

Année 2018/2019

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

**Ophélie BRIARD**

Née le 28/09/1990 à REIMS (51)

---

**IMPACT SUR LA TOXICITÉ, ET LE CONTROLE LOCAL, DE  
L'OPTIMISATION PAR SCANNER DE LA CURIETHÉRAPIE DE VOÛTE  
VAGINALE À HAUT DÉBIT DE DOSE, DANS LE CANCER DE  
L'ENDOMETRE.**

---

Présentée et soutenue publiquement le 26/09/2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Gilles CALAIS, Cancérologie ; Radiothérapie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Lobna OULDAMER, Gynécologie – Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Guillemette BERNADOU, Cancérologie ; Radiothérapie – Tours

Docteur Guillaume JANORAY, Cancérologie ; Radiothérapie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de Thèse :

Professeur Isabelle BARILLOT, Cancérologie ; Radiothérapie, Faculté de Médecine – Tours

## RÉSUMÉ

### Objectif :

L'imagerie TDM, pour optimiser la distribution de dose des curiethérapies de la voûte vaginale (CVV), est utilisée depuis 2012 au CHU de TOURS. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact clinique de cette technique.

### Matériels & méthodes :

Entre Décembre 2012 et Septembre 2016, 158 patientes opérées d'un cancer de l'endomètre ont reçu une CVV adjuvante, à la dose de 24 Gy en 4 fractions, ou 10 Gy en 2 fractions en cas de RTE préalable. Afin de valider la procédure d'optimisation, une double planification TDM, standardisée (prescription à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur) et optimisée (objectifs :  $D_{90} = \text{dose prescrite} \pm 5\%$  ;  $D_{2cc \text{ vessie/rectum}} \leq \text{dose prescrite}$  ;  $D_{2cc \text{ intestin}} \leq \text{dose prescrite} - 1\text{Gy}$ ) a été réalisée chez les 59 premières patientes (groupe 1). Ces patientes ont été traitées de manière standardisée. Les 99 patientes suivantes (groupe 2) ont été traitées en utilisant la dosimétrie optimisée. Le contrôle local (CL) et la toxicité tardive (TOX) urinaire et digestive ont été comparés en fonction des paramètres dosimétriques.

### Résultats :

Le suivi médian était de 40.4 mois. Le taux de CL à 3 ans était de 97.8%. Parmi les patientes traitées par CVV seule, les taux de TOX urinaire, intestinale et rectale étaient de 7.5% vs 31.3% ( $p=0.022$ ), 5.0% vs 6.3% ( $p>0.99$ ) et 0% vs 6.3% ( $p=0.194$ ) dans le groupe 2 versus 1, respectivement ; et parmi celles traitées par RTE + CVV, de 13.6% vs 22.2% ( $p=0.353$ ), 5.1% vs 14.8% ( $p=0.199$ ) et 6.8% vs 3.7% ( $p>0.99$ ), respectivement. Il s'agissait exclusivement de grades  $\leq 2$  selon la CTCAE v4.0.

### Conclusion :

L'optimisation 3D a permis de réduire significativement la TOX tardive urinaire chez les patientes traitées par CVV seule, sans avoir d'impact négatif sur le CL.

**Mots clés :** *cancer de l'endomètre, curiethérapie de la voûte vaginale guidée par l'image, toxicité urinaire, toxicité digestive.*

# COMPUTED TOMOGRAPHY-BASED IMAGE-GUIDED VAGINAL VAULT BRACHYTHERAPY: CLINICAL OUTCOMES (LOCAL CONTROL & LATE TOXICITY) OF PATIENTS TREATED FOR ENDOMETRIAL CANCER.

## ABSTRACT

### Purpose :

CT-based 3D planning, which allows optimization of dose distribution, in high-dose-rate (HDR) vaginal vault brachytherapy (VVB), has been used since 2012 at the University Hospital of Tours. The aim of this study was to evaluate clinical outcomes of this VVB technique.

### Methods :

Between Dec. 2012 and Sept. 2016, 158 patients underwent surgery for endometrial cancer, and received adjuvant VVB (24 Gy in 4 fractions, or 10 Gy in 2 fractions in case of prior EBRT). The feasibility of the optimization procedure, was assessed on the first 59 patients (group 1), treated according to a standard plan, by comparison of the CTV D90 and the D2cc of organs at risk, obtained from standards plans (prescription at 5 mm depth) and optimized plans [constraints: CTV D90 = prescribed dose (PD)  $\pm$  5% ; D2cc of rectum and bladder  $\leq$  PD ; D2cc of intestine  $\leq$  (PD-1Gy)]. The following 99 patients (group 2) received optimized VVB. Local control and late urinary and gastrointestinal toxicity were compared according to the dosimetric parameters.

### Results :

With a median follow-up of 40.4 months, local control rate at 3 years was 97.8%. Urinary, intestinal and rectal toxicity rates were 7.5% vs 31.3% (p=0.022), 5.0% vs 6.3% (p>0.99) and 0% vs 6.3% (p=0.194), in group 1 versus group 2, respectively, in patients treated with VBT alone ; and 13.6% vs 22.2% (p=0.353), 5.1% vs 14.8% (p=0.199) and 6.8% vs 3.7%, respectively, in those who received EBRT + VVB. All adverse events reported were grade 1 or 2 according to the CTCAE.V4.0 scale.

### Conclusion :

CT-based 3D-optimization significantly reduced the incidence of long-term urinary toxicity in women treated with adjuvant VVB alone, without detrimental impact on local control.

**Key words :** *endometrial cancer, image-guided vaginal vault brachytherapy, urinary toxicity, gastrointestinal toxicity.*

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wisam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie  
DENIS Frédéric.....Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe.....Néphrologie  
GUILLEUX Valérie.....Immunologie  
GUILLON Antoine.....Réanimation  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HOARAU Cyrille.....Immunologie

IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont tout d'abord aux membres du Jury :

### **A ma Directrice de Thèse, Madame le Professeur Isabelle BARILLOT,**

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, et m'avez accompagnée tout au long de sa réalisation. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre rigueur, votre disponibilité, et votre aide précieuse. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Soyez assurée de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.*

### **A mon Président de Jury, Monsieur le Professeur Gilles CALAIS,**

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci pour le temps que vous avez consacré à m'enseigner votre spécialité. Je tiens à vous témoigner tout mon respect et ma sincère gratitude.*

### **A Madame le Professeur Lobna OULDAMER,**

*Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.*

### **A Madame le Docteur Guillemette BERNADOU,**

*Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler à tes côtés. Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tes précieux conseils. Je regrette déjà nos sessions contournage sur fond de musique douteuse ...*

