosimétrie.

2.8.1.2.1.2 Dose, étalement, fractionnement

La dose délivrée sur la tumeur (T) varie de 40 à 50 Gy en 25 fractions avec des doses par fraction de 1,8 ou 2 Gy. L'étalement se fait classiquement sur 5 semaines.

Une dose de 45 à 50 Gy à visée prophylactique est délivrée sur les ganglions pelviens, avec un étalement de 5 semaines.

Un complément de dose est délivré sur les ganglions pathologiques (Np), pour obtenir une dose de 60 Gy.

Figure 3 : 'Délimitation' des volumes d'intérêts

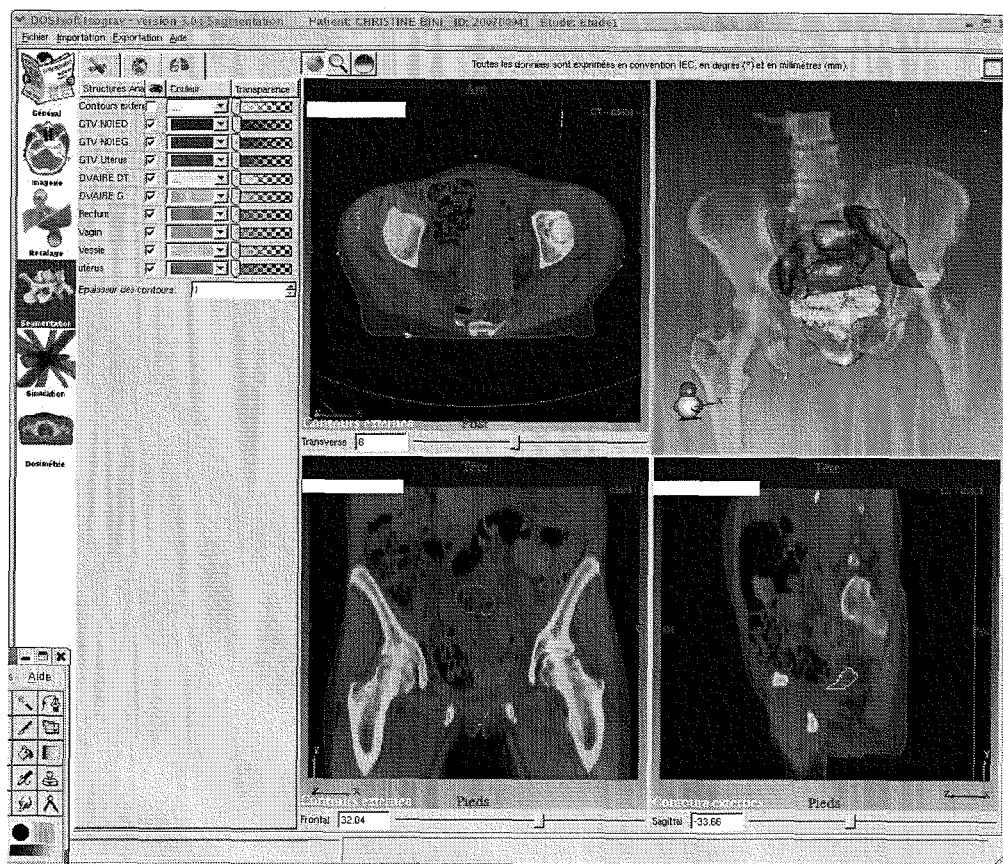
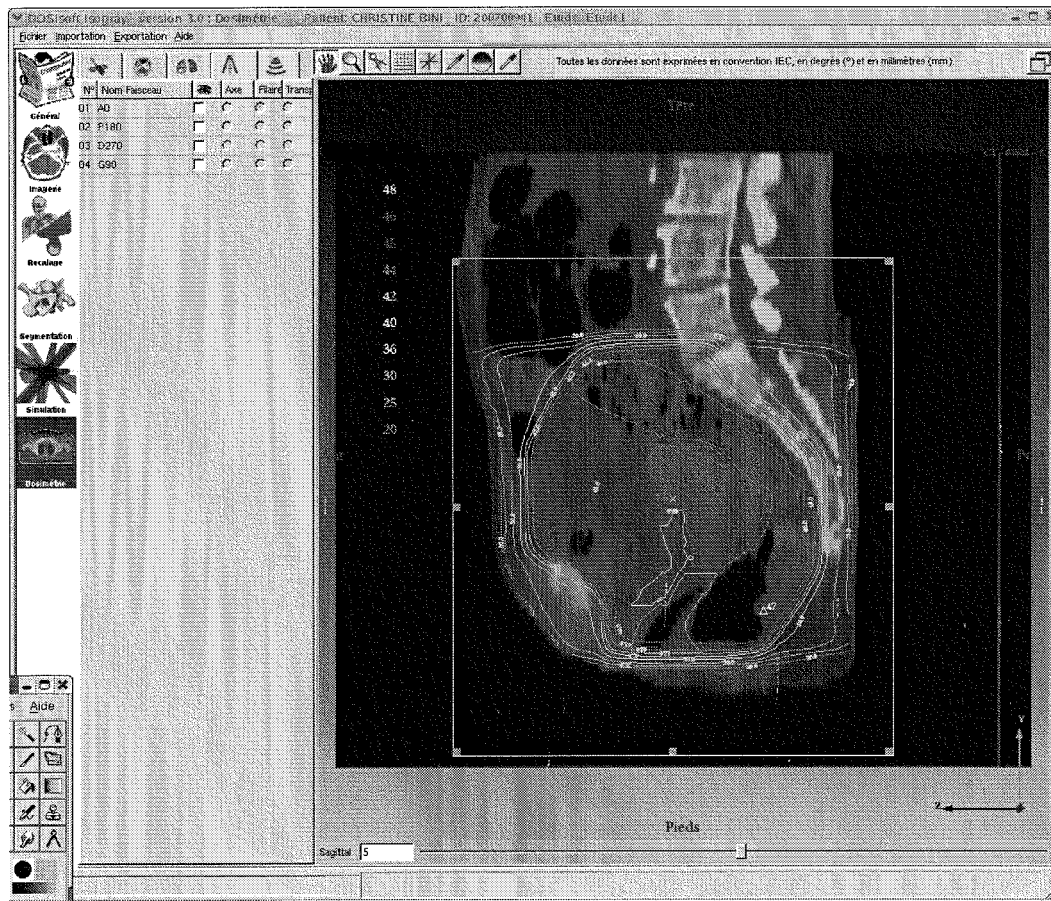


Figure 4 : Dosimétrie 3D coupe sagittale



2.8.1.3 Curiethérapie

La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du col utérin. L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale puisqu'elle va permettre la mise en place de sources radioactives.

2.8.1.3.1 *Technique de curiethérapie*

2.8.1.3.1.1 Application

On utilise différents applicateurs pour la curiethérapie endocavitaire : des applicateurs personnalisés (applicateurs moulés de Chassagne et Pierquin) [18-20] ou des applicateurs standardisés (applicateurs de Fletcher, tandem and ring, anneau vaginal...) [20].

Sous anesthésie générale, une sonde utérine souple ou rigide est introduite après dilatation de l'endocol. L'applicateur cervicovaginal est ensuite positionné en regard du col utérin. Dans ce dernier, sont positionnés les cathéters permettant la mise en place secondaire des sources vaginales.

Pour la curiethérapie interstitielle, les vecteurs sont des aiguilles creuses dont l'extrémité est émoussée et obturée. Leur application se fait dans le vagin, les paramètres et les tissus para-vaginaux, en respectant les règles du système de Paris. Leur immobilisation est réalisée par différents systèmes.

En France la curiethérapie est réalisée à bas débit de dose, avec un débit moyen de 0,5 Gy/heure, ou par une technique dite à débit pulsé, qui reproduit des conditions radiobiologiques proches du bas débit continu. Les radio-éléments utilisés sont le Césium¹³⁷ et l'Iridium¹⁹².

2.8.1.3.1.2 Curiethérapie à bas débit de dose

En curiethérapie à bas débit continu de type Césium¹³⁷, les longueurs des sources radioactives sont choisies en fonction de la taille du col utérin, de l'extension tumorale initiale, et des stocks de sources disponibles. En cas d'atteinte vaginale étendue, le Césium¹³⁷ est remplacé par des fils d'Iridium¹⁹², coupés à la longueur désirée.

La longueur de la source utérine dépend de l'extension tumorale endocervicale, et de la profondeur de la cavité utérine, déterminée lors de l'hystérométrie per-application.

2.8.1.3.1.3 Curiethérapie de débit pulsé (PDR)

Cette nouvelle technologie utilise le principe d'une source ponctuelle unique d'iridium¹⁹² ayant une activité maximale de un Curie (0,5 Curie en France). L'irradiation se fait par pulses, la source se déplace dans les cathéters pas à pas, avec une longueur de pas réglable et des temps d'arrêt programmables. Dans le cas où les temps d'arrêt de la source sont fixes, on obtient une dosimétrie proche de celle d'un fil d'iridium¹⁹² de même activité et de même longueur, si le pas est $\geq$ à 2,5 fois la taille de la source ponctuelle. La source miniaturisée se déplace pas à pas dans les différents cathéters, afin de réaliser la distribution de dose souhaitée. La durée des pulses est inférieure à une heure, laissant ainsi le temps au personnel soignant de réaliser les soins avec une radioprotection optimale. Le nombre de pulses dépend de la dose à délivrer, de l'activité de la source, et du volume d'irradiation.

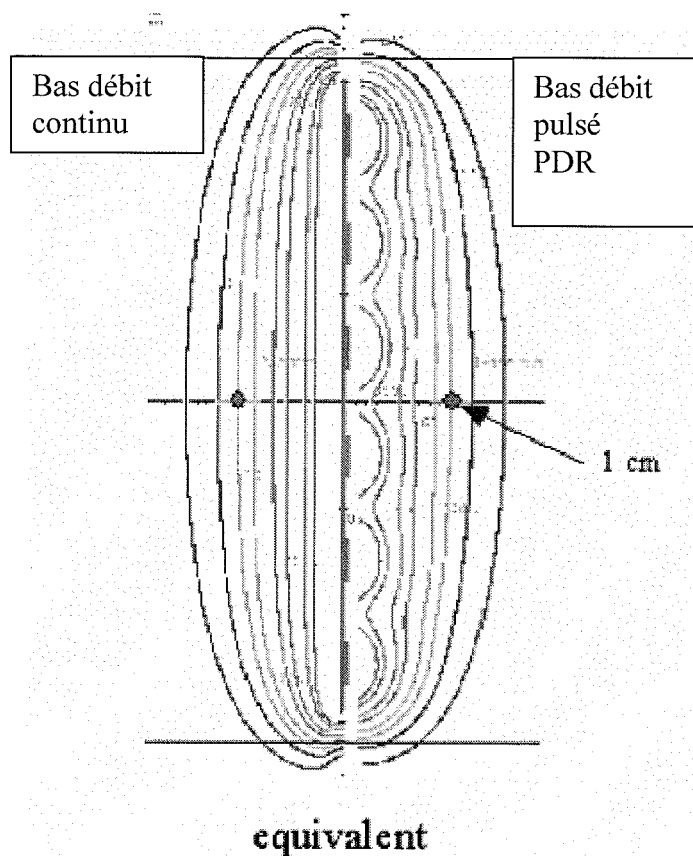


Figure 5 : Comparaison dosimétrique bas débit continu/bas débit pulsé

2.8.1.3.2 Prescription, dosimétrie

La dosimétrie est réalisée soit sur des clichés orthogonaux de face et de profil, en décubitus dorsal, et après opacification du ballonnet de la sonde vésicale (dosimétrie 2D), soit sur des coupes transversales scanographiques ou sur des coupes IRM, afin de réaliser une

dosimétrie 3D. Pour la dosimétrie 2D, des sources fictives sont introduites dans les cathéters utérins et vaginaux. Les cathéters, ainsi que les différents points d'intérêts définis ci-dessous sont reconstruits par une méthode de reconstruction orthogonale.

Les points d'intérêts systématiquement relevés sont les points de repères suivants :

- du col (CA : col antérieur et CP : col postérieur), correspondant à 2 grains d'argent insérés au niveau de la lèvre antérieure et postérieure du col, lors de l'examen gynécologique per curiethérapie,
- du moule (MA : moule antérieur et MP moule postérieur), correspondant à 2 billes métalliques insérées sur la face antérieure et postérieure du moule lors de sa fabrication (au niveau des limites antérieures et postérieures du col),
- du col construit (CCA : col antérieur construit et CCP : col postérieur construit), situés 1cm au dessus des points MA et MP dans l'axe de la sonde utérine,
- de la vessie (point V), situé au centre de la paroi postérieure du ballonnet de la sonde vésicale), selon les recommandations du rapport 38 de l'ICRU [21].
- du rectum (point R), situé au milieu des sources vaginales, à 5mm en arrière de la paroi vaginale postérieure, conformément au rapport 38 de l'ICRU [21].

La dosimétrie 3D nécessite le 'contourage' des organes à risques : vessie, rectum et sigmoïde, et du volume cible tumoral. Les cathéters sont reconstruits à partir des images transversales. Les points décrits précédemment sont mis en place. Le logiciel fournit alors une dosimétrie prévisionnelle.

La dose prescrite varie en fonction de la stratégie thérapeutique choisie, en fonction des équipes de curiethérapie, et du type d'application. Elle doit réaliser un compromis entre la dose nécessaire pour permettre une efficacité optimale sur la tumeur, et la dose maximale tolérable par les organes critiques de voisinage.

2.8.1.4 La chimiothérapie

Les stratégies de chimiothérapie néo adjuvantes et adjuvantes se sont avérées plus toxiques qu'efficaces.

En revanche, les associations concomitantes (radiochimiothérapie) ont démontré, dans les cancers du col à un stade avancé, leur supériorité sur la radiothérapie seule, avec un gain absolu en survie d'environ 10% [22-26]. Différents schémas de chimiothérapie ont été testés ; les schémas efficaces comportent tous un sel de platine.

2.8.2 Radiobiologie des associations radiochimiothérapie

Nous aborderons uniquement les radiochimiothérapies concomitantes qui consistent à administrer les deux traitements en même temps. Les buts sont d'agir sur les cellules cancéreuses à distance des volumes irradiés, de lutter ainsi contre la diffusion micro-métastatique, d'améliorer le contrôle local et ainsi d'augmenter la survie.

En dehors des champs d'irradiation, la chimiothérapie agit par son mécanisme propre.

Différents mécanismes expliquent la meilleure efficacité de l'association radiochimiothérapie :

- Modifications des lésions radio induites,
- inhibitions des réparations,
- synchronisation en phase radiosensible,
- promotion de l'apoptose,
- action sur les cellules hypoxiques,
- réoxygénation,
- action sur l'angiogénèse.

Dans le cas du cancer du col utérin, la drogue principalement utilisée est le Cis platine. Ce dernier produit au niveau des molécules d'ADN des adduits entre la molécule de platine et les bases guanines de l'ADN. Les adduits inter brins sont des lésions irréparables (5% des adduits), alors que les adduits intra brins sont réparables par la cellule.

L'association radiothérapie - Cis platine conduit à des modifications des lésions radio induites ce qui les rend irréparables [27].

Le second mécanisme est l'inhibition de la DNA-PK par le Cis platine [28].

Également, le 5 fluoro-uracile est souvent utilisé dans le traitement des cancers du col. Il agit en formant un complexe stable avec la thymidilate synthase ce qui conduit à son

inhibition, d'où la déplétion du pool de thymidine puis l'inhibition de la réparation de l'ADN. Il en résulte une inhibition de la réparation des lésions radiques. Ces mécanismes augmentent l'activité anti-tumorale mais majorent également les toxicités aiguës et tardives.

2.8.3 Stratégie thérapeutique

Nous aborderons les possibilités thérapeutiques uniquement pour les tumeurs du col de stade $\geq$ IB2 qui sont le sujet de notre travail.

Dans le cas des cancers du col de stade IB2 et IIA, l'augmentation de la taille de la tumeur a un rôle défavorable, mais ce n'est pas un facteur pronostique indépendant dans les formes évoluées [29-31]. L'extension ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant [30].

L'extension paramétriale a une influence péjorative sur le contrôle pelvien de la maladie [31-33].

2.8.3.1 Tumeur du col utérin de stade IB2 à IVA

Cette catégorie comprend les tumeurs où le col mesure plus de 4cm de diamètre, ou bien les tumeurs qui s'étendent au delà du col utérin. Les tumeurs de stade IVB seront abordées à part.

2.8.3.2 Radiochimiothérapie

Depuis 1999 et la publication de 4 essais randomisés [22, 23, 25, 34], comparant la radiothérapie seule (comportant un premier temps de radiothérapie externe et un second de curiethérapie) ou associée à l'hydroxyurée et la radiochimiothérapie concomitante à base de cis platine, la radiochimiothérapie avec cis platine s'est imposée comme le standard thérapeutique pour les tumeurs du col utérin localement avancées. Le gain absolu en survie est d'environ 10%.

Une première méta-analyse a été publiée en 2001 [35, 36] regroupant 19 essais thérapeutiques (17 publiés et 2 non publiés) incluant 4580 patientes randomisées entre radiochimiothérapie et un bras de référence. La chimiothérapie était le plus souvent à base de cis platine. La survie sans progression et la survie globale étaient augmentées respectivement

de 16% et 12%. En parallèle, les toxicités aiguës de grade 3 et 4 ont été augmentées de manière significative, les toxicités tardives n'ont pu être établies par manque de données.

Ces résultats ont été confirmés par la mise à jour de 2005 [37] qui retrouve une survie globale augmentée de 10%, et une survie sans récurrence augmentée de 13%.

La méta-analyse de Lukka H [38] étudie des radiochimiothérapies à base de cis platine et confirme les résultats précédents.

Tableau 4 : Revue de la littérature des essais de radiochimiothérapie

Étude	Stade	Traitement standard	Traitement expérimental	Taux de survie globale	p
Keys [22] GOC123	IB2	RT	RT + CDDP hebdomadaire	74% vs 83 %	0,008
Morris[23] Eifel[39] RTOG90-01	IB2-IVA	RTchamp élargi	RT + CDDP, 5-FU	41 % vs 67 %	<0,001
Rose [34] GOG 120	IIB-IVA	RT + HU	RT + CDDP hebdo RT + CDDP + 5-FU +HU	49,7%vs67 % 49,7%vs 64%	0,02
Whitney [25] GOC 85	IIB-IVA	RT + HU	RT + CDDP, 5-FU	52 % vs 62 %	0,018
Pearcey[40]	IA-IIA avec T > 5cm ou IIB	RT	RT + CDDP hebdo	62 vs 58%	NS

RT : radiothérapie ; HU : hydroxyurée ; CDDP : Cis platine ; 5-FU : 5 Fluoro-Uracile

2.8.3.3 Chirurgie

La chirurgie de type Piver III est fréquemment réalisée après radiochimiothérapie. Elle est recommandée après radiochimiothérapie pour les stades IB2, IIA et IIB proximaux.

Pour les Stades IIB distal, III et IV la chirurgie n'est pas recommandée après radiochimiothérapie [41]. Cependant, dans l'étude de Classe et al [42], la chirurgie pour les stades IB2-IVA, après radiochimiothérapie, augmente le contrôle local chez les patientes ayant une réponse histologique incomplète, avec une toxicité acceptable. Pour le stade IVA, l'exentération pelvienne après radiothérapie et/ou chimiothérapie est une option.

2.8.3.4 Patientes métastatiques Stade IVB

On réalise en général une mono chimiothérapie à base de cis platine[43], à visée palliative. Le traitement local peut comporter une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie. Une chirurgie peut être envisagée dans de rares cas. Les traitements sont discutés au cas par cas selon l'état général et les souhaits de la patiente. Dans le cas particulier du stade IVB avec atteinte métastatique uniquement lombo-aortique, un traitement à but curatif est à discuter.

2.8.4 Complications du traitement

2.8.4.1 Chirurgie seule

Les complications aiguës sont essentiellement des complications thromboemboliques et vésicales. Les séries rapportent 2,5% de plaies vésicales, et 0,8% de plaies digestives comme complications péri-opératoires les plus fréquentes. Les iléus postopératoires sont fréquents, les occlusions vraies sont plus rares.

Les complications tardives :

- L'incontinence urinaire est décrite avec une fréquence de 10% à 70% dans la littérature [44, 45],
- les sténoses urétérales : elles doivent faire éliminer en premier lieu une récurrence tumorale,

- les lymphocèles et lymphoedèmes doivent faire éliminer en premier lieu une récurrence tumorale.

Les complications de la coeliochirurgie semblent peu fréquentes lorsque cette technique est réalisée par des équipes spécifiquement formées.

2.8.4.2 Complications des associations radiochimiothérapie

L'augmentation des toxicités aiguës est connue pour l'association radiochimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule dans les cancers du col, avec un odds ratio variant de 2,22 pour la toxicité gastro-intestinale à 8,6 pour la toxicité sur les plaquettes [35, 46]. Les toxicités les plus fréquentes sont hématologiques, gastro-intestinales, muqueuses et cutanées [47].

Les toxicités tardives posent le problème de leur cotation, il faut utiliser une échelle commune d'où la proposition de l'échelle SOMA-LENT, fruit de la collaboration de groupes de travail de l'EORTC et du RTOG [48]. Cependant, elle est peu utilisée car trop complexe. L'enregistrement incomplet, le suivi insuffisant et l'utilisation d'échelles de cotations différentes, rendent les comparaisons entre les différents bras de traitements difficiles [35, 46]. Deux essais [39, 40] décrivent la toxicité tardive et ne retrouvent pas de différence significative entre les bras radiothérapie et les bras radiochimiothérapie. L'actualisation de l'essai GOG 120 [49] ne retrouve pas de différence significative en terme de toxicité tardive, entre les bras radiochimiothérapie, avec du cis platine et le bras avec de l'hydroxyurée. Cependant en comparaison à des essais de radiothérapie seule les complications tardives semblent augmenter. Le gain en survie est par ailleurs confirmé par cette mise à jour.

3 ETUDE RETROSPECTIVE

3.1 Introduction

Le traitement des cancers du col de stade supérieur ou égal à IB2 repose sur des traitements combinés de type radiochimiothérapie plus ou moins chirurgie en fonction de l'extension initiale et de la réponse au traitement. L'association radiochimiothérapie augmente la survie au prix d'une majoration [22, 23, 25, 34] des toxicités aiguës et d'une probable augmentation des toxicités tardives.

Le but de notre étude était de comparer nos résultats en terme de survie globale, de survie sans récurrence et de toxicité tardive à ceux de la littérature, et de déterminer si les volumes irradiés en curiethérapie et en radiothérapie externe étaient prédictifs de complications. Le volume étudié en curiethérapie était la zone recevant 60 Gy, en analysant les données dosimétriques de l'association radiothérapie-curiethérapie. Pour la radiothérapie externe, la détermination du volume irradié était réalisée à partir des clichés de centrage.

3.2 Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, incluant des patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade avancé, traitées par radiochimiothérapie +/- curiethérapie +/- chirurgie.

3.2.1 Critères d'inclusion

- Patientes présentant un cancer du col utérin de type épidermoïde ou adénocarcinome prouvé histologiquement, de stade $\geq$ IB2 (FIGO).

- Patientes traitées entre mars 1999 et janvier 2006 au Centre Alexis Vautrin (CAV). Les patientes traitées par radiochimiothérapie dans un autre centre ont également été incluses si elles ont bénéficié d'une chirurgie et/ou d'une curiethérapie au CAV. Quarante vingt dix sept patientes ont été incluses.

3.2.2 Critères d'exclusion

- Tumeur de stade < IB2 (FIGO),
- patientes non traitées par radiochimiothérapie,
- patientes traitées par chirurgie première,
- patientes traitées par chimiothérapie première ou curiethérapie première,
- patientes présentant des contre indications médicales à la chimiothérapie ou à la radiothérapie,
- patientes pour lesquelles les données de la radiothérapie étaient manquantes.
- patientes perdues de vue.

3.2.3 Bilan pré thérapeutique

Le bilan pré thérapeutique comprenait toujours un examen clinique, une radiographie pulmonaire (ou un scanner thoracique), une imagerie pelvienne par scanner ou par IRM ; la réalisation d'un Morpho Tep au 18FDG était optionnelle. Toutes les patientes étaient 'stadifiées' selon les critères de la FIGO. Une lymphadénectomie para aortique ou pelvienne pré thérapeutique n'a été effectuée chez aucune patiente.

3.2.4 Stratégie thérapeutique

Toutes les patientes ont bénéficié d'une association radiochimiothérapie à base de sel de platine, suivie d'une curiethérapie.

Une chirurgie était réalisée pour la plupart des patientes de stade FIGO IB2 à IIB proximaux, et pour quelques patientes de stade IIB distaux à IV.

3.2.5 Traitements reçus

3.2.5.1 Chimiothérapie

La chimiothérapie a comporté 3 protocoles d'administration différents, tous à base de sel de platine. Les données étaient disponibles pour 94/97 patientes.

Protocole cis platine 5 Fluoro-Uracile :

J1, J29 CDDP 70 mg/m²

J1-J4 et de J29-J32, 5 FU 1000 mg/m², 72 patientes ont reçu ce protocole.

Protocole carbo platine 5 Fluoro-Uracile :

J1, J29 Carbo platine 350 mg/m²

J1-J4 et de J29-J32, 5 FU 1000 mg/m², 7 patientes ont reçu ce protocole.

Protocole cis platine hebdomadaire :

J1, J8, J15, J22, J29 CDDP 40 mg/ m² 15 patientes ont reçu ce protocole.

3.2.5.2 Radiothérapie

La tumeur devait recevoir 60 Gy, dont 40 à 50 Gy par radiothérapie externe, et 10 à 20 Gy par curiethérapie.

3.2.5.2.1 Radiothérapie externe

La radiothérapie était délivrée conjointement à la chimiothérapie. Toutes les patientes ont été traitées par radiothérapie externe, la dose était délivrée en respectant les règles de l'ICRU 50 et 62 [50, 51]. La radiothérapie délivrait en moyenne à la tumeur 40,9 Gy, avec un minimum à 38 Gy, un maximum à 50 Gy, et un écart type à 2,21. Deux patientes ont reçu un complément de dose de 20 Gy sur la tumeur par radiothérapie externe, car la curiethérapie n'était pas réalisable.

Les chaînes ganglionnaires iliaques ont reçu en moyenne 50,3 Gy avec un minimum à 40,4 Gy, un maximum à 60,4 Gy, et un écart type à 4,6.

Les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques ont été irradiées chez 11 patientes (2 données manquantes) à la dose moyenne de 53,2 Gy, avec un minimum à 40 Gy, un maximum à 60,4 et un écart type à 7,4.

Le fractionnement était de 2 Gy par jour, pour 76% des patientes et de 1,8 Gy par jour pour 24%.

L'étalement de la radiothérapie externe était en moyenne de 38 jours avec un minimum à 28 jours et un maximum à 52 jours. L'irradiation pelvienne était délivrée selon une technique dite 'en boîte', par 2 faisceaux antérieur et postérieur parallèles et opposés, et par 2 faisceaux latéraux parallèles et opposés, avec une énergie de 25 MV.

La limite supérieure des champs d'irradiation était : l'interligne L5-S1 pour 51 patientes, mi L4 pour 22 patientes et D12-L1 en cas d'irradiation lombo-aortique pour 11 patientes.

La limite inférieure était au niveau du bord inférieur des ischions.

Limites latérales des faisceaux antéro-postérieurs : 1,5cm en dehors du détroit moyen.

Limites antéro-postérieures des faisceaux latéraux : mi symphyse pubienne en avant, mi sacrum ou bord postérieur du sacrum en arrière, en cas d'atteinte des ligaments utéro-sacrés.

Une dosimétrie 3D était réalisée pour toutes les patientes avec le logiciel Dosigray® puis à partir de 2005 avec le logiciel Isogray®.

3.2.5.2.2 Curiethérapie

3.2.5.2.2.1 Endocavitaire

La curiethérapie était réalisée 10 à 15 jours après la fin de la radiothérapie externe. Quatre vingt dix patientes ont été traitées par curiethérapie endocavitaire. La dose prescrite était en moyenne de 18,9 Gy avec un minimum à 10 Gy et un maximum à 25 Gy. La prescription était réalisée selon les règles ICRU 32[21].