### **A Monsieur le Docteur Guillaume JANORAY,**

*Je te remercie sincèrement de t'être rendu disponible pour assister à ma soutenance, et participer à la critique de mon travail. Merci pour le temps que tu as consacré à ma formation. Travailler avec toi aura été un plaisir !*

Mes remerciements vont également à ceux qui ont participé à ma formation :

### **A toute l'équipe du service de Radiothérapie du CHR d'Orléans,**

*Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, et fait découvrir la radiothérapie. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous. Merci au Dr. WACHTER pour sa pédagogie, au Dr. LELOUP pour son humour, au Dr. CHAMPEAU-ORANGE pour sa rigueur, au Dr. MUNIER pour sa gentillesse, et aux Dr. FESNEAU et Dr. TASTE pour tous les bons moments passés dans le service, et en dehors.*

**A toute l'équipe du service d'Oncologie médicale du CHU de TOURS,**

*Je vous remercie pour ce semestre haut en couleurs et plein de bonne humeur. Merci au Pr. LINASSIER pour son enseignement, au Dr. BARBE pour son dynamisme, au Dr. NARCISO pour sa disponibilité auprès des patients et de ses internes, et aux Drs. STACOFFE, BY, VINCENEUX et LAS VEGAS pour tous ces bons moments passés ensemble.*

**A toute l'équipe du service d'Oncologie et de Radiothérapie du CORT37,**

*Je vous remercie pour votre accueil, et la confiance que vous m'avez accordée. Merci au Dr. CAILLEUX pour m'avoir fait partager son expérience, au Dr. SAN pour sa bonne humeur, au Dr. COMBE, au Dr. MAILLET, et enfin, au Dr. BOISSERIE pour sa gentillesse, ses conseils avisés, et surtout, son aide précieuse : je t'en suis extrêmement reconnaissante. Merci aux secrétaires du service, d'une gentillesse rare.*

**A toute l'équipe du service de Radiothérapie du CHU de TOURS,**

*Je tiens particulièrement à remercier le Dr. CHAPET pour sa gentillesse, sa patience et ses conseils précieux. Merci au Dr. DIDAS, pour toutes les fois où tu m'as fait rire un peu trop fort, et au Dr. ROBERT, pour ta générosité : vous allez beaucoup me manquer ! Merci enfin à toute l'équipe : cadre, secrétaires, manipulateurs, dosimétristes et physiciens. J'ai beaucoup aimé travailler à vos côtés.*

**A toute l'équipe du service de Radiothérapie de l'ICO, à Nantes,**

*Je vous remercie pour votre accueil, lors de ce dernier semestre nantais. Je remercie particulièrement le Pr. SUPIOT, pour sa gentillesse, et son humilité : vous m'avez beaucoup appris, et j'ai vraiment apprécié travailler avec vous. Merci au Dr. LIBOIS, pour la confiance que tu m'as accordée, et aux Drs. THYLLAIS, CLEMENT, GUIMAS et DORE pour votre aide et bons conseils. Merci enfin à Danielle, Mélody et Alizée, les meilleures secrétaires !*

Enfin, je remercie ma famille et mes amis :

**A mes amis de toujours,**

*A Dadou, pour toutes ces choses que nous avons partagé, et pour celles à venir. A Oscar et Quentin, pour nos sessions révisions-piscine-tractions, qui m'ont, j'en suis sûre, permis de réussir ma première année...*

**A mes amis de l'externat,**

*A Sophie, mon binôme, ma cousine, ma meilleure amie, pour tout ce qu'on a vécu toutes les deux : merci d'être toujours là pour moi. A ma Audi, pour ta joie de vivre, et parce qu'avec toi, c'est « allez là ! ». A ma Ol', pour ta folie. A Capu, Pierrot, Charlou, Momo, et toute l'équipe des E. de la cafet' en fourrure, pour ces folles soirées. A Valen, Jean-Cédric et Vektor : vous étiez finalement déjà là aussi ! A Choumi aussi...*

### **A mes amis de l'internat,**

*A ceux du premier jour : Najou, pour être toujours là, même quand on ne s'y attend pas ; Irenette, pour être comme moi, « un poisson hors de l'eau », dicit la dame qui distribue des gâteaux ; Théo, pour mettre du twerk dans nos vies ; Quiqui, ma coloc préférée, pour avoir rendu moins pénibles les soirées passées à travailler notre thèse ; Sophidou, pour ton aide précieuse à la réalisation de ce travail ; Thomidou : pour toutes les histoires qu'on aime t'entendre raconter ; Gaele, pour nous faire rêver avec cette croisière qu'on n'a toujours pas fait ! ; et aux plus Cools de Tours : Victor, roi des Ravons, PH l'influenceur, Margogo, P-Meign, Myriam, Solène, Anaïs, Camille, Mathieu, et Charline.*

### **A mes co-internes,**

*A Coco : ensemble, on a survécu aux appels de Greg de la TOMO. Merci pour tous les « juste un dernier verre » : on se sera bien marré ! A Kamel, pour ta gentillesse, ton aide, et tes bons conseils. A Sofia, pour ta bonne humeur. A Astrid, Florence et Alizée. A mon adorable Ananas. A la Color Team. Et aux Nantais : Lina, Flora, Sonic, Batardo et Yalinette, pour m'avoir supportée pendant la dernière ligne droite ...*

### **A ma famille,**

*A mes grands-parents : merci d'être là, j'espère que vous serez fiers de moi.  
A mes oncles et tantes. A mon cousin, et mes cousines.  
A Many et Papou, mes grands-parents de coeur.  
A Odile et Jean-François, pour vous être occupé de moi, pendant l'écriture de cette thèse.*

### **A ma sœur et mon frère,**

*Merci pour cette relation si précieuse que nous avons tous les trois. Vous comptez plus que tout pour moi. Je suis fière de vous.*

### **A mes parents,**

*Merci pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces années. C'est grâce à vous si je suis là aujourd'hui. Maman, merci pour ta douceur, et ton écoute bienveillante. Tu sais mieux que personne trouver les mots réconfortants dans les moments de doutes. Papa, merci pour ta force, et ton talent pour trouver une solution à chaque problème. Merci d'être toujours là pour nous.*

### **A Edouard,**

*Pour ton amour, et ton soutien,  
Pour rendre ma vie plus belle,  
Je t'aime.*

## 7 TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION .....	14
2	MATERIEL & METHODES .....	17
2.1	Population de l'étude : .....	17
2.2	Protocole de l'étude : .....	17
2.3	Evaluation des critères de jugement de l'étude : .....	20
2.3.1	<i>Comparaison des résultats dosimétriques</i> : .....	20
2.3.2	<i>Critères de jugement principaux</i> : .....	20
2.3.3	<i>Critères de jugement secondaires</i> : .....	20
2.4	Analyse statistique : .....	20
2.5	Ethique : .....	21
3	RESULTATS .....	21
3.1	Caractéristiques patientes : .....	21
3.2	Traitements réalisés : .....	21
3.3	Analyse dosimétrique : .....	24
3.4	Analyse de la toxicité : .....	24
3.4.1	<i>Toxicité urinaire</i> : .....	24
3.4.2	<i>Toxicité intestinale</i> : .....	24
3.4.3	<i>Toxicité rectale</i> : .....	24
3.5	Analyse du contrôle local : .....	27
3.6	Analyse de la survie globale et spécifique : .....	27
3.7	Analyse de la survie sans récurrence : .....	27
4	DISCUSSION .....	27
4.1	Discussion de nos résultats : .....	27
4.2	Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature : .....	33
4.3	Limites de notre étude : .....	33
5	CONCLUSION .....	34
6	BIBLIOGRAPHIE .....	35

## LISTE DES ABBREVIATIONS

2D : Bidimensionnel

3D : Tridimensionnel

ABS : Société Américaine de Curiethérapie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

CTV : Volume cible anatomoclinique

CVV : Curiethérapie de la voute vaginale

D2cc : Dose délivrée aux 2cm<sup>2</sup> les plus exposés de l'organe à risque

D90 : Dose reçue par 90% du volume cible anatomoclinique

EQD2 : Dose équivalente en fractions de 2 Gy

ESGO : Société Européenne d'Oncologie Gynécologique

ESMO : Société Européenne d'Oncologie Médicale

ESTRO : Société Européenne d'Oncologie et de Radiothérapie

GEC : Groupe Européen de Curiethérapie

GI : Gastro-intestinal

HDD : Haut débit de dose

ICRU : Commission internationale des unités et mesures radiologiques

IMC : Indice de masse corporelle

InCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IU : Incontinence urinaire

OAR : Organe à risque

OR : Odds Ratio

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RR : Risque relatif

RTE : Radiothérapie externe

SEER : *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

TDM : Tomodensitométrie

## 1 INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est devenu le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés. Cent mille nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012 en Europe. En France, il se place au cinquième rang des cancers de la femme, avec 8367 nouveaux cas et 2336 décès en 2017 (1). Il survient principalement chez la femme ménopausée. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans. Le principal facteur de risque est l'hyperœstrogénie, endogène (obésité), ou exogène (prise de Tamoxifène). L'adénocarcinome endométrioïde (type 1) est le type histologique le plus fréquent (80-90% des cas). Les autres types histologiques (types 2) sont les carcinomes papillaires-séreux, à cellules claires et les carcinosarcomes. La majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce (80% de stade I) selon la classification Figo 2009 (*tableau 1*) (2), avec un taux de survie à 5 ans estimé à plus de 95%.

Le traitement de première intention des cancers endométriaux est la chirurgie. L'hystérectomie totale, avec annexectomie bilatérale, est la technique de référence. Une chirurgie plus élargie est recommandée en cas de tumeur de type 2 histologique (colpo-hystérectomie et omentectomie). Le staging ganglionnaire (lymphadénectomie pelvienne, lombo-aortique, ou technique du ganglion sentinelle) se discute en fonction des facteurs de risque de récurrence, notamment histopathologiques (grade, invasion myométriale, présence d'embolies) sur le bilan préopératoire (produit de curetage et IRM préopératoire). Ainsi, les patientes sont classées a priori en groupes à risque faible, intermédiaire, ou élevé de récurrence (*tableau 2*).

Les critères histologiques de la pièce opératoire permettent d'affiner la classification histopronostique (*tableau 3*) et d'orienter le choix du traitement adjuvant. Les recommandations publiées par les groupes ESMO/ESGO/ESTRO (3) sur la prise en charge des cancers de l'endomètre, en fonction du risque de récurrence, s'imposent depuis 2016.

Les patientes du groupe à faible risque ne tirent pas bénéfice d'un traitement adjuvant. Une surveillance simple est recommandée (4). Pour les patientes à risque intermédiaire et élevé de récurrence, une irradiation adjuvante est recommandée, afin de réduire le risque de récurrence locorégionale, sans toutefois améliorer la survie globale (4) (5). Le schéma testé dans l'essai PORTEC-3, associant une radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante, versus radiothérapie seule, n'améliorait pas non plus la survie globale chez les patientes à haut risque. En revanche, la survie sans récurrence était améliorée (RR 0.71,  $p = 0.02$ ), surtout pour les stades III (RR 0.66,  $p = 0.01$ ), mais au prix d'une toxicité de grade 3 de 60% dans le groupe dont le traitement comportait une chimiothérapie, contre seulement 12% dans le groupe radiothérapie seule ( $p < 0.001$ ) (5). La prescription de chimiothérapie doit donc tenir compte de la balance bénéfice-risque de chaque patiente, individuellement.

Les indications des différentes modalités de radiothérapie adjuvante des cancers de l'endomètre ont évolué au cours du temps à la lumière des résultats des essais thérapeutiques, et notamment de PORTEC-2. La radiothérapie externe, suivie ou non d'une curiethérapie de la voûte vaginale, est indiquée pour les patientes des groupes à risque intermédiaire-haut et

<b>FIGO (2009)</b>	Description
<b>Stades I</b> IA IB	<b>Tumeur limitée au corps utérin.</b> Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de 50% du myomètre. Tumeur envahissant $\geq$ 50% du myomètre.
<b>Stades II</b>	<b>Tumeur envahissant le stroma cervical.</b>
<b>Stades III</b> IIIA IIIB IIIC IIIC1 IIIC2	<b>Extension locale et/ou régionale :</b> Séreuse et/ou annexes. Envahissement vaginal et/ou paramétrial. Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux : IIIC1      Ganglions pelviens. IIIC2      Ganglions para-aortiques, $\pm$ pelviens.
<b>Stades IV</b> IVA IVB	<b>Extension aux organes de voisinage, ou à distance.</b> Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale. Métastases à distance, y compris intra-abdominales et ganglions inguinaux.

Tableau 1 : Classification FIGO 2009.

<b>Risque bas</b>	<b>Risque intermédiaire</b>	<b>Risque élevé</b>
Type 1, stade IA, G1/2.	Type 1, stade IA, G3, Type 1, stade IB, G1/2.	Type 1, stade IB, G3, Type 1, stades $\geq$ II, Type 2 histologique.

Tableau 2 : Définition des groupes à risque sur le bilan préopératoire.