L'application consistait à la mise en place, sous anesthésie générale, d'une sonde utérine semi rigide après dilatation de l'endocol. Un applicateur cervicovaginal, de type moule personnalisé, était ensuite positionné en regard du col (technique de l'IGR, [18]). Ce moulage contenait 2 cathéters antérieurs parallèles servant à la mise en place des sources vaginales.

Le traitement était réalisé en bas débit continu avec du Césium¹³⁷, en utilisant un projecteur de sources de type Curietron pour 56 patientes. Le traitement était réalisé en débit pulsé avec de l'Iridium¹⁹², en utilisant un projecteur de sources de type PDR pour 34 patientes.

Des clichés orthogonaux, de face et de profil, effectués en décubitus, ont servi de support pour réaliser une dosimétrie 2D, avec le logiciel Dosigray®. Toutes les patientes traitées par le système Curietron et 21 patientes traitées avec le système PDR ont eu une dosimétrie 2D.

Chez 13 patientes traitées par le système PDR, la dosimétrie a été effectuée sur coupes scanographiques (dosimétrie 3D) avec le logiciel PLATO de Nucletron®.

Dans le cas d'un traitement par le système Curietron : la dose moyenne au point V était de 17 Gy, avec un minimum à 8 Gy, un maximum à 32 Gy et un écart type à 11,7 ; la dose moyenne au point R était de 16,5 Gy avec un minimum à 9,5 Gy, un maximum à 26,2 Gy et un écart type à 5,34.

Dans le cas d'un traitement par le système PDR : la dose moyenne au point V était de 17,4 Gy, avec un minimum à 9,2 Gy, un maximum à 36,8 Gy et un écart type à 6,58 ; la dose

moyenne au point R était de 16 Gy avec un minimum à 6,5 Gy, un maximum à 32,8 Gy et un écart type à 5,4.

3.2.5.2.2 Interstitielle

Une curiethérapie interstitielle a été réalisée chez 11 patientes.

La dose prescrite était en moyenne de 14 Gy avec un minimum à 5 Gy et un maximum à 30 Gy.

L'application était effectuée sous anesthésie générale, des aiguilles creuses dont l'extrémité est émoussée et obturée étaient mise en place dans les tissus à traiter en respectant le système de Paris. Leur immobilisation était réalisée par différents systèmes.

Des clichés orthogonaux, de face et de profil, effectués en décubitus, ont servi de support pour réaliser une dosimétrie 2D avec le logiciel Dosigray®.

3.2.5.2.3 Etalement de la radiothérapie

L'étalement de la radiothérapie (radiothérapie externe + curiethérapie) était en moyenne de 50,8 jours avec un minimum à 36 jours, un maximum à 89 jours et un écart type à 8,2.

Tableau 5 : caractéristiques de la Radiothérapie

Stade	IB2	IIA	IIB	III	IV	
radiothérapie externe	17	12	21	35	12	97
Dose médiane T (Gy)	41	41	41	41	41	41
Dose moy N pelvien (Gy)	48,8	48,3	49,3	51	54,1	50,3
Dose moy N LA° (Gy)			49,5	45	54,8	53,2
Pelvis L5-S1	13	10	16	11*	1**	51
Mi L4	4	2	3	13*	0**	22
Lombo-aortique	0	0	2	1*	8**	11
Etalement (jours)	36	36	36	39	43	38
Curiethérapie	17	12	21	34	10	94
Dose moy	18,7	19,2	19,5	20,9	18,7	18,9
Interstitielle	0	1	1	9	0	11
Etalement (jours) (radiothérapie+curie)	47,6	48,4	50	53	53,8	50,8

* 10 données manquantes, ** 3 données manquantes

3.2.5.3 Chirurgie

Une chirurgie de type hystérectomie radicale a été réalisée chez 55 patientes, associée ou non, à un curage pelvien et/ou lombo-aortique.

Les données de la chirurgie étaient disponibles pour 48 patientes.

Des curages pelviens ont été réalisés chez 42 patientes. Le nombre de ganglions prélevés était en moyenne de 11, avec un minimum à 2 et un maximum à 33. Quatre curages pelviens sur 42 était positifs. Il y a eu 2 curages lombo-aortiques effectués, tous 2 négatifs.

Un reliquat tumoral a été retrouvé sur l'histologie chez 26 (54,2%) patientes sur 48.

Le délai moyen entre la curiethérapie et la chirurgie était de 1,7 mois, avec un minimum à 0,75 mois et un maximum à 3,1 mois. La médiane est à 1,5 mois.

3.2.6 Méthodes d'évaluations

3.2.6.1 Volume traité en radiothérapie

Le volume irradié a été classé en trois catégories en fonction de la limite supérieure du champ d'irradiation. Les limites inférieures et latérales variant peu.

- Groupe « pelvis L5-S1 »,
- groupe « mi L4 »,
- groupe « Lombo-pelvien ».

3.2.6.2 Volume de curiethérapie

3.2.6.2.1 Endocavitaire

Le volume irradié recevant 60 Gy (V60Gy) a été estimé en se basant sur l'étude de Bridier et al [52], afin de comparer les volumes d'irradiation délivrés par les deux systèmes de curiethérapie Curietron et PDR. Ces 60 Gy étaient délivrés par l'association radio-curiethérapie.

Nous avons mesuré la hauteur (en cm) de l'isodose de prescription dans un plan de profil médian passant par l'axe de la sonde utérine (h) et les largeurs (en cm) des tiers supérieur et inférieur de cette isodose dans un plan de face passant par l'axe de la sonde utérine (respectivement l et l'). Pour obtenir le V60Gy, nous multiplions les trois mesures et

nous divisons le résultat par 2, nous obtenons alors un volume en cm^3 . Les volumes d'irradiation ont été classés en 2 groupes :

- Groupe 'petit volume' : $V_{60} < \text{à } 70 \text{ cm}^3$,
- groupe 'grand volume' : $V_{60} \geq 70 \text{ cm}^3$.

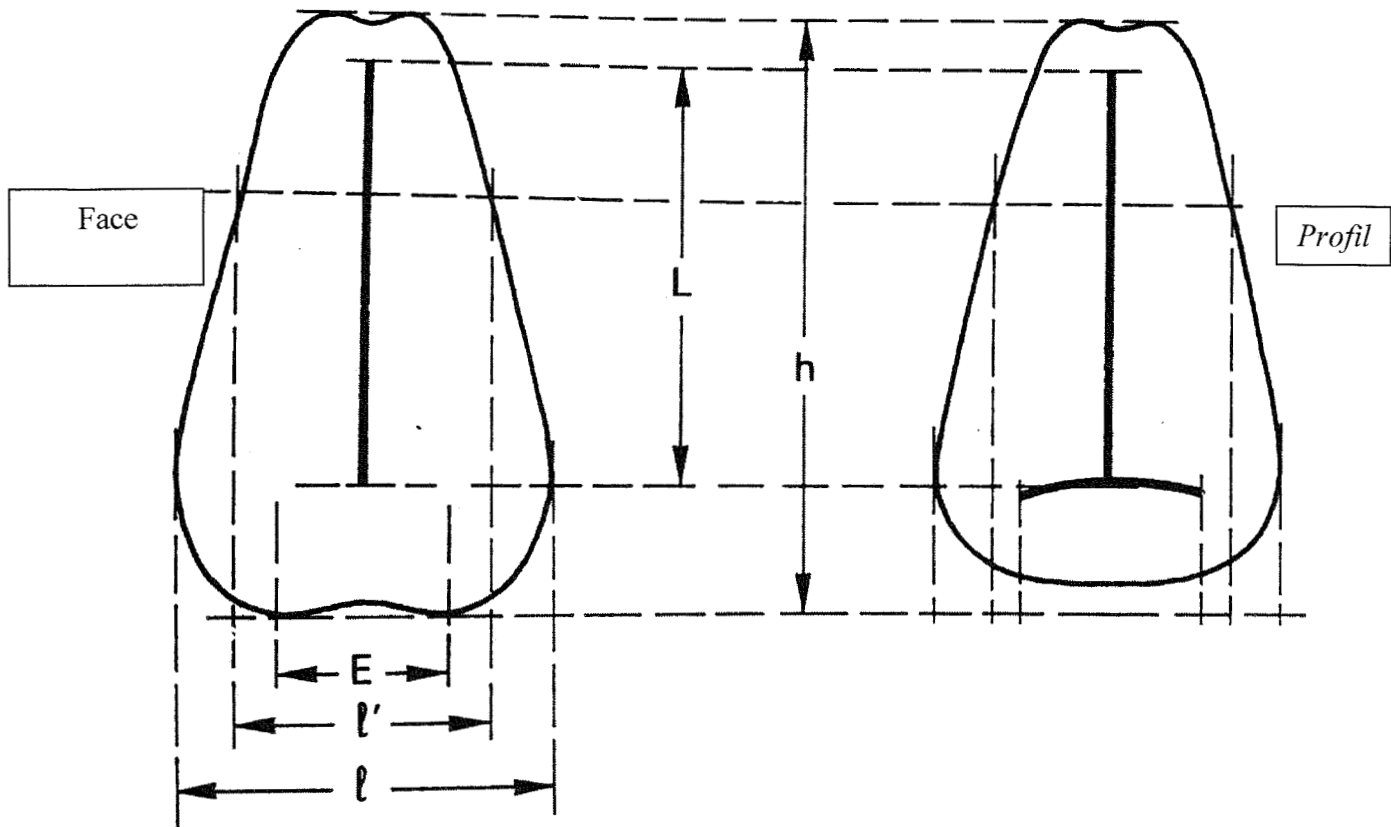


Figure 6 : Définition des dimensions des surfaces isodoses entourant l'ensemble des sources radioactives

3.2.6.2.2 Interstitielle

Les volumes de curiethérapie interstitielle n'ont pas été mesurés car le nombre de patientes était trop faible et les applications trop hétérogènes.

3.2.7 Méthodes statistiques

Les survies ont été calculées par la méthode de Kaplan Meyer.

La survie sans événement a été calculée à partir des événements « récurrence locale, métastases à distance ».

La survie sans récurrence locale a été calculée à partir de l'événement « récurrence locale ».

L'analyse des variables qualitatives, afin de déterminer leur significativité a utilisé le test du Khi2 ; le test exact de Fischer a été utilisé lorsque l'effectif d'un sous groupe était inférieur à 5.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.1.

3.2.8 Critères de jugement principaux

3.2.8.1 Taux de toxicité tardive

Le taux de toxicité tardive a été analysé pour chaque patiente. Les toxicités étaient gradées selon l'échelle RTOG pour les toxicités aiguës et selon l'échelle RTOG SOMA-LENT (annexe 1) pour les toxicités tardives. Les toxicités étudiées étaient les toxicités digestives, muqueuses, cutanées et autres. Pour l'analyse statistique, le niveau de toxicité le plus élevé était considéré pour chaque patiente.

3.2.8.2 Taux de contrôle local

Son taux a été analysé dans la population étudiée, ainsi que sa projection au cours du temps, selon la méthode de Kaplan Meyer.

3.3 Résultats

3.3.1 Population de l'étude

3.3.1.1 Caractéristiques démographiques

Quatre vingt dix sept patientes, traitées entre mars 1999 et janvier 2006 ont été rétrospectivement incluses dans cette étude. L'âge moyen lors du diagnostic est de 49,3 ans (26,9-76,9). L'âge médian est de 49,4 ans.

Le suivi moyen est de 34,2 mois (3,2-95,1 mois) avec une médiane à 26,9 mois.

3.3.1.2 Caractéristiques cliniques

La population comportait 32 patientes ménopausées (33%), 65 patientes non ménopausées (67%). Quarante deux patientes sur 75 étaient tabagiques (56%), 22 données étaient manquantes. Il y avait 86 tumeurs de type épidermoïde (88,6%), et 11 de type adénocarcinomes (11,4%). Le poids moyen était à 67,5 Kg (38-112) avec un écart type à 16,2.

L'étude comportait 17 tumeurs de stade IB2, 12 de stade IIA, 21 stade IIB, 1 stade IIIA, 34 stade IIIB, 4 stade IVA, 8 stade IVB.

Le bilan initial retrouvait 20 atteintes ganglionnaires pelviennes (20,6%) et 7 atteintes ganglionnaires lombo-aortiques (7,2%).

Les caractéristiques des patientes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques des patientes

Patientes (n)		97
Stade FIGO	IB2	17
	IIA	12
	IIB	21
	IIIA	1
	IIIB	34
	IVA	4
	IVB	8
Age médian (ans)		49,4
Histologie	Epidermoïde	86
	Adénocarcinome	11
Tabac		56%
Ménopause		67%

3.3.1.3 Caractéristiques thérapeutiques

Le recrutement de la population étudiée provient de toute la région lorraine. La radiochimiothérapie a été délivrée au Centre Alexis Vautrin pour 90 patientes (92,8%), 4 patientes (4,1%) ont été traitées au Centre Hospitalier d'Epinal, 2 patientes (2,06%) ont été traitées à la clinique de Gentilly, et 1 patiente (1,04%) a été traitée au Centre François Baclesse à Luxembourg.

La séquence thérapeutique a été : radiochimiothérapie, curiethérapie puis chirurgie pour 54 (55,7%) patientes ; radiochimiothérapie puis curiethérapie pour 40 (41,2%) patientes ; radiochimiothérapie puis chirurgie pour 1 (1,04%) patiente et radiochimiothérapie exclusive pour 2 (2,06%) patientes. Le détail des séquences thérapeutiques par stade FIGO est détaillé dans le tableau 7.

Tableau 7 : Séquences thérapeutiques

Patientes						Total
Séquence thérapeutique		RT/CTH	RT/CTH/CHI R	RTH/CTH/CU RIE	RTH/CTH/CURIE/C HIR	
Stade	IB2	0	0	3	14	17
	IIA	0	0	2	10	12
	IIB	0	0	6	15	21
	IIIA	0	0	1	0	1
	IIIB	1	0	20	13	34
	IVA	1	1	1	1	4
	IVB			7	1	8
Total		2	1	40	54	97

RT/CTH : radiochimiothérapie ; RT/CTH/CHIR : radiochimiothérapie puis chirurgie ;

RT/CTH/CURIE : radiochimiothérapie puis curie ; RT/CTH/CURIE/CHIR :

radiochimiothérapie, curiethérapie puis chirurgie.