<b>Risque bas</b>	<b>Risque intermédiaire</b>	<b>Risque intermédiaire-haut</b>	<b>Risque élevé</b>
Type 1, stade IA, G1/2.	Type 1, stade IB, G1/2.	Type 1, stade IA/IB, G1/2, avec embolies ; Type 1, stade IA, G3.	Type 1, stade IB, G3 ; Type 1, stades $\geq$ II ; Type 2 histologique.

Tableau 3 : Définition des groupes à risque après examen anatomopathologique définitif.

<b>Contraintes</b>	<b>CVV seule (4 x 6 Gy)</b>	<b>RTE (45 / 50,4 Gy) + CVV (2 x 5 Gy)</b>
<b>D90</b>	6 Gy (32 Gy EQD2)	5 Gy (56,8 / 62,1 Gy EQD2)
<b>D2cc vessie / rectum</b>	6 Gy (43,2 Gy EQD2)	5 Gy (59,2 / 64,4 Gy EQD2)
<b>D2cc intestin</b>	5 Gy (32 Gy EQD2)	4 Gy (54,4 / 59,6 Gy EQD2)

Tableau 4 : Récapitulatif des objectifs et contraintes de dose utilisés pour la planification optimisée. Doses exprimées en Gy, par fraction (dose totale EQD2).

élevé. La curiethérapie seule est en revanche suffisante pour assurer le contrôle local des patientes du groupe à risque intermédiaire, sur la base des résultats de PORTEC-2 : 3.4% versus 2.4% de récurrences vaginales, respectivement, dans les groupes radiothérapie et curiethérapie ( $p = 0.55$ ), mais morbidité urinaire et digestive significativement moindre dans le groupe curiethérapie, par rapport à la radiothérapie externe qui avait un impact péjoratif sur la qualité de vie, lié à la toxicité digestive (6).

Les résultats des différents essais thérapeutiques ont vraisemblablement aussi été influencés par l'évolution des techniques de radiothérapie, comme le suggère l'essai PORTEC-3, qui objective de bien meilleurs résultats dans le bras radiothérapie seule que ceux observés dans les essais précédents, menés par le même groupe coopérateur. L'irradiation externe avec modulation d'intensité a montré sa capacité à diminuer la toxicité digestive (7) (8) et est devenue la technique d'irradiation externe de référence des cancers gynécologiques.

La curiethérapie a toujours eu une place prépondérante en France dans de la prise en charge des cancers gynécologiques. Il s'agit en effet d'un outil inégalable pour délivrer de très fortes doses dans le volume cible tout en épargnant les organes à risque (OAR) de proximité (vessie, rectum, sigmoïde principalement). Ses caractéristiques physiques et balistiques, caractérisées par un gradient de dose très élevé dans les centimètres autour de la source radioactive placée au contact du volume cible (décroissance de la dose selon l'inverse du carré de la distance, de l'ordre de 10%/mm), assurent naturellement une irradiation avec modulation d'intensité dans un territoire restreint autour du volume cible. La curiethérapie à haut débit de dose (HDD) est depuis les années 90 la technique de choix pour apporter un appoint de dose au niveau de la voûte vaginale, puisqu'elle a l'avantage d'être réalisée en ambulatoire, et permet de s'affranchir des complications du décubitus liées à l'alitement (9). Les schémas de prescription de dose les plus utilisés sont : 3 fractions de 7 Gy, ou 4 fractions de 5 ou 6 Gy en cas de curiethérapie exclusive ; 2 fractions de 5 Gy, ou 6,5 Gy en une seule séance en cas de radiothérapie externe préalable.

La curiethérapie optimisée guidée par l'image est née des travaux du GYN-GEC-ESTRO et est désormais utilisée en routine pour les cancers du col utérin (10). Elle a été rendue possible : d'une part par le développement des techniques d'imagerie tridimensionnelle (scanner et IRM) et leur intégration aux logiciels de planification ; mais aussi par le développement concomitant des projecteurs de source, permettant une planification de la dose délivrée par modulation des positions et des temps d'arrêt de la source d'Iridium miniaturisée.

La curiethérapie de la voûte vaginale (CVV) est considérée comme un geste simple (11). Les applicateurs uni-canal (cylindres ou bougies stump), utilisés par beaucoup d'équipes car faciles à insérer de manière répétitive et sans sédation, permettent de délivrer une distribution très standardisée de la dose prescrite à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur, et ne nécessitent pas l'utilisation systématique d'une imagerie, même 2D, pour la réalisation de la dosimétrie. Le bénéfice de tenter d'individualiser la profondeur de prescription de dose selon l'épaisseur de la voûte et de la paroi vaginale, et de calculer la dose réellement délivrée aux organes à risque a été suggéré dès le début des années 2000 par Onsrud et al. L'individualisation de la profondeur de prescription permettait de faire passer le taux de complications vaginales de 34% à 18% (12).

Le service de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Tours utilise depuis 2006 l'imagerie IRM afin d'optimiser la distribution de dose des curiethérapies utérovaginales. L'installation en 2010 d'un scanner dédié dans le service, nous a conduit en 2012 à réaliser une étude dosimétrique chez 59 patientes traitées par curiethérapie de la voûte vaginale post-opératoire pour un adénocarcinome de l'endomètre, afin d'évaluer l'apport de la planification sur l'imagerie scanner. Un premier plan était calculé selon la prescription standard à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur et était utilisé pour le traitement des patientes ; un deuxième plan avait pour objectif d'adapter la prescription aux conditions anatomiques de la patiente. Les paramètres de D90 du CTV (dose reçue par 90% du volume cible) et de D2cc des organes à risque (dose délivrée aux 2cm<sup>3</sup> les plus exposés de l'OAR) ont été comparés. Nous avons montré que l'optimisation de la dosimétrie grâce à l'imagerie 3D était faisable, y compris en utilisant un applicateur de type bougie stump. Elle permettait de respecter l'objectif de planification (D90 égale à la dose prescrite  $\pm$  5%) deux fois plus souvent qu'avec une dosimétrie standard, et de diminuer la dose aux organes à risque dans 70% des cas (13). Une étude de Kim & al. a montré des résultats similaires (14). Aussi, depuis Janvier 2015, la curiethérapie de la voûte vaginale guidée par la tomодensitométrie est devenue notre technique de référence.

Les objectifs de notre étude étaient : de confirmer les résultats dosimétriques observés lors de l'étude préliminaire sur une population plus importante ; et d'évaluer l'impact clinique de cette technique en comparant les résultats, en termes de contrôle local et de toxicité, des patientes traitées avec ou sans optimisation.

## **2 MATERIEL & METHODES**

### **2.1 Population de l'étude :**

L'ensemble des patientes successives ayant reçu une curiethérapie dans le cadre du traitement adjuvant de leur cancer de l'endomètre entre Décembre 2012 et Septembre 2016 dans le service de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Tours ont été incluses dans l'étude. Les patientes aux antécédents de radiothérapie pelvienne pour un autre cancer ont été exclues. Toutes les patientes étaient informées de la stratégie de prise en charge et de la possibilité d'utiliser leurs données à des fins de recherche. Aucune ne s'y est opposée.

### **2.2 Protocole de l'étude :**

La stratégie thérapeutique proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire a suivi les recommandations ESMO/ESGO/ESTRO. Les patientes ayant une indication d'irradiation externe ont reçu 45 Gy en 25 fractions en cas de radiothérapie sans chimiothérapie concomitante ou 50,4 Gy en 28 fractions lorsque le schéma PORTEC-3 a été retenu.

Le processus de prescription, de planification et de réalisation de la CVV a été le suivant :

La première étape a consisté en la rédaction, lors de la consultation initiale, du plan de traitement mentionnant : le diamètre de la bougie stump (adapté à la taille du vagin, déterminée lors de l'examen gynécologique), la dose totale et le nombre de fractions (10 Gy

en 2 fractions en cas d'irradiation externe préalable, 24 Gy en 4 fractions en cas de curiethérapie seule).

Toutes les patientes ont eu un scanner de planification, applicateur en place (coupes jointives de 3 mm d'épaisseur), en position de traitement (décubitus dorsal, jambes étendues, afin de limiter la dose au rectum), sans conditions de remplissage de la vessie et du rectum (15).

Le volume cible, correspondant à la voûte vaginale et au tiers supérieur du vagin, ainsi que les organes à risques de proximité (vessie, rectum, intestin) ont été délimités à l'aide du logiciel ARTIVIEW par le même oncologue radiothérapeute pour l'ensemble de la cohorte.

La planification dosimétrique a été réalisée à partir de la TDM à l'aide du logiciel BRACHYVISION. Lors de l'étude préliminaire, la dosimétrie standardisée était réalisée en insérant automatiquement une ligne de référence rectiligne, dans le plan frontal, à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur, en regard du CTV, à droite ou à gauche de l'applicateur. Le calcul de distribution de dose était basé sur l'objectif de délivrer la dose prescrite  $\pm 0,1$  Gy au niveau de la ligne de référence (*figure 1*). Le plan optimisé était calculé en dessinant la ligne de référence afin qu'elle épouse la forme du volume cible sur toute sa hauteur, en choisissant le côté de l'extension latérale la plus large. Le calcul de la distribution de dose s'effectuait ensuite en utilisant le même objectif que le plan standardisé. Les histogrammes dose-volumes et le tableau des objectifs du plan permettaient de vérifier si les objectifs et les contraintes de dose étaient respectés, et de proposer une optimisation interactive en modifiant les temps de stationnement de la source à chaque position dans l'applicateur dans le cas contraire (*figure 2*). A l'issue de l'étude préliminaire, seul le plan optimisé était calculé. Aucune recommandation concernant les objectifs et les contraintes de dose n'ayant été publiée à ce jour, nous les avons définis à partir de notre expérience de dosimétrie 2D basée sur l'ICRU 38, en intégrant les concepts de l'ICRU 72, à savoir : objectif de dose dans 90% (D90) du volume anatomoclinique, et contrainte de dose dans 2 cm<sup>3</sup> (D2cc) des organes à risques. La D90 du CTV devait être la dose prescrite  $\pm 5\%$ . La D2cc vésicale et rectale devaient être inférieures ou égales à la dose prescrite (car selon l'ICRU 38, les points vésicaux et rectaux étaient positionnés à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur). Nous avons décidé empiriquement que la D2cc intestinale devait être de 1 Gy inférieure à la dose prescrite (*tableau 4*).

Les paramètres dosimétriques étaient rapportés et convertis en équivalent 2 Gy (EQD2) en utilisant le modèle linéaire quadratique, avec un  $\alpha/\beta = 3$  pour les OAR et un  $\alpha/\beta = 10$  pour le CTV. La dose calculée était multipliée par le nombre de fractions, et additionnée à celle délivrée lors de la RTE, le cas échéant. On supposait que les 2cm<sup>3</sup> les plus exposés de la vessie et du rectum ne variaient pas d'une fraction à l'autre, et étaient situés dans l'isodose 100% de la radiothérapie externe.

Les séances de curiethérapie étaient planifiées à raison de 2 fractions par semaine, réalisées à 72 heures d'intervalle. Le plan initial était utilisé pour l'ensemble des fractions. En effet, d'après la littérature, le rapport coût-efficacité de la planification à chaque fraction est insuffisant pour recommander formellement cette pratique (16).

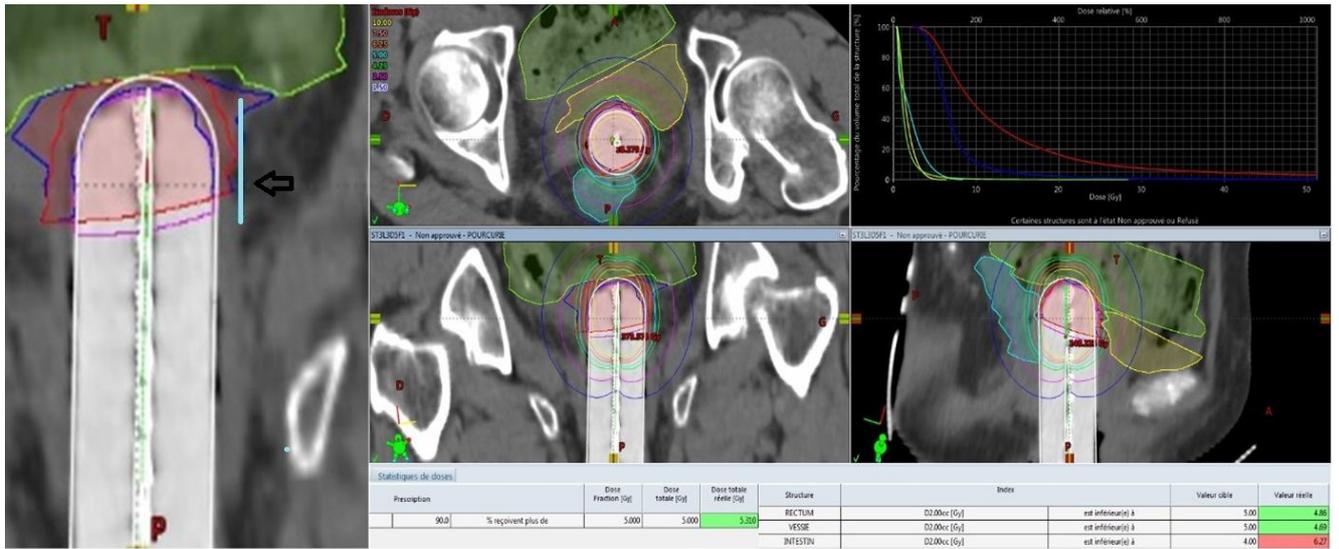


Figure 1 : Dosimétrie standardisée (à gauche : ligne de référence indiquée par une flèche).