3.3.2 Toxicité

Il y avait 69% de toxicités aiguës de grade 2 ou supérieur toutes toxicités confondues et 12,3% de toxicités de grade 3 ou supérieur.

Il y avait 45% de toxicités tardives de grade 2 ou supérieur toutes toxicités confondues et 6,2% de toxicités grade 3 ou supérieur. Une seule patiente a eu une toxicité de grade 4 (1,04%).

Il n'y a pas eu de toxicité de grade 5.

3.3.2.1 Volume de radiothérapie

3.3.2.1.1 Toxicité aiguë

Il n'y a pas d'augmentation significative des toxicités de grade 3 et 4 en fonction de la limite supérieure des champs d'irradiation (pelvis L5-S1 10%, mi L4 23%, lombo-pelvien 10%, $p = 0,3$ test du Khi2) pour les toxicités digestives, muqueuses, cutanées. Il en est de même pour les toxicités de grade 2, 3 et 4 (lombopelvien 82%, mi-L4 73%, pelvis L5-S1 58%, $p = 0,6$ test du Khi2)

3.3.2.1.2 Toxicité tardive

On ne retrouve pas d'augmentation significative des toxicités de grade 3 et 4 (pelvis L5-S1 6%, mi L4 14%, lombo-pelvien 0%, $p = 0,3$ test du Khi2) ou de grade 2, 3 et 4 (pelvis L5-S1 48%, mi L4 59%, lombo-pelvien 37%, $p = 0,4$) en fonction de la taille des champs d'irradiation. Il existe une tendance à l'augmentation des toxicités lorsque la taille du champs d'irradiation augmente, mais de manière non significative.

3.3.2.2 Chimiothérapie

3.3.2.2.1 Toxicité aiguë

Il n'y a pas de différence de toxicité aiguë entre les 3 protocoles de chimiothérapie (CDDP hebdo 20%, Carbo-5FU 12,5% et CDDP-5FU 12,5%, $p = 0,9$ test du Khi2). Les toxicités sont comparables dans les 3 bras.

3.3.2.2.2 Toxicité tardive

Il n'y a pas de différence significative de toxicité tardive entre les 3 protocoles de chimiothérapie pour les grades 3 et 4 (CDDP hebdo 20%, Carbo-5FU 6% et CDDP-5FU 6%, $p = 0,44$ test du Khi2). Les toxicités tardives de grade 2, 3 et 4 sont plus fréquentes lorsque le protocole de chimiothérapie est Cis platine-5FU (CDDP hebdo 35%, Carbo-5FU 20% et CDDP-5FU 51%, $p = 0,2$ test du Khi2), mais de manière non significative.

3.3.2.3 Volume de curiethérapie

3.3.2.3.1 Volume PDR/volume Curietron

Le volume traité par l'isodose 60 Gy (V60) a été en moyenne de $86,6 \text{ cm}^3$ (34,2-236), avec un écart type à 39,7 chez les patientes traitées par Curietrons. Le V60 était en moyenne de $93,8 \text{ cm}^3$ (37-177), avec un écart type à 37 chez les patientes traitées par PDR. Le T test de comparaison de moyenne n'a pas mis en évidence de différence significative de volume entre le V60 PDR et le V60 Curietron ($p = 0,4$).

Le V60 (PDR) était en moyenne de 136 cm^3 , lorsque la dosimétrie était réalisée sur coupes scannographiques, et de $100,1 \text{ cm}^3$, lorsqu'elle était réalisée sur clichés orthogonaux. Le T test de comparaison de moyenne a mis en évidence une différence significative de volume entre le V60 PDR TDM et le V60 PDR clichés orthogonaux ($p = 0,018$).

3.3.2.3.1.1 Toxicité tardive

Les toxicités tardives de grade 2, 3, 4 sont plus fréquentes, de manière significative dans le groupe curiethérapie 'grand volume' ($V60 > 70 \text{ cm}^3$) que dans le groupe curiethérapie 'petit volume' ($V60 \leq 70 \text{ cm}^3$), respectivement 61,7% vs 33,3% ($p = 0,02$ test exact de Fischer).

Pour les toxicités de grade 3 et 4, il y a une tendance à l'augmentation des toxicités dans le groupe grand volume vs le groupe petit volume, respectivement 11,4% vs 2,78% ($p = 0,14$ test exact de Fischer).

3.3.2.3.2 Dose au point V

La dose au point V n'était pas corrélée dans notre étude à une augmentation des toxicités tardives de grade 2, 3 et 4 en général, ni urinaires en particulier ($p = 0,22$ test T de comparaison de moyennes), ni des toxicités de grade 3 et 4 ($p = 0,21$ test T de comparaison de moyennes).

La dose au point V était significativement plus faible lorsqu'il était prévu une chirurgie ($p = 0,04$ test T de comparaison de moyenne).

3.3.2.3.3 Dose au point R

La dose au point R n'est pas corrélée dans notre étude à une augmentation des toxicités tardives de grade 2, 3 et 4 en général, ni digestives en particulier ($p = 0,46$ test T de comparaison de moyennes), ni des toxicités de grade 3 et 4 ($p = 0,29$ test T de comparaison de moyennes).

La dose au point R était légèrement plus faible lorsqu'une chirurgie était prévue, mais de manière non significative ($p = 0,17$ test T de comparaison de moyenne).

3.3.2.3.4 PDR et Curietron

Les toxicités tardives de grade 2, 3 et 4 sont plus fréquentes chez les patientes traitées par Curietron que chez les patientes traitées par PDR, respectivement 40% vs 63,9 % ($p = 0,10$ test du Khi2). Pour les toxicités de grade 3 et 4, il n'y a aucune différence significative : PDR 5,36% vs 8,8% ($p = 0,52$ test du Khi2).

3.3.2.3.5 Curiethérapie interstitielle

Les taux de toxicités tardives de grade 2, 3 et 4 sont comparables dans le groupe curiethérapie interstitielle et dans le groupe sans curiethérapie interstitielle, respectivement 45% et 48%.

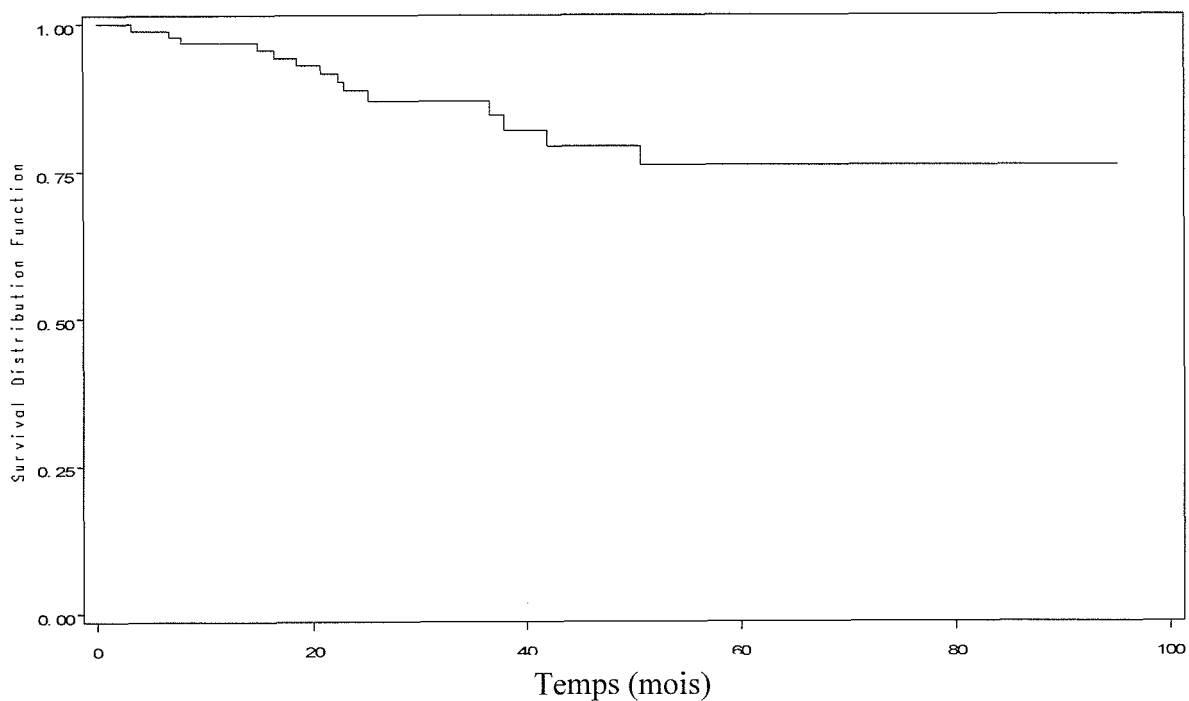
3.3.2.4 Chirurgie

La réalisation d'une chirurgie augmente les toxicités tardives de grade 3 et 4 de manière significative ; 11,32% de toxicité de grade 3 et 4 si chirurgie, vs 0% si pas de chirurgie ($p=0,02$ test exact de Fischer). Pour les toxicités de grade 2, 3 et 4, il n'y a pas de différence significative entre chirurgie et absence de chirurgie, respectivement 50,9% vs 38,1% ($p = 0,2$ test du Khi2).

3.3.3 Survie globale

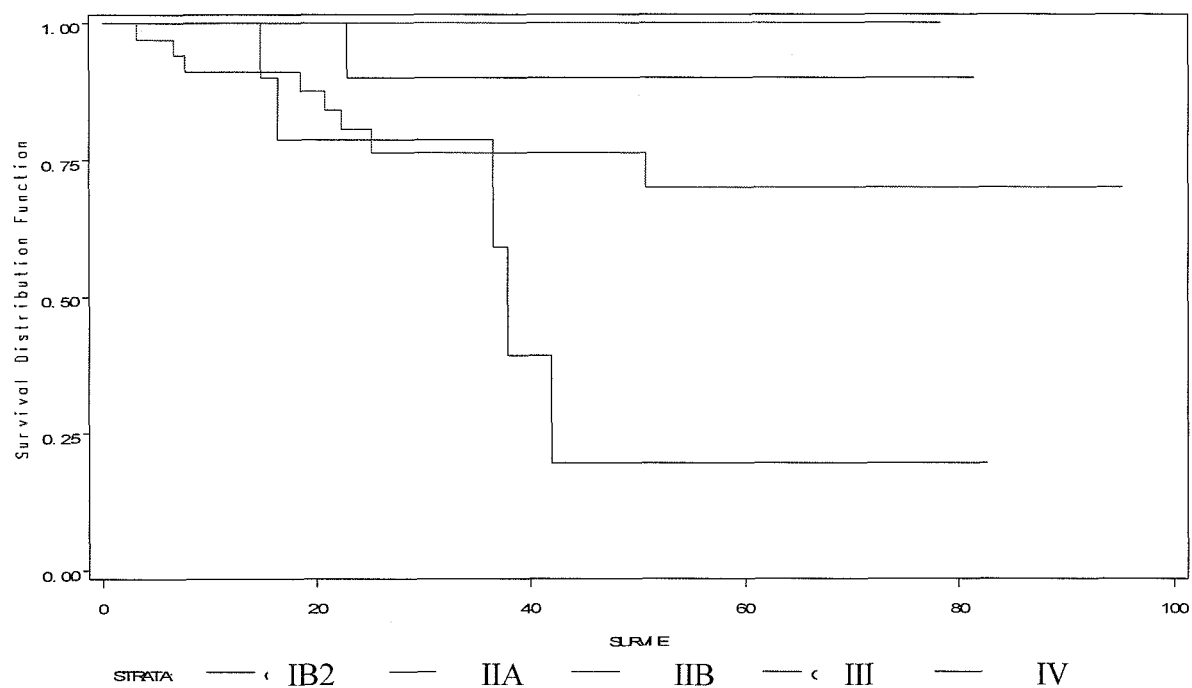
La survie globale selon la méthode de Kaplan Meyer est de 94% à 1 an, de 76,3% à 2 ans et de 63,6% à 5 ans.

Figure 7 : Courbe de survie globale



3.3.3.1 Survie globale par stades

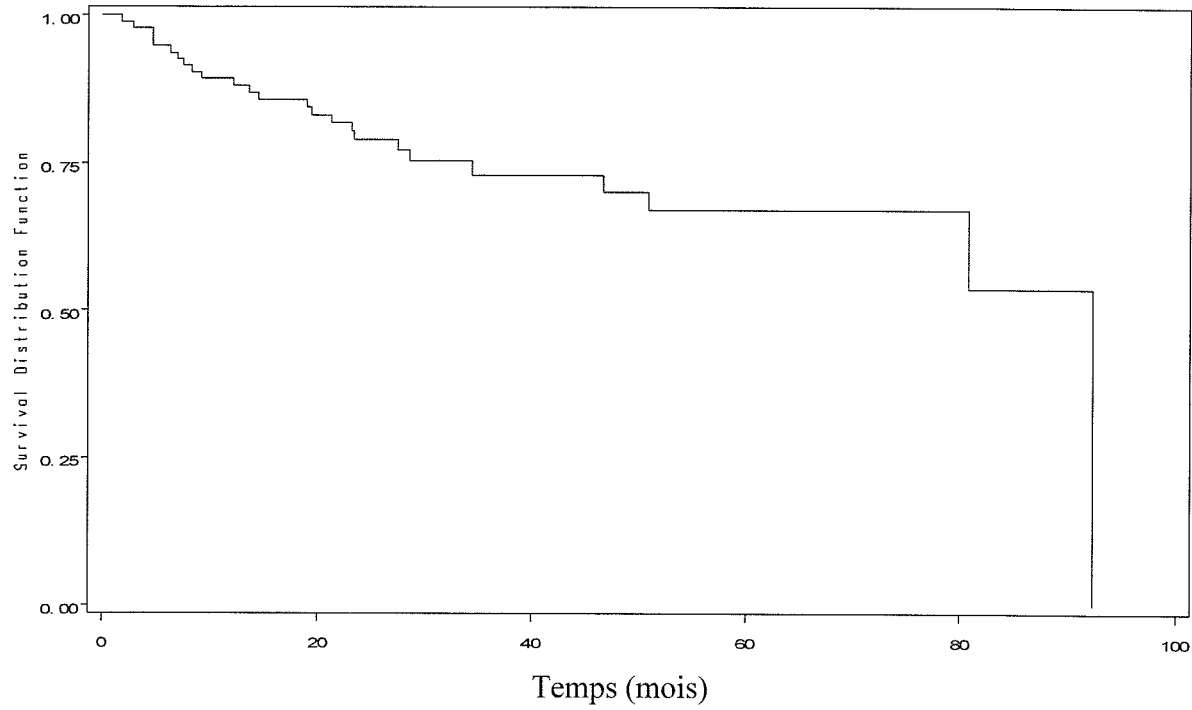
Figure 8 : Courbes de survie globale en fonction des stades