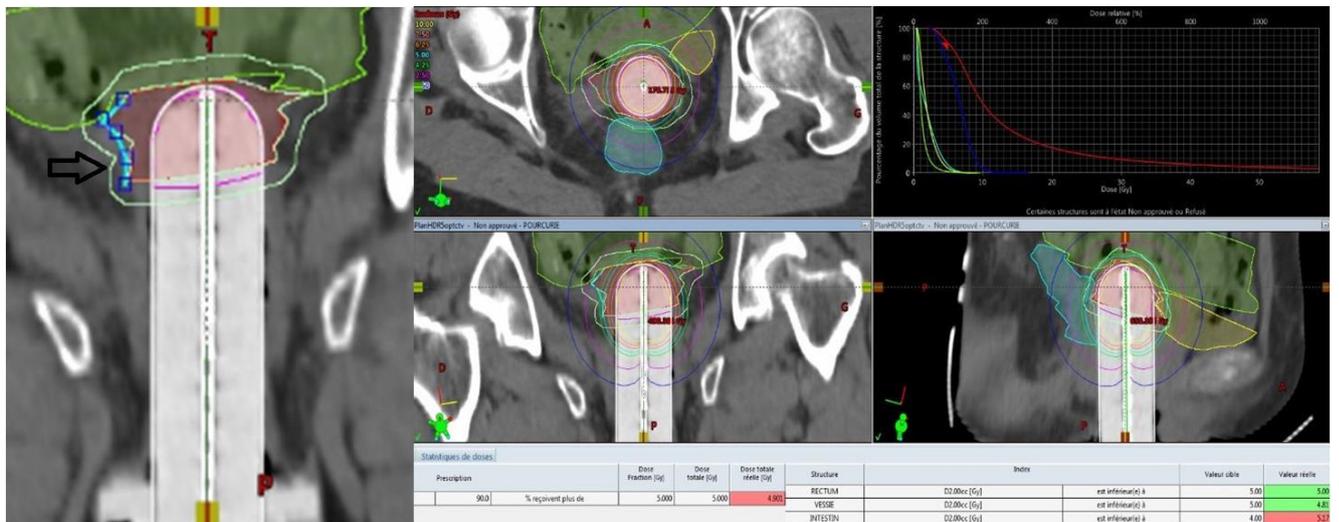


Figure 2 : Dosimétrie optimisée (à gauche : ligne de référence indiquée par une flèche).

La surveillance, au décours du traitement, était trimestrielle pendant 2 ans, puis semestrielle, pour une durée totale de 5 ans, selon les recommandations InCa et ESMO-ESTRO-ESGO (3) (17). Les patientes ne s'étant pas présentées à la consultation étaient recontactées par téléphone.

## **2.3 Evaluation des critères de jugement de l'étude :**

Nous avons défini deux groupes de patientes pour l'évaluation des critères de jugement principaux. Le groupe 1 correspondait aux 59 patientes incluses dans l'étude dosimétrique préliminaire entre Décembre 2012 et Décembre 2014, pour lesquelles une double planification dosimétrique, 2D puis 3D, avait été simulée. Ces patientes ont été traitées à partir de la dosimétrie 2D. Le groupe 2 était constitué des 99 patientes traitées de manière optimisée de Janvier 2015 à Septembre 2016.

### **2.3.1 Comparaison des résultats dosimétriques :**

Le même oncologue radiothérapeute a délinéé les volumes cibles et les organes à risque, puis validé les dosimétries optimisées, dans les deux groupes. Afin de s'assurer de la validité des résultats cliniques, nous devons vérifier l'absence de détérioration des résultats de l'optimisation dans le groupe 2. Nous avons calculé, pour chaque groupe, le pourcentage de plans respectant : (i) l'objectif de planification, à savoir : D90 du CTV égale à la dose prescrite  $\pm$  5% ; (ii) les contraintes aux OAR, à 0,1 Gy près : D2cc vésicale et rectale inférieures ou égales à la dose prescrite, D2cc intestinale inférieure ou égale à la dose prescrite moins 1 Gy.

### **2.3.2 Critères de jugement principaux :**

Les critères de jugement principaux étaient l'évaluation du contrôle local (taux de rechute locale vaginale) ; et l'évaluation, par un interrogatoire exhaustif au cours des consultations de surveillance, de la toxicité radio-induite tardive (apparaissant plus de 6 mois après la radiothérapie), urinaire et digestive, dont la sévérité était jugée selon la classification CTCAE v4.0 (18).

### **2.3.3 Critères de jugements secondaires :**

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la survie globale, de la survie spécifique, et de la survie sans récurrence (locale, pelvienne et/ou à distance) de l'ensemble de la population, en fonction du stade de la maladie, et du groupe pronostique.

## **2.4 Analyse statistique :**

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type (ET), ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQR, Q1-Q3) ; les variables qualitatives par les effectifs et les pourcentages. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du Chi-2 ou du test exact de Fisher. Les données quantitatives ont été comparées en utilisant le test de Student pour les moyennes, et le test de Wilcoxon pour les médianes, en l'absence de distribution normale. Les analyses de toxicité ont été réalisées en sous-groupes, définis en fonction du traitement reçu (curiethérapie seule ou précédée d'une irradiation externe). Une analyse univariée a été

effectuée, lorsque le nombre d'évènements le permettait, pour définir les facteurs associés à la survenue de la toxicité. Nous avons testé les facteurs suivant : l'âge, l'IMC, la réalisation ou non d'un curage lors de la chirurgie (pelvien ou lombo-aortique), le respect de la contrainte (D2cc) et la dose totale reçue en EQD2. Les courbes de survie ont été construites à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log-rank. Les données ont été censurées à la date des dernières nouvelles. Pour l'analyse des taux de récurrence, seule la première rechute était prise en compte : il s'agissait d'une récurrence à distance s'il y avait des métastases à distance (y compris ganglionnaires inguinales ou latéro-aortiques, ou une carcinose péritonéale), avec ou sans récurrence vaginale ou pelvienne simultanée ; d'une récurrence pelvienne en cas de rechute pelvienne extra-vaginale ou ganglionnaire pelvienne, avec ou sans récurrence vaginale simultanée ; d'une récurrence locale en cas de rechute vaginale exclusive. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives pour un  $p < 0,05$ . L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R version 3.3.1.