3.3.4 Survie sans évènement

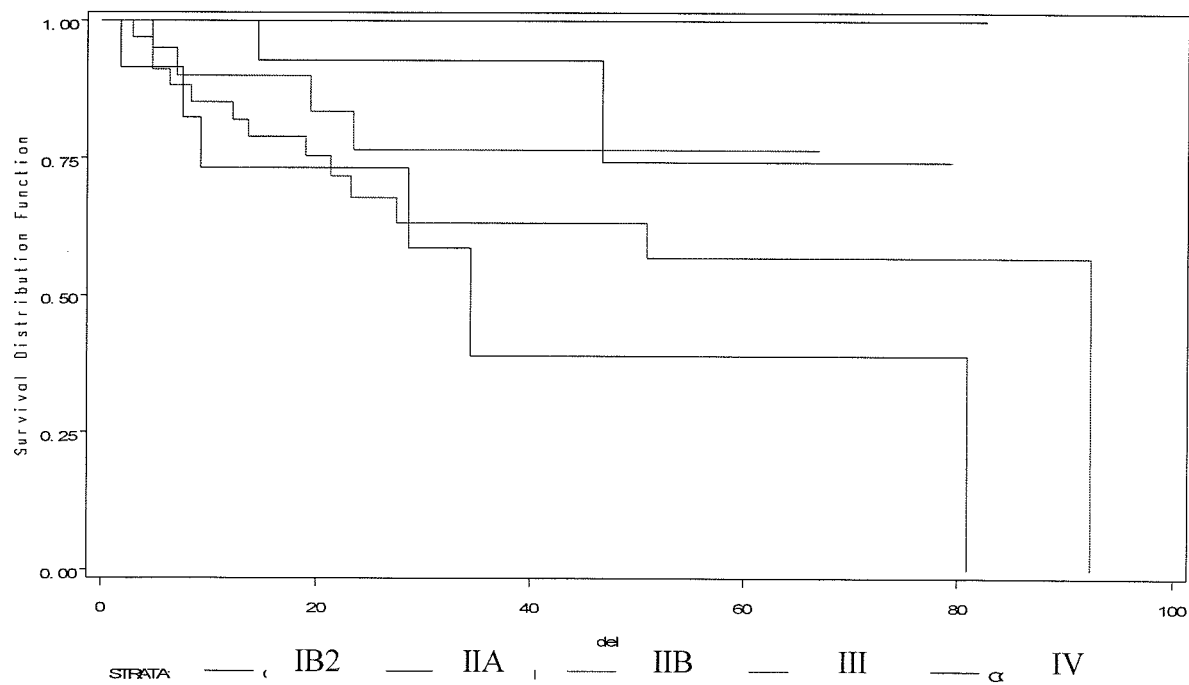
La survie sans évènement est de 87% à 1 an et de 83% à 2 ans.

Figure 2 : Courbe de survie sans évènement



3.3.4.1 Survie sans évènement par stades

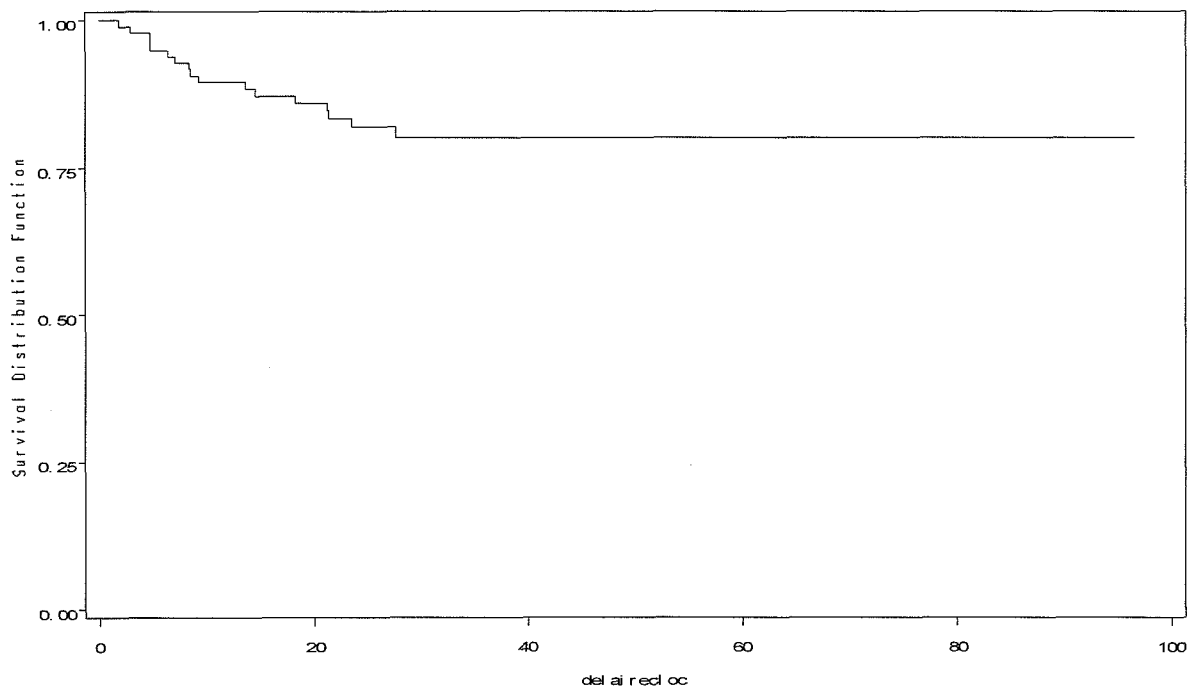
Figure 10 : Courbe de survie sans évènement par stade



3.3.5 Survie sans récurrence locale

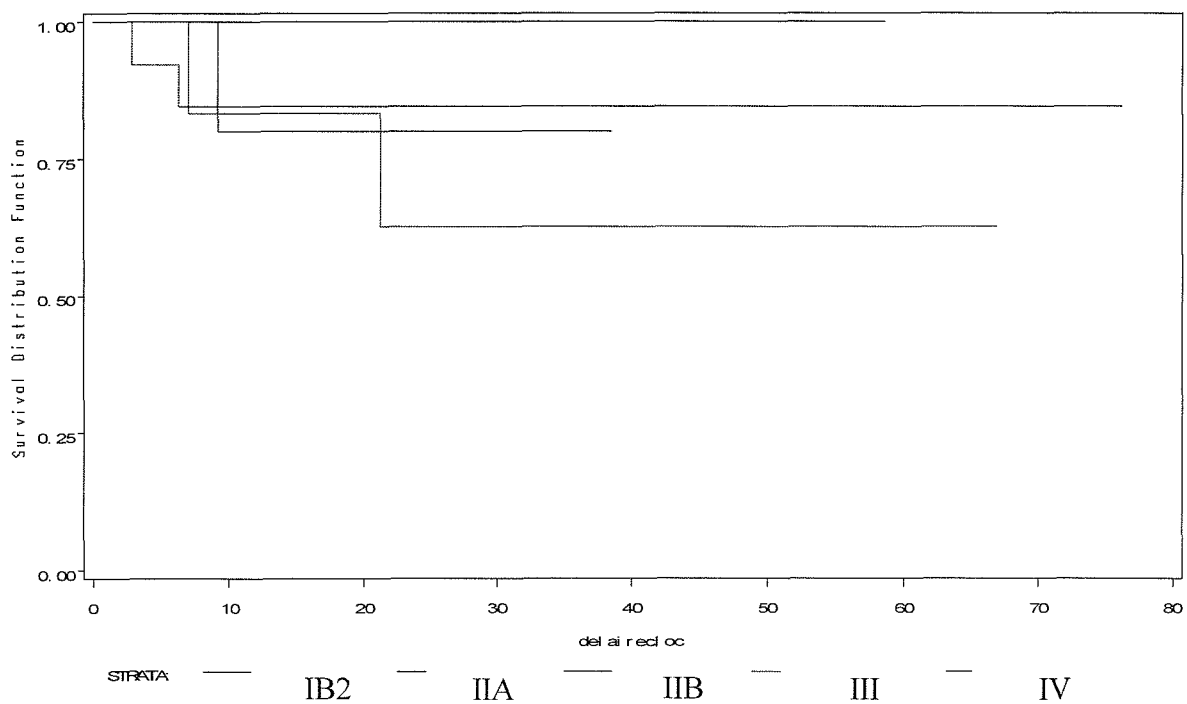
La survie sans récurrence locale est à 87% à 1 an et de 83% à 2 ans.

Figure 11 : Courbe de survie sans récurrence locale



3.3.5.1 Survie sans récurrence locale par stade

Figure 12 : Courbe de survie sans récurrence locale par stade



3.4 Discussion

3.4.1 Critiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective ; on observe des données manquantes et des patientes avec un suivi court.

Il a été difficile de grader à posteriori les toxicités tardives, lorsque cela n'a pas été réalisé le jour de la consultation.

Certains sous groupes de population présentent un effectif faible (nombre de patientes traitées par PDR avec dosimétrie scanner).

Le suivi moyen est plus faible pour les patientes traitées par PDR, ce qui limite les comparaisons en termes de toxicités tardives.

3.4.2 Toxicité aiguë

Dans sa méta-analyse, Green et al retrouvent des taux de toxicités aiguës de grade 3 et/ou 4 de 9% [35]. Les taux de toxicités de grade 2 ne sont pas détaillés. Kirwan et al dans leur méta-analyse retrouvent des taux de toxicités digestives, urinaires, neurologiques et cutanés variant de 45,2% à 6,2% pour les grades 1 et 2, et de 8% à 0,6% pour les toxicités grades 3 et 4 [46]. Dans cette méta-analyse qui regroupait 1766 patientes, il y a eu 8 décès toxiques chez les patientes traitées par radiochimiothérapie et attribués aux toxicités aiguës.

De nombreux auteurs retrouvent des toxicités aiguës digestives de grade 2, de grade 3 et de grade 4 variant respectivement de 16 à 27%, de 5,3 à 9% et de 1,1 à 3%. Les toxicités aiguës urinaires de grade 2, de grade 3, et de grade 4 varient respectivement de 3,4 à 7,6%, de 0,5 à 1,7% et de 0 à 1,2%. Les toxicités aiguës cutanées de grade 2, 3 et 4 varient respectivement de 2,4 à 4%, de 0 à 5,3% et de 0 à 1,2%[22, 25, 34].

D'autres auteurs expriment les toxicités aiguës de leur étude de manière globale pour les toxicités de grade 3 et 4. Peters et al retrouvent 22% de toxicité de grade 4, Eifel et al retrouvent 14% de toxicité de grade 3 et 4 [24, 39].

Nos données rapportent des résultats comparables à ceux de la littérature avec un taux de toxicité de grade 3 ou supérieur (toutes toxicités confondues) de 12,3% et 69% de toxicité de grade 2 ou supérieur (toutes toxicités confondues).

3.4.3 Toxicité tardive

La mise à jour de l'essai GOG 120 retrouve 4,7% de toxicités digestives et urinaires de grade 3 et/ou 4 [49]. Les autres toxicités tardives et les grades 2 ne sont pas analysés. Les effets tardifs des radiochimiothérapies sont reportés dans peu d'étude ou de manière partielle.

Whitney et al retrouvent 16,2% de toxicités tardives de grade 3 et 4 [25].

Morris et al ont 13% de toxicités de grade 3 et 4 dont 9% de toxicités digestives et 5% de toxicités urinaires dont 10 fistules [23].

Pearcey et al décrivent 20% de toxicités de grade 3 et 4 dont 5% de toxicités digestive et 13% de toxicités urinaires [40].

Lorvidhaya et al retrouvent 4,3% de toxicités de grade 3 et 4 (étude comportant de la mitomicine C) [53].

Dans sa méta-analyse sur les toxicités, Kirwan et al retrouvent un taux de toxicités tardives de 6 à 21% pour les grades 3 ou supérieur, les toxicités de grade 2 ne sont pas décrites[46].

Dans notre étude, nous rapportons 45% de toxicités de grade 2 ou supérieur (toutes toxicités confondues) et 6,2% de toxicités de grade 3 ou supérieur (toutes toxicités confondues), ce qui est comparable aux données de la littérature.

En ce qui concerne les toxicités par sous groupes :

- La taille des champs de radiothérapie, était un élément non significatif, mais il y a probablement trop peu de patientes, notamment dans le sous groupe lombo-aortique.
- Le type de chimiothérapie était non significatif : à noter des biais puisque les patientes ayant reçu le Cis platine seul avaient en général des grands champs (mi-L4 ou lombo-aortique) ce qui peut expliquer leur taux relativement élevé de complications.
- L'augmentation du taux de complications est survenue pour des volumes de curiethérapie (V60) supérieurs à 70cm³. Des travaux récents ont montré une augmentation du contrôle local lorsque la dose de curiethérapie augmente, les curiethérapies devront donc à l'avenir être réalisées sur dosimétrie 3D, avec optimisation de dose, et avec calcul des doses réellement reçues aux organes à risques.
- Absence de corrélation entre les doses ICRU aux points V et R et les complications, ce qui est conforme aux données de la littérature [54-56].
- Les toxicités sont plus fréquentes chez les patientes traitées par Curietrons que par PDR ; certainement en raison d'un recul plus important chez les patientes traitées par Curietrons.
- La curiethérapie interstitielle ne majore pas les toxicités, puisque le volume traité est différent de celui irradié par curiethérapie endocavitaire.

- La chirurgie augmente le taux de complications tardives, mais on retrouve un résidu tumoral chez une patiente sur deux. La place de la chirurgie reste donc à préciser chez les patientes en rémission complète après radiochimiothérapie.

3.4.4 Survie globale

Dans l'essai GOG 120 [49], la survie globale à 30 mois est de 70% dans le bras cis platine seul et de 70% dans le bras cisplatine 5FU. A 5 ans, elle est respectivement de 63 et 62%.

Dans l'article de Eifel et al, la survie globale est de 73% à 5 ans dans le bras radiochimiothérapie.

Keys et al[22] et Peters et al[24] retrouvent respectivement des taux de survie de 83% à 36 mois et 81% à 48 mois, mais ces études n'incluaient respectivement que des stades IB2 et des stades IA2 à IIA.

Dans notre étude, nous retrouvons un taux de survie globale de 94% à 1 an, de 76,3% à 2 ans et de 63,6% à 5 ans. Cela est comparable aux données de la littérature avec comme particularité d'inclure 8 stade IVB.

3.4.5 Survie sans maladie et survie sans récurrence locale

Le taux de survie sans maladie varie selon les études de 52% à 79% à 3 ans[22, 57] et de 67 à 53% à 5 ans[23, 58].

La survie sans récurrence locale est de 85% à 2 ans dans l'étude d'Eifel et al [39].

Ces données sont comparables à celles obtenus dans notre étude où le taux de survie sans maladie est de 87%, 83% et 68% respectivement à 1 an, 2 ans et 5 ans. Le taux de survie sans récurrence locale est de 87%, 83% et 80%, respectivement à 1 an, 2 ans et 5 ans.

3.4.6 Optimisation de la radiothérapie

Compte tenu des taux de survie et des taux de complications, il est licite de vouloir améliorer ces résultats. Des techniques de radiothérapie externe permettent d'augmenter la dose aux organes cibles et de diminuer la dose aux organes à risques : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI), radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®.

Une étude récente de curiethérapie [59] a montré que l'augmentation de la dose à la tumeur améliore la survie globale. Pour augmenter la dose, une curiethérapie avec dosimétrie 3D et optimisation est indispensable.

3.4.6.1 Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La RCMi permet de réaliser des isodoses concaves ce qui n'est pas possible en radiothérapie 3D standard [60]. La dose aux organes à risques peut ainsi être diminuée, la dose à la tumeur peut être augmentée, la dose aux ganglions pelviens et lombo-aortiques peut être optimisée [61], le tout avec un bénéfice radiobiologique puisque la dose par fraction peut être diminuée aux organes à risques et éventuellement augmentée à la tumeur.

Cette technique nécessite une immobilisation aisée et reproductible en raison des forts gradients de doses ou un 'tracking' de la tumeur (c'est-à-dire une poursuite en temps réel de la position de la tumeur). L'immobilisation peut être réalisée par un système de compression abdominale, permettant de refouler vers le haut l'intestin grêle et de diminuer les mouvements du col [62, 63].

La RCMi exige une 'délimitation' précise des organes cibles : col utérin et aires ganglionnaires.

Il existe peu de références concernant la 'délimitation' des organes cibles en RCMi. Taylor et al [64] proposent un modèle consistant à 'contourer' les vaisseaux pelviens en ajoutant une marge isotropique de 7 mm dans les 3 dimensions. Ainsi, ils couvriraient près de 99% des ganglions pelviens. Il n'existe pas de référence pour 'contourer' le col utérin en RCMi.

Les études dont l'objet est le traitement des cancers du col (RCMi du col utérin) par RCMi sont essentiellement des études dosimétriques [65, 66]. Ces dernières retrouvent une supériorité de la RCMi sur la radiothérapie conformationnelle, en particulier une diminution d'environ 50% du volume de vessie, rectum et d'intestin recevant la dose de prescription 45-50 Gy [67]. Cette technique permettrait également une escalade de dose sans augmenter les toxicités [68]. Cependant, le volume de tissu sain recevant des faibles doses, augmente et est proportionnel à l'index de masse corporel [65]. Ces études montrent que la RCMi diminuerait les toxicités dans le cancer du col, mais des essais préliminaires sont encore nécessaires pour adopter cette technique en routine.

Différentes équipes publient leurs résultats sur l'irradiation pelvienne par RCMi, en particulier ganglionnaire [69, 70]. L'avantage principal de la RCMi retrouvé par ces équipes est l'épargne du tube digestif [67, 71]. La vessie et le rectum sont également moins irradiés.

L'irradiation lombo-aortique peut être réalisée à visée prophylactique, ce qui augmente la survie par rapport à l'irradiation pelvienne seule, mais augmente la toxicité [72].

La réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante, couplée à une irradiation lombo-aortique par RCMi, pourrait augmenter la survie, sans majorer les toxicités. Gerszten et al ont réalisé une étude de faisabilité de radiochimiothérapie pelvienne et lombo-aortique en RCMi. Cette dernière montre des toxicités acceptables [73].

D'autres études donnent des conclusions similaires en terme de diminution de la dose aux organes critiques lors d'irradiations pelviennes et lombo-aortiques en RCMi [74-76].

La RCMi permettra probablement à l'avenir de diminuer les toxicités digestives et urinaires dues à l'association radiochimiothérapie.

3.4.6.2 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique aurait comme intérêt dans le cancer du col de traiter à dose curative les adénopathies lombo-aortiques et de compléter la dose au niveau du col utérin lorsque la curiethérapie n'est pas possible.

Molla et al ont montré que la radiothérapie stéréotaxique est une alternative à la curiethérapie [77]. Dans cette étude, l'irradiation était réalisée en RCMi ou en arc thérapie, avec immobilisation à l'aide d'un matelas à dépression, et repositionnement grâce à un système infra rouge (Exac trac[®]). Un ballonnet rectal servait à diminuer le volume de rectum irradié. Cette technique complexe est à réserver aux patientes pour lesquelles la curiethérapie est impossible.

Une équipe coréenne a réalisé une étude d'irradiation stéréotaxique des récidives lombo-aortiques par système CyberKnife[®]. Leur taux de réponse complète est de 94% et leur taux de survie à 2 ans est de 60,2% [78]. L'irradiation stéréotaxique des ganglions lombo-aortiques pourrait donc être une alternative à la chirurgie.

Lors du congrès du GEC ESTRO en Mai 2007 à Montpellier, une étude dosimétrique a été présentée par l'équipe de Vienne [79] comparant un plan de traitement par curiethérapie, à celui réalisé en radiothérapie externe par RCMi ou par irradiation en protons. Les mêmes contraintes que celles de la curiethérapie ont été appliquées aux plans de traitement de RTE. La couverture du volume cible à risque intermédiaire était un peu plus faible dans le plan RCMi que dans le plan curie, avec une forte augmentation du volume irradié à faible dose. La couverture du volume cible RI était presque comparable avec les protons à celle de la curie.

Mais dans les deux cas de RTE, la dose au CTV à haut risque (col utérin, volume tumoral résiduel), était très inférieure à celle délivrée par la curiethérapie. Or, il est probable,

que c'est la forte dose délivrée au centre du volume de curiethérapie, sur le col lui même, qui soit responsable de l'efficacité de ce traitement.

3.4.6.3 Curiothérapie

L'introduction de l'imagerie 3D, de l'informatique, et l'utilisation d'applicateurs compatibles avec les examens scanner et IRM, ont permis l'avènement de la curiethérapie 3D, voire 4D. Cette nouvelle approche nécessite la définition des organes à risque et des volumes tumoraux. Un consensus sur la définition des volumes a été établi par le groupe Gyn GEC-ESTRO [80, 81] en se basant sur les données de l'examen clinique, du scanner et de l'IRM. Il est ainsi défini un CTV à haut risque de rechute locale (CTV HR), correspondant à la totalité du col utérin, un CTV à risque intermédiaire de rechute locale (CTV RI), correspondant au CTV HR avec une marge de 1cm vers le haut en direction de l'isthme, latéralement en direction des paramètres et vers le bas en direction du vagin. Les limites antérieures et postérieures sont la paroi de la vessie et du rectum.

Potter et al ont réalisé une étude d'escalade de doses et d'optimisation des volumes sur coupes IRM [59]. Les patientes incluses étaient des stades IB à IVA. La curiethérapie a été réalisée à la dose moyenne de 86 Gy +/- 16 Gy (dose au point A), sur la période 1998-2000, puis à la dose de 90 Gy +/- 15 Gy (dose au point A), avec optimisation manuelle sur la période 2001-2003. Leurs taux de contrôle local à 3 ans pour la période 1998-2000, et pour la période 2001-2003, sont respectivement de 100 % et 96 % pour les tumeurs de 2 à 5cm, et de 64 % et 86 % pour les tumeurs de plus de 5cm. La survie globale à 3 ans pour la période 1998-2000, et pour la période 2001-2003 sont respectivement de 53 % et 64 %. Pour les tumeurs de plus 5cm, la survie globale est de 28 % et 58 %, respectivement pour la première et la seconde période. Les taux de complications tardives grade 3 et 4 sont de 10 % et 2 %, respectivement pour la première et la seconde période.

Ces excellents taux de réponse locale sont à rapprocher des taux publiés qui varient de 45 à 75% [82-84] et confirment le rôle fondamental de la curiethérapie dans le traitement curatif des cancers du col.

La réalisation de curiethérapie 3D sur coupes scannographiques et au mieux sur IRM, avec optimisation, devrait permettre à l'avenir une amélioration du contrôle local et de la survie globale.

Un programme Français de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) est en cours de réalisation afin d'évaluer l'utilisation de la curiethérapie pulsée gynécologique avec optimisation de la répartition de la dose et de la dosimétrie tridimensionnelle [85].

Cette étude a inclus 800 patientes et fournira des données fondamentales pour connaître la relation entre les doses reçues au niveau des volumes cibles et le contrôle local d'une part, et les doses reçues au niveau des organes à risque et le taux de complications tardives d'autre part.

4 Conclusion

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature en terme de survie sans récurrence, de survie globale, et de taux de complications aiguës et tardives.

Notre étude met en évidence une relation entre le volume recevant 60 Gy en curiethérapie et le taux de complications tardives. L'augmentation du taux de complications est survenue pour des volumes supérieurs à 70cm³. Des travaux récents ont montré une augmentation du contrôle local lorsque la dose de curiethérapie augmente. Les curiethérapies devront donc à l'avenir être réalisées avec dosimétrie 3D, optimisation de dose et calcul de la dose aux organes à risques.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de toxicités tardives, lorsque la taille des champs de radiothérapie augmente. Cependant, il existe une tendance à la majoration des complications avec les grands champs de radiothérapie. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettra probablement à l'avenir de diminuer le taux de complications aiguës et tardives.

La radiothérapie stéréotaxique sera une alternative à la chirurgie pour le traitement des adénopathies lombo-aortiques et à la curiethérapie pour le traitement de la tumeur.

A noter, l'importance de l'évaluation de nos pratiques afin d'améliorer encore la prise en charge des patientes.

5 Bibliographie

1. Piver, M.S., F. Rutledge, and J.P. Smith, *Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer*. Obstet Gynecol, 1974. **44**(2): p. 265-72.
2. Benedet, J.L., et al., *Carcinoma of the cervix uteri*. J Epidemiol Biostat, 2001. **6**(1): p. 7-43.
3. Waggoner, S.E., *Cervical cancer*, in *Lancet*. 2003. p. 2217-25.
4. Ferlay, J., et al., *Eucan 90: cancer in the European Union*, Lyon. Agency for Research on Cancer, 1996(1): p. 1-50.
5. Koutsky, L.A., et al., *A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection*. N Engl J Med, 1992. **327**(18): p. 1272-8.
6. Stoppler, M.C., et al., *Natural variants of the human papillomavirus type 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation*. J Virol, 1996. **70**(10): p. 6987-93.
7. FNCLCC and SFOG, *Standards, options et recommandations pour la prise en charges des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin (stades non métastatiques)*. 1999. 48-60.
8. Rose, P.G., et al., *Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study*. J Clin Oncol, 1999. **17**(1): p. 41-5.
9. Reinhardt, M.J., et al., *Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET*. Radiology, 2001. **218**(3): p. 776-82.
10. Yeh, L.S., et al., *Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings*. Oncol Rep, 2002. **9**(6): p. 1289-92.
11. Lin, W.C., et al., *Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings*. Gynecol Oncol, 2003. **89**(1): p. 73-6.
12. Havrilesky, L.J., et al., *FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2005. **97**(1): p. 183-91.
13. Creasman, W.T., *New gynecologic cancer staging*. Gynecol Oncol, 1995. **58**(2): p. 157-8.
14. Koutsky, L.A., et al., *A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine*. N Engl J Med, 2002. **347**(21): p. 1645-51.
15. Harper, D.M., et al., *Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1757-65.

16. Villa, L.L., et al., *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial*. *Lancet Oncol*, 2005. **6**(5): p. 271-8.
17. Gerstner, N., et al., *The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer*. *Radiother Oncol*, 1999. **51**(1): p. 71-8.
18. Chassagne, D. and B. Pierquin, *[Plesiocurietherapy of vaginal cancers by plastic mold with iridium 192 (non-radioactive preparation). (Preliminary note)]*. *J Radiol Electrol Med Nucl*, 1966. **47**(1): p. 89-93.
19. Gerbaulet, a., et al., *Curietherapie des cancers du col utérin. Méthode de l'institut Gustave Roussy*. *Bull Cancer Radiotherapie*, 1992. **79**: p. 107-17.
20. Gerbaulet, a., R. Potter, and C. haie-meder, *Cervix carcinoma*, in *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy*, R. Potter, et al., Editors. 2002, ESTRO: Brussels. p. 301-63.
21. ICRU, *ICRU 38, Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology*. 1985, ICRU.
22. Keys, H.M., et al., *Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(15): p. 1154-61.
23. Morris, M., et al., *Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(15): p. 1137-43.
24. Peters, W.A., 3rd, et al., *Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(8): p. 1606-13.
25. Whitney, C.W., et al., *Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(5): p. 1339-48.
26. Wong, L.C., et al., *Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(7): p. 2055-60.
27. Carde, P. and F. Laval, *Effect of cis-dichlorodiammine platinum II and X rays on mammalian cell survival*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981. **7**(7): p. 929-33.
28. Turchi, J.J., S.M. Patrick, and K.M. Henkels, *Mechanism of DNA-dependent protein kinase inhibition by cis-diamminedichloroplatinum(II)-damaged DNA*. *Biochemistry*, 1997. **36**(24): p. 7586-93.
29. Fagundes, H., et al., *Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **24**(2): p. 197-204.