## 2.5 Ethique :

Notre étude est enregistrée sous le n° 2019 046 dans le registre des études cliniques du CHU de Tours. Notre protocole a été validé par le comité d'éthique sans recommandation, ni réserve. Le fichier a été enregistré par le CHU en respectant les recommandations de la CNIL.

## 3 RESULTATS

### 3.1 Caractéristiques patientes :

Les caractéristiques des patientes, présentées dans le *tableau 5*, étaient réparties de façon similaire dans les deux groupes. L'âge médian était de 68 ans, l'IMC moyen de 29.1 kg/m<sup>2</sup>. La majorité des cancers pris en charge étaient de type 1 histologique (71.5% de carcinomes endométrioïdes) et limités au corps de l'utérus, de stade IA ou IB (22.2% et 51.9% respectivement). Parmi les stades I, on notait toutefois une proportion de cancers à risques intermédiaire-haut et élevé plus importante dans le groupe 2 (12.1% versus 3.4% et 25.3% versus 22% respectivement).

La médiane de suivi était de 40.4 mois (36.0-48.5) dans la population globale, 58.9 mois (49.3-63.1) dans le groupe 1, et 29.1 mois (19.3-37.3) dans le groupe 2.

### 3.2 Traitements réalisés :

Toutes les patientes ont été traitées par hystérectomie totale non conservatrice, associée à un curage pelvien, et lombo-aortique dans 58.2% et 27.2% des cas (21.7% et 14% de curages positifs, respectivement). Une radiothérapie externe adjuvante, conformationnelle avec modulation d'intensité, a été délivrée chez 54.5% des patientes (45.8% dans le groupe 1, et 59.6% dans le groupe 2). Dix-neuf pour cent des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante par sels de platine et/ou taxanes. Toutes les patientes ont eu une curiethérapie à HDD, selon la technique dosimétrique 2D standard pour les patientes du groupe 1, optimisée par imagerie 3D pour le groupe 2, selon le protocole (*tableau 6*).

	<b>Population globale</b> (n = 158)	<b>Groupe 1</b> (n = 59)	<b>Groupe 2</b> (n = 99)	<b>P value</b>
<b>DONNEES GENERALES</b>				
Age (années)	68 (9,5)	67,9 (10,0)	68 (9,2)	0.385
BMI (kg/m2)	29,1 (6,6)	29,1 (6,5)	30,2 (6,6)	0.321
OMS (%)				0.675
0	105 (66,5)	37 (62,7)	68 (68,7)	
1	47 (29,7)	20 (33,9)	27 (27,3)	
2	6 (3,8)	2 (3,4)	4 (4,0)	
<b>DONNEES HISTOLOGIQUES</b>				
Type histologique				> 0.99
1	113 (71,5)	42 (71,2)	71 (71,7)	
2	45 (28,5)	17 (28,8)	28 (28,3)	
Grade				0.299
1	50 (31,6)	23 (39,0)	27 (27,3)	
2	43 (27,2)	15 (25,4)	28 (28,3)	
3	65 (41,1)	21 (35,6)	44 (44,4)	
Stade FIGO				0.982
IA	35 (22,2)	14 (23,7)	21 (21,2)	
IB	82 (51,9)	32 (54,2)	50 (50,5)	
II	11 (7,0)	5 (8,5)	6 (6,1)	
IIIA	6 (3,8)	2 (3,4)	4 (4,0)	
IIIB	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,0)	
IIIC1	13 (8,2)	4 (6,8)	9 (9,1)	
IIIC2	6 (3,8)	1 (1,7)	5 (5,1)	
IV	4 (2,5)	1 (1,7)	3 (3,0)	
Emboles				0.038
Oui	34 (21,5)	7 (11,9)	27 (27,3)	
Non	124 (78,5)	52 (88,1)	72 (72,7)	
Groupes pronostiques (stades I)				0.048
Faible	8 (5,1)	6 (10,2)	2 (2,0)	
Intermédiaire	60 (38,0)	25 (42,4)	35 (35,4)	
Intermédiaire – haut	14 (8,9)	2 (3,4)	12 (12,1)	
Haut	38 (24,1)	13 (22,0)	25 (25,3)	

*Tableau 5 : Caractéristiques patientes, et tumorales.*

	<b>Population globale</b> (n = 158)	<b>Groupe 1</b> (n = 59)	<b>Groupe 2</b> (n = 99)	P value
<b>THERAPEUTIQUES</b>				
Curage pelvien				0.530
Non réalisé	66 (41,8)	28 (47,4)	38 (37,4)	
Négatif	72 (45,6)	24 (40,7)	48 (48,5)	
Positif	20 (12,6)	7 (11,9)	13 (13,1)	
Curage lombo-aortique				0.184
Non réalisé	115 (72,8)	48 (81,4)	67 (67,6)	
Négatif	37 (23,4)	10 (16,9)	27 (27,3)	
Positif	6 (3,8)	1 (1,7)	5 (5,1)	
Radiothérapie externe				0.128
Oui	86 (54,4)	27 (45,8)	59 (59,6)	
45-46 Gy	76 (48,1)	26 (44,1)	50 (50,5)	
50,4 Gy	10 (6,3)	1 (1,7)	9 (9,1)	
Non	72 (45,6)	32 (54,2)	40 (40,4)	
Chimiothérapie				0.121
Oui	30 (19,0)	7 (11,9)	23 (23,3)	
Non	128 (81,0)	51 (88,1)	76 (76,7)	

*Tableau 6 : Caractéristiques thérapeutiques.*

### 3.3 Analyse dosimétrique :

Les pourcentages de plans ayant respecté les objectifs de dose au CTV, et les contraintes aux OAR, pour chacun des groupes (plans standards, puis optimisés dans le groupe 1, plans optimisés dans le groupe 2) sont présentés dans le *tableau 7*. Les doses totales EQD2, moyennes et médianes, pour chaque paramètre, sont détaillées dans le *tableau 8*. Les résultats observés dans le groupe 2 confirment ceux de l'étude préliminaire, sur une population plus importante. L'optimisation permet d'améliorer la couverture du CTV, quitte à dépasser la contrainte de dose sur le tractus digestif un peu plus fréquemment. Ces résultats concordants rendaient légitime la poursuite de l'étude, afin de mesurer l'impact clinique de l'optimisation.

### 3.4 Analyse de la toxicité :

Les résultats sont présentés dans le *tableau 9*.