30. Fyles, A.W., et al., *Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis*. *Radiother Oncol*, 1995. **35**(2): p. 107-17.
31. Perez, C.A., et al., *Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone*. *Cancer*, 1992. **69**(11): p. 2796-806.
32. Pernot, M., et al., *[Statistical study of a series of 672 cases of carcinoma of the uterine cervix. Results and complications according to age and modalities of treatment]*. *Bull Cancer*, 1995. **82**(7): p. 568-81.
33. Kramer, C., et al., *Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix*. *Gynecol Oncol*, 1989. **32**(3): p. 323-6.
34. Rose, P.G., et al., *Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(15): p. 1144-53.
35. Green, J.A., et al., *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet*, 2001. **358**(9284): p. 781-6.
36. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002225.
37. Green, J., et al., *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD002225.
38. Lukka, H., et al., *Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002. **14**(3): p. 203-12.
39. Eifel, P.J., et al., *Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(5): p. 872-80.
40. Pearcey, R., et al., *Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(4): p. 966-72.
41. Resbeut, M., et al., *[Standards, Options and Recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic)]*. *Bull Cancer*, 2003. **90**(4): p. 333-46.
42. Classe, J.M., et al., *Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer)*. *Gynecol Oncol*, 2006. **102**(3): p. 523-9.
43. de la Motte Rouge, T., et al., *[Medical treatment of metastatic or recurrent cancer of the cervix]*. *Bull Cancer*, 2006. **93**(3): p. 263-70.
44. Kenter, G.G., et al., *Carcinoma of the uterine cervix stage I and IIA: results of surgical treatment: complications, recurrence and survival*. *Eur J Surg Oncol*, 1989. **15**(1): p. 55-60.

45. Petri, E., *Bladder after radical pelvic surgery*. Stanton SL ed. Clinical gynecologic urology. 1984, St Louis.
46. Kirwan, J.M., et al., *A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer*. Radiother Oncol, 2003. **68**(3): p. 217-26.
47. Barillot, I., et al., *[Complications of treatments of invasive cancers of the uterine cervix with intact uterus: results and prevention]*. Cancer Radiother, 2000. **4**(2): p. 147-58.
48. Mornex, F., et al., *[Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale]*. Cancer Radiother, 1997. **1**(6): p. 622-68.
49. Rose, P.G., et al., *Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin or Cisplatin-Based Combination Chemotherapy or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2007.
50. ICRU, *ICRU 50 report, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*. 1993, ICRU.
51. ICRU, *ICRU 62 report, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU 50)*. 1999, ICRU.
52. Bridier, A., et al., *Calcul prévisionnel des dimensions des isodoses en curiethérapie gynécologique*. J.Eur.Radiol, 1981. **2**: p. 139-156.
53. Lorvidhaya, V., et al., *Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(5): p. 1226-32.
54. Fellner, C., et al., *Comparison of radiography- and computed tomography-based treatment planning in cervix cancer in brachytherapy with specific attention to some quality assurance aspects*. Radiother Oncol, 2001. **58**(1): p. 53-62.
55. Wachter-Gerstner, N., et al., *The impact of sectional imaging on dose escalation in endocavitary HDR-brachytherapy of cervical cancer: results of a prospective comparative trial*. Radiother Oncol, 2003. **68**(1): p. 51-9.
56. Tournat, H., et al., *Curiethérapie utérovaginale de bas débit pulsé : influence du support dosimétrique*. Cancer Radiother, 2007. **sous presse**.
57. Tseng, C.J., et al., *A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol, 1997. **66**(1): p. 52-8.
58. Thomas, G., et al., *A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer*. Gynecol Oncol, 1998. **69**(2): p. 137-45.
59. Potter, R., et al., *Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer*. Radiother Oncol, 2007. **83**(2): p. 148-55.

60. Truc, G. and P. Aletti, [*Conformal radiotherapy by modulation of intensity*]. *Cancer Radiother*, 2004. **8 Suppl 1**: p. S1-13.
61. Jhingran, A., *Potential advantages of intensity-modulated radiation therapy in gynecologic malignancies*. *Semin Radiat Oncol*, 2006. **16**(3): p. 144-51.
62. Das, I.J., et al., *Efficacy of a belly board device with CT-simulation in reducing small bowel volume within pelvic irradiation fields*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. **39**(1): p. 67-76.
63. Ghosh, K., et al., *Using a belly board device to reduce the small bowel volume within pelvic radiation fields in women with postoperatively treated cervical carcinoma*. *Gynecol Oncol*, 2001. **83**(2): p. 271-5.
64. Taylor, A., et al., *Mapping pelvic lymph nodes: guidelines for delineation in intensity-modulated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **63**(5): p. 1604-12.
65. Ahamad, A., et al., *Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **62**(4): p. 1117-24.
66. van de Bunt, L., et al., *Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **64**(1): p. 189-96.
67. Heron, D.E., et al., *Conventional 3D conformal versus intensity-modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose-volume histograms small star, filled*. *Gynecol Oncol*, 2003. **91**(1): p. 39-45.
68. D'Souza, W.D., et al., *Feasibility of dose escalation using intensity-modulated radiotherapy in posthysterectomy cervical carcinoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005. **61**(4): p. 1062-70.
69. Mundt, A.J., et al., *Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies*. *Gynecol Oncol*, 2001. **82**(3): p. 456-63.
70. Roeske, J.C., et al., *Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **48**(5): p. 1613-21.
71. Georg, P., et al., *Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynaecological malignancies*. *Radiother Oncol*, 2006. **80**(1): p. 19-26.
72. Rotman, M., et al., *Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20*. *Jama*, 1995. **274**(5): p. 387-93.
73. Gerszten, K., et al., *Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix*. *Gynecol Oncol*, 2006. **102**(2): p. 182-8.

74. Salama, J.K., et al., *Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(4): p. 1170-6.
75. Beriwal, S., et al., *Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**(1): p. 166-71.
76. Portelance, L., et al., *Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(1): p. 261-6.
77. Molla, M., et al., *Fractionated stereotactic radiotherapy boost for gynecologic tumors: an alternative to brachytherapy?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**(1): p. 118-24.
78. Yoo, H., et al., *Isolated Periaortic Lymph Node Metastasis From Uterine Cervical Cancer Treated by Stereotactic Radiation Therapy Using CyberKnife*. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics, 2005. **63**(Supplement 1): p. S342.
79. Georg, D. and C. Kirisits. *Image-Guided intrapelvic RT: High-Tech External Beam vs High-Tech BT*. in *GEC-ESTRO Meeting Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007 (Abstr 55). Montpellier, France: Radiother Oncol.
80. Haie-Meder, C., et al., *Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV*. Radiother Oncol, 2005. **74**(3): p. 235-45.
81. Potter, R., et al., *Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology*. Radiother Oncol, 2006. **78**(1): p. 67-77.
82. Horiot, J.C., et al., *Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988. **14**(4): p. 605-11.
83. Potter, R., et al., *Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations*. Cancer Radiother, 2000. **4**(2): p. 159-72.
84. Gerbaulet, A., et al., *The role of low dose rate brachytherapy in the treatment of cervix carcinoma. Experience of the Gustave-Roussy Institute on 1245 patients*. Eur J Gynaecol Oncol, 1995. **16**(6): p. 461-75.
85. Haie-Meder, C. and D. Peiffert, *[Innovation in gynaecological brachytherapy: new technologies, pulse dose-rate brachytherapy, image, definition of new volumes of interest and their impact on dosimetry: application in a clinical research programme "STIC"]*. Cancer Radiother, 2006. **10**(6-7): p. 402-9.

Annexe 1 : Echelle Soma- Lent

SMALL INTESTINE / COLON

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	SCORING
Subjective					
Stool frequency	2 - 4 per day	5 - 8 per day	> 8 per day	Refractory diarrhea	— Instructions
Stool consistency	Bulky	Loose	Mucous, dark, watery		— Score the 13
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory / Rebound	— SOM
Constipation	3 - 4 per week	Only 2 per week	Only 1 per week	No stool in 10 days	— parameters
Objective					— with 1 - 4
Melena	Occult / Occasional	Intermittent & tolerable, normal hemoglobin	Persistent, 10% - 20% decrease in hemoglobin	Refractory or frank blood, >20% decrease in hemoglobin	— (Score = 0 if there are no toxicities)
Weight loss from time of treatment	≥ 5% - 10%	> 10% - 20%	> 20% - 30%	> 30%	—
Stricture	> 2/3 normal diameter with dilatation	1/3 - 2/3 normal diameter with dilatation	< 1/3 normal diameter	Complete obstruction	— Total the scores and divide by 13
Ulceration	Superficial ≤ 1 cm ²	Superficial > 1 cm ²	Deep ulcer	Perforation, fistulae	—
Management					— LENT Score:
Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	—
Stool consistency / frequency	Diet modification	Regular use of non-narcotic antidiarrheal	Continuous use of narcotic antidiarrheal		—
Bleeding	Iron therapy	Occasional transfusion	Frequent transfusions	Surgical intervention	—
Stricture	Occasional diet adaptation	Diet adaptation required	Medical intervention, NG suction	Surgical intervention	—
Ulceration			Medical intervention	Surgical intervention	—
Analytic					
CT	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:
MRI	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:
Absorption studies	Assessment of protein and fat absorption and metabolic balance				Y/N Date:
Barium radiograph	Assessment of lumen and peristalsis				Y/N Date:

1072

RECTUM

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	SCORING
Subjective					
Tenesmus	Occasional urgency	Intermittent urgency	Persistent urgency	Refractory	_____
Mucosal loss,	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	_____
Sphincter control	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	_____
Stool frequency	2 - 4 per day	4 - 8 per day	> 8 per day	Uncontrolled diarrhea	_____
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	_____
Objective					
Bleeding	Occult	Occasionally > 2/week	Persistent/daily	Gross hemorrhage	_____
Ulceration	Superficial $\leq 1 \text{ cm}^2$	Superficial $> 1 \text{ cm}^2$	Deep ulcer	Perforation, Fistulae	_____
Stricture	> 2/3 normal diameter with dilatation	1/3 - 2/3 normal diameter with dilatation	< 1/3 normal diameter	Complete obstruction	_____
Management					
Tenesmus & stool frequency	Occasional, ≤ 2 antidiarrheals/week	Regular, > 2 antidiarrheals/week	Multiple, > 2 antidiarrheals/day	Surgical intervention/Permanent colostomy	_____
Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	_____
Bleeding	Stool softener, iron therapy	Occasional transfusion	Frequent transfusions	Surgical intervention / Permanent colostomy	_____
Ulceration	Diet modification, stool softener	Occasional steroids	Steroids per enema, hyperbaric oxygen	Surgical intervention/Permanent colostomy	_____
Stricture	Diet modification	Occasional dilatation	Regular dilatation	Surgical intervention/Permanent colostomy	_____
Sphincter control	Occasional use of incontinence pads	Intermittent use of incontinence pads	Persistent use of incontinence pads	Surgical intervention/Permanent colostomy	_____
Analytic					
Barium enema	Assessment of lumen and peristalsis				Y/N Date: _____
Proctoscopy	Assessment of lumen and mucosal surface				Y/N Date: _____
CT	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date: _____
MRI	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date: _____
Anal manometry	Assessment rectal compliance				Y/N Date: _____
Ultrasound	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date: _____

SCORING

Instructions
Score the 14
SOM
parameters
with 1 - 4

(Score = 0 if
there are no
toxicities)

Total the
scores and
divide by 11

LENT Score: _____

1073

KIDNEY

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Subjective Symptoms			Fatigue, headache	Obtundation, oliguria, edema
Objective Blood pressure		systolic $\leq$ 20 over normal diastolic $\leq$ 10 over normal	systolic $>$ 20 over normal diastolic $>$ 10 over normal	Malignant hypertension
Hematuria	Microscopic	Intermittent macroscopic	Persistent macroscopic	Refractory
Edema	None or transient	Pedal; 2+ - 3+	Pedal 4+, edema of lower leg(s)	Uremic coma, anasarca
Specific gravity		Urine SpG decreased		
Management Blood pressure/ Renal failure	Diet	Antihypertension medication	Dialysis, unilateral nephrectomy	Permanent dialysis or Renal transplant
Hematuria	Iron therapy	Occasional transfusion or single cauterization	Persistent transfusion or coagulation	Surgical intervention

SCORING

Instructions

Score the 7
SOM
parameters
with 1 - 4

Score = 0 if
there are no
toxicities)

Total the
scores and
divide by 7

LENT Score:

Analytic Proteinuria	< 3 gm/l	3 gm/l - 10 gm/l	> 10 gm/l	Nephrotic syndrome	Y/N Date:
Creatinine clearance	5% - 10% decrease	> 10% - 30% decrease	> 30% - 60% decrease	> 60% decrease	Y/N Date:
Creatinine	1.25 x normal - 2.5 x normal	> 2.5 x normal - 5 x normal	> 5 x normal - 10 x normal	> 10 x normal	Y/N Date:
B2 Microglob.			> 2 x normal - 4 x normal	> 4 x normal	Y/N Date:
Glomerular filtration rate	Quantification of filtration rate				Y/N Date:
Renal scanning	Assessment of renal size and radioisotope clearance				Y/N Date:

1075

URETER

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Subjective Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating
Objective Obstruction	Ureteral narrowing without hydronephrosis	Ureteral narrowing with hydronephrosis	Unilateral obstruction	Bilateral obstruction
Renal function	1+ proteinuria	2+ proteinuria	4+ proteinuria	
Management Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention
Obstruction			Unilateral stent or nephrostomy	Bilateral nephrostomy or diversion

SCORING

Instructions
Score the 5
SOM
parameters
with 1 - 4

(Score = 0 if
there are no
toxicities)

Total the
scores and
divide by 5

LENT Score:

Analytic Intravenous pyelography	Assessment of ureter integrity	Y/N Date:
---	--------------------------------	-----------