#### 3.4.1 Toxicité urinaire :

Treize patientes traitées par CVV seule, et 14 parmi celles ayant reçu une RTE préalable, ont présenté une toxicité urinaire tardive : 10 (31.3%) dans le groupe 1, versus 3 (7.5%) dans le groupe 2,  $p = 0.022$  ; et 6 (22.2%), versus 8 (13.6%),  $p = 0.353$ , respectivement. Il s'agissait principalement d'incontinence urinaire (dans 88.9% des cas), mais aussi de dysurie et de pollakiurie ; exclusivement de grade  $\leq 2$  selon la CTCAE v.4.0. Le délai médian d'apparition était de 12 mois. En analyse univariée, seule l'optimisation était associée à une réduction de la toxicité urinaire, chez les patientes traitées par CVV seule (OR = 0.178, IC 95% [0.037 – 0.655],  $p = 0.015$ ). L'âge, l'IMC, mais aussi le respect de la D2cc, et la dose totale EQD2 à la vessie, n'avaient pas d'influence sur la survenue de la toxicité (*tableau 10*).

#### 3.4.2 Toxicité intestinale :

Quatre patientes traitées par CVV seule, et 7 parmi celles ayant reçu une RTE préalable, ont rapporté des diarrhées : 2 (6.3%) dans le groupe 1, versus 2 (5.0%) dans le groupe 2,  $p > 0.99$  ; et 4 (14.8%) versus 3 (5.1%),  $p = 0.199$ , respectivement. Il n'y avait pas de grade  $\geq 3$ . L'âge, le BMI, ainsi que le respect de la D2cc et la dose totale EQD2 à l'intestin n'étaient pas liés à la survenue de la toxicité. En revanche, l'antécédent de toxicité aiguë digestive pendant l'irradiation externe, avait une influence sur la survenue de toxicité tardive : les 7 patientes (100%) ayant rapporté une toxicité tardive avaient présenté une toxicité aiguë, versus 42 (53,2%), parmi celle n'ayant pas eu de toxicité tardive ( $p = 0.016$ ).

#### 3.4.3 Toxicité rectale :

Deux patientes traitées par CVV seule, et 5 parmi celles ayant reçu une RTE préalable, ont eu une toxicité tardive rectale : 2 (6.25%) dans le groupe 1, versus 0 dans le groupe 2,  $p=0.194$  ; et 1 (3.70%) versus 4 (6.78),  $p > 0.99$ , respectivement. Il s'agissait d'incontinence fécale, de dyschésie, de rectorragie. Il n'y avait pas de grade  $> 2$ .

	<b>Groupe 1</b> (n = 59)		<b>Groupe 2</b> (n = 99)
Contraintes	Dosimétrie standard	Dosimétrie optimisée	Dosimétrie optimisée
<b>D90 CTV</b>	9 (15,3)	20 (33,9)	38 (38,4)
<b>D2cc rectum</b>	40 (67,8)	50 (84,7)	75 (75,8)
<b>D2cc vessie</b>	42 (71,2)	46 (78,0)	81 (81,8)
<b>D2cc intestin</b>	37 (62,7)	52 (88,1)	76 (76,8)

*Tableau 7 : Dosimétries (%), respectant les objectifs et contraintes de dose, lors de la en fonction du groupe, et de l'optimisation.*

	<b>Population globale</b> (n = 158)		<b>Groupe 1</b> (n = 59)		<b>Groupe 2</b> (n = 99)	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane
<b>CVV exclusive</b>						
D90 (EQD2)	25,8 (10,0)	25,0 (32,6)	27,2 (11,3)	25,7 (34,7)	24,6 (8,7)	24,2 (32,0)
D2cc rectum (EQD2)	37,6 (12,2)	37,5 (20,9)	38,7 (14,4)	37,4 (22,6)	36,7 (10,3)	37,7 (17,0)
D2cc vessie (EQD2)	37,7 (13,0)	36,4 (20,4)	39,5 (16,6)	36,8 (20,7)	36,4 (9,2)	36,4 (19,8)
D2cc intestin (EQD2)	26 (28,4)	20,3 (32,2)	31,7 (40,0)	15,5 (40,2)	21,4 (12,4)	22,3 (28,8)
<b>RTE + CVV</b>						
D90 (EQD2)	57,9 (4,6)	58,4 (32,5)	59,1 (4,7)	59,3 (36,3)	57,3 (4,5)	58,2 (31,4)
D2cc rectum (EQD2)	58,8 (5,5)	59,1 (20,7)	58,9 (8,7)	59,2 (21,7)	58,7 (3,3)	59,0 (16,5)
D2cc vessie (EQD2)	58,1 (4,4)	57,2 (20,9)	58,2 (5,2)	56,2 (19,5)	58,0 (4,0)	57,9 (19,0)
D2cc intestin (EQD2)	53,2 (7,1)	52,5 (32,0)	53,9 (9,3)	51,3 (39,9)	52,8 (6,0)	53,0 (27,5)

*Tableau 8 : Doses médianes et moyennes délivrées au CTV et aux organes à risque (Gy).*

	Population globale (n = 158)	Groupe 1 (n = 59)	Groupe 2 (n = 99)	P value
<b>CVV exclusive</b>	n = 72	n = 32	n = 40	
Toxicité urinaire	13 (18,1)	10 (31,3)	3 (7,5)	0.022
Toxicité intestinale	4 (5,6)	2 (6,3)	2 (5,0)	> 0.99
Toxicité rectale	2 (2,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	0.108
<b>RTE + CVV</b>	n = 86	n = 27	n = 59	
Toxicité urinaire	14 (16,3)	6 (22,2)	8 (13,6)	0.353
Toxicité intestinale	7 (8,1)	4 (14,8)	3 (5,1)	0.199
Toxicité rectale	5 (5,8)	1 (3,7)	4 (6,8)	0.572

Tableau 9 : Survenue de toxicité tardive (%), en fonction des groupes.

Variables	CVV seule (n = 72)			RTE + CVV (n = 86)		
	OR	IC 95%	P value	OR	IC 95%	P value
Groupe 2 versus 1	1,178	[0,037-0,655]	0,015	0,540	[0,169-1,846]	0,317
Age (variable continue)	0,984	[0,938-1,052]	0,803	0,992	[0,925-1,064]	0,826
IMC (variable continue)	0,965	[0,877-1,051]	0,430	1,024	[0,928-1,129]	0,626
Respect D2cc (oui versus non)	1,875	[0,436-13,014]	0,446	3,600	[0,893-24,272]	0,110
Dose totale EQD2 (variable continue)	0,964	[0,899-1,018]	0,256	0,941	[0,809-1,076]	0,396

Tableau 10 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de survenue de toxicité urinaire.

	Evènements	Estimation à 3 ans
Survie globale (SG)	21/158	87