1076

BLADDER / URETHRA

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	SCORING
Subjective					
Dysuria	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	_____ <u>Instructions</u>
Frequency	3 - 4 hour intervals	2 - 3 hour intervals	1 - 2 hour intervals	Hourly	_____ <u>Score the 14</u>
Hematuria	Occasional	Intermittent	Persistent with clot	Refractory	_____ <u>SOM</u>
Incontinence	< weekly episodes	< daily episodes	≤2pads/undergarments/day	Refractory	_____ <u>parameters</u>
Decreased stream	Occasionally weak	Intermittent	Persistent but incomplete obstruction	Complete obstruction	_____ <u>with 1 - 4</u>
Objective					
Hematuria	Microscopic, normal hemoglobin	Intermittent macroscopic, < 10% decrease in hemoglobin	Persistent macroscopic, 10% - 20% decrease in hemoglobin	Refractory, > 20% decrease in hemoglobin	_____ (Score = 0 if there are no toxicities)
Endoscopy	Patchy atrophy or Telangiectasia without bleeding	Confluent atrophy or Telangiectasia with gross bleeding	Ulcerations into muscle	Perforation, fistula	_____ <u>Total the scores and divide by 14</u>
Maximum volume	> 300 cc - 400 cc	> 200 cc - 300 cc	> 100 cc - 200 cc	≤ 100 cc	_____
Residual volume	25 cc	> 25 cc - 100 cc	> 100 cc		_____
Management					
Dysuria	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	_____ <u>LENT Score:</u>
Frequency	Alkalization	Occasional anti-spasmodic	Regular narcotic	Cystectomy	_____
Hematuria/ Telangiectasia	Iron therapy	Occasional transfusion or single cauterization	Frequent transfusion or coagulation	Surgical intervention	_____
Incontinence	Occasional use of incontinence pads	Intermittent use of incontinence pads	Regular use of pad or self-catheterization	Permanent catheter	_____
Decreased stream		< Once-a-day self-catheterization	Dilatation, > once-a-day self-catheterization	Permanent catheter, surgical intervention	_____
Analytic					
Cystography	Assessment of mucosal surface				Y/N Date:
Volumetric analysis	Assessment of bladder capacity in milliliters				Y/N Date:
Contrast radiography	Assessment for ulcers, capacity and contractility				Y/N Date:
Ultrasound	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date:
Electromyography	Assessment of sphincter activity using intraluminal pressure transducer, contraction pressure and volume curves				Y/N Date:

1077

VULVA

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	
Subjective					
Dryness	Occasional	Intermittent	Persistent		
Pruritus	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	
Objective					
Pigmentation change	Patchy	Confluent			
Alopecia	Partial	Complete			
Atrophy	Patchy	Confluent			
Appearance	Telangiectasia without bleeding	Telangiectasia with gross bleeding			
Ulceration / necrosis	Superficial $\leq 1 \text{ cm}^2$	Superficial $> 1 \text{ cm}^2$	Deep	Fistulae	
Fibrosis			Partial	Complete	
Edema			Partial	Complete	
Introital stenosis			Partial	Complete	
Serous transudate	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	
Management					
Pruritus / Atrophy	Occasional hormone cream	Intermittent hormone cream	Regular hormone cream		
Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	
Ulceration	Conservative	Wound care	Debridement	Graft	
Introital stenosis	Occasional dilation	Intermittent dilation	Persistent Dilation	Surgical repair	
Analytic					
Color photograph	Assessment of changes in skin, mucous and telangiectasia				Y/N Date:

SCORING

Instructions

Score the 16

SOM

parameters

with 1 - 4

(Score = 0 if there are no toxicities)

Total the scores and divide by 16

LENT Score:

VAGINA

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	
Subjective					
Dyspareunia	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	_____
Dryness	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	_____
Bleeding	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	_____
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	_____
Objective					
Stenosis / length	> 2/3 normal length	1/3 - 2/3 normal length	< 1/3 normal length	Obliteration	_____
Dryness	Asymptomatic	Symptomatic	Secondary dysfunction		_____
Ulceration / necrosis	Superficial, $\leq 1 \text{ cm}^2$	Superficial, $> 1 \text{ cm}^2$	Deep ulcer	Fistulae	_____
Atrophy	Patchy	Confluent	Nonconfluent	Diffuse	_____
Appearance	Telangiectasia without bleeding	Telangiectasia with gross bleeding			_____
Synechia		Partial	Complete		_____
Bleeding		On contact	Intermittent	Persistent	_____
Management					
Dyspareunia/ Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	_____
Atrophy	Occasional hormone cream	Intermittent hormone cream	Regular hormone cream		_____
Bleeding	Iron therapy	Occasional transfusion	Frequent transfusions	Surgical intervention	_____
Stenosis	Occasional dilation	Intermittent dilation	Persistent dilation	Surgical reconstruction	_____
Dryness	Hormone replacement	Artificial lubrication			_____
Ulceration	Conservative	Debridement	HBO ₂	Graft, Surgical repair	_____
Analytic					
MRI	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date: _____
Ultrasound	Assessment of wall thickness, sinus and fistula formation				Y/N Date: _____
EUA	Assessment of wall diameter and length and mucosal surface				Y/N Date: _____
Cytology / biopsy					

SCORING

Instructions
Score the 17
SOM
parameters
with 1 - 4

(Score = 0 if
there are no
toxicities)

Total the
scores and
divide by 17

LENT Score:

UTERUS / CERVIX

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Subjective				
Amenorrhea	Asymptomatic	Symptomatic		Infertility
Dysmenorrhea	Asymptomatic	Symptomatic		
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating
Bleeding	Occasional, normal hemoglobin	Intermittent < 10% decrease in hemoglobin	Persistent, 10% - 20% decrease in hemoglobin	Refractory > 20% decrease in hemoglobin
Objective				
Pyometra	Asymptomatic	Symptomatic		
Hematometra	Asymptomatic	Symptomatic		
Necrosis	Asymptomatic	Symptomatic		
Ulceration	Superficial, $\leq 1 \text{ cm}^2$	Superficial, $> 1 \text{ cm}^2$	Deep ulcer	Fistulae
Incompetent				
Cervical Os Stenosis	Asymptomatic	Symptomatic		Infertility
Management				
Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention
Amenorrhea, Dysmenorrhea, Hematometra	Occasional hormone replacement	Intermittent hormone replacement	Persistent hormone replacement	
Pyometra		D&C, antibiotics		
Necrosis		Debridement	D&C	Hysterectomy
Bleeding	Iron therapy	Occasional transfusion	Frequent transfusions	Surgical intervention
Cervical Os Stenosis			D&C	Hysterectomy
Ulceration	Conservative	Antibiotics	Debridement, surgical management	Hysterectomy
Incompetent				Obstetrical management

SCORING
Instructions
Score the 18
SOM
parameters
with 1 - 4

(Score = 0 if
there are no
toxicities)

Total the
scores and
divide by 18

LENT Score

1082

UTERUS / CERVIX

1083 Analytic MRI Ultrasound EUA cytology / biopsy	Assessment of wall thickness, perimetrial infiltrates, sinus and fistula formation Assessment of wall thickness, perimetrial infiltrates, sinus and fistula formation Assessment of mucosal surfaces and ulcers	Y/N Date: Y/N Date: Y/N Date:
--	--	--

SEXUAL DYSFUNCTION - FEMALE

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	
Subjective					
Dyspareunia	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	_____
Dryness	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	_____
Desire	Occasional	Intermittent	Seldom	Never	_____
Satisfaction	Occasional	Intermittent	Seldom	Never	_____
Objective					
Vaginal stenosis / length	> 2/3 normal length	1/3 - 2/3 normal length	< 1/3 normal length	Obiteration	_____ (Score = 0 if there are no toxicities)
Synechiae			Partial	Complete	_____
Frequency		Decreased from normal	Rare	Never	_____ Total the scores and divide by 11
Orgasm	Occasional	Intermittent	Seldom	Never	_____
Management					
Dryness	Hormone replacement	Artificial lubrication			_____ LENT Score: _____
Stenosis / Synechiae	Occasional dilation	Intermittent dilation	Persistent dilation	Surgical reconstruction	_____
Dyspareunia	Occasional hormone cream	Intermittent hormone cream	Persistent hormone cream		_____
Analytic					
Psychosocial	Evaluate Quality of Life / Sexual Satisfaction				Y/N Date: _____
Vaginal measurement	Evaluate degree of vaginal stenosis				Y/N Date: _____

1085

SEXUAL DYSFUNCTION - FEMALE

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	
Subjective					
Dyspareunia	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	SCORING Instructions Score the 11 SOM parameters with 1 - 4 (Score = 0 if there are no toxicities) Total the scores and divide by 11 LENT Score:
Dryness	Occasional	Intermittent	Persistent	Refractory	
Desire	Occasional	Intermittent	Seldom	Never	
Satisfaction	Occasional	Intermittent	Seldom	Never	
Objective					
Vaginal stenosis / length	> 2/3 normal length	1/3 - 2/3 normal length	< 1/3 normal length	Obiteration	(Score = 0 if there are no toxicities) Total the scores and divide by 11 LENT Score:
Synechiae			Partial	Complete	
Frequency		Decreased from normal	Rare	Never	
Orgasm	Occasional	Intermittent	Seldom	Never	
Management					
Dryness	Hormone replacement	Artificial lubrication			LENT Score:
Stenosis / Synechiae	Occasional dilation	Intermittent dilation	Persistent dilation	Surgical reconstruction	
Dyspareunia	Occasional hormone cream	Intermittent hormone cream	Persistent hormone cream		
Analytic					
Psychosocial	Evaluate Quality of Life / Sexual Satisfaction				Y/N Date:
Vaginal measurement	Evaluate degree of vaginal stenosis				Y/N Date:

MUSCLE / SOFT TISSUE

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
Subjective Pain Function	Occasional & minimal Interferes with athletic recreation	Intermittent & tolerable Interferes with work	Persistent & intense Interferes with daily activity	Refractory & excruciating Complete lack
Objective Edema Mobility and extremity function Fibrosis Atrophy Contraction	Present / asymptomatic Present / asymptomatic Detectable ≤10%	Symptomatic Symptomatic ≤ 20% of muscle > 10% - 20% ≤ 10% linear field	Secondary dysfunction Secondary dysfunction > 20% - 50% of muscle > 20% - 50% >10% - 30% linear field	Total dysfunction No mobility, frozen > 50% of muscle > 50% > 30% linear field
Management Pain Edema Mobility and extremity function Fibrosis Atrophy	Occasional non-narcotic Occasional physiotherapy Occasional physiotherapy	Regular non-narcotic Compression Intermittent physiotherapy Intermittent physiotherapy Intermittent physiotherapy	Regular narcotic Medical intervention Persistent physiotherapy or medical intervention	Surgical intervention Surgical intervention Surgical intervention Surgical intervention Surgical intervention

SCORING
Instructions
Score the 12
SOM
parameters
with 1 - 4

(Score = 0 if
there are no
toxicities)

Total the
scores and
divide by 12

LENT Score:

Analytic MRI	Development of investigational testing suggested	Y/N Date:
------------------------	--	-----------

PERIPHERAL NERVES

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	SCORING
Subjective					
Pain	Occasional & minimal	Intermittent & tolerable	Persistent & intense	Refractory & excruciating	Instructions
Strength		Detectable weakness	Persistent weakness	Paralysis, Transverse myelitis	Score the 11
Sensory	Occasional paresthesia, hyperthesia	Intermittent paresthesia	Persistent paresthesia	Paralysis	SOM
Motor paresis	Occasional	< 50% decrease from base line capabilities	≥ 50% decrease from base line capabilities	Paralysis	parameters with 1 - 4
Objective					
Motor dysfunction	< 20% loss	20% - 30% loss	> 30% - 50% loss	> 50% loss	(Score = 0 if there are no toxicities)
Sensory dysfunction	Paresthesia	Vibration decrease	Decrease to pin prick	Complete anesthesia	Total the scores and divide by 11
Reflex	Decreased deep tendon reflex	Absent deep tendon reflex			
Management					
Pain	Occasional non-narcotic	Regular non-narcotic	Regular narcotic	Surgical intervention	LENT Score:
Motor dysfunction			Physical or medical intervention	Surgical intervention	
Sensory dysfunction			Physical or medical intervention	Surgical intervention	
Sensory				Neurosurgical intervention	
Analytic					
MRI	Assessment of associated muscle atrophy, changes in nerve intensity				Y/N Date:
Nerve conduction studies	Assessment of speed, absence of conduction of electrical impulse				Y/N Date:

VU

NANCY, le 21 mai 2007

Le Président de Thèse

NANCY, le 29 mai 2007

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur D. PEIFFERT

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 1^{ER} juin 2007

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Contexte : En février 1999 la publication de 4 essais randomisés incite le NCI à recommander la radiochimiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer du col utérin de stade avancé.

Objectif : Le but de notre étude était de comparer nos résultats en terme de survie globale, de toxicité aiguë et tardive à ceux de la littérature, et de déterminer si l'augmentation du volume irradié en curiethérapie (V60) et en radiothérapie externe était prédictif de complications, chez les patientes de stade $\geq$ IB2 traitées par radiochimiothérapie.

Matériels et Méthodes : 97 patientes d'âge moyen 49,4 ans atteintes de cancers du col utérin de stade $\geq$ IB2 (17 IB2, 12 IIA, 21 IIB, 1 IIIA, 34 IIIB, 4 IVA et 8 IVB), ont été incluses dans notre étude rétrospective. Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie à base de sel de platine (CDDP-5FU ou Carbo-5FU ou CDDP hebdo) de manière concomitante à la radiothérapie, 94 patientes ont eu une curiethérapie et 55 patientes ont bénéficié d'une chirurgie.

Résultats : Le suivi moyen des patientes était de 34,2 mois. Les patientes dont la V60 était supérieur à 70 cm³, avaient plus de toxicités tardives (grade 2, 3,4) 61,7% que les patientes dont la V60 était inférieur à 70 cm³, 33,3% ($p=0,02$). La taille des champs de radiothérapie externe, ainsi que le protocole de chimiothérapie ne modifiaient pas le taux de complications tardives ni aiguës. La réalisation d'une chirurgie augmentait les toxicités tardives (grade 3, 4), 11,3% en cas de chirurgie vs 0% en l'absence de chirurgie ($p=0,02$). La survie actuarielle à 5 ans est de 63,6%. La survie sans événement est de 83% à 2 ans.

Conclusion : Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature en terme de survie sans récurrence, de survie globale et de taux de complications aiguës et tardives. Notre étude met en évidence une relation entre le volume de curiethérapie et le taux de complications tardives. Des travaux récents ont montré une augmentation du contrôle local lorsque la dose de curiethérapie augmente, les curiethérapies devront à l'avenir être réalisées avec optimisation de la répartition de dose.

TITRE EN ANGLAIS

OPTIMIZATION OF RADIATION TECHNIQUES IN PATIENTS TREATED BY
CHEMO-RADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2007

Mots clés

Cancer du col utérin, curiethérapie, radiochimiothérapie, toxicités, optimisation

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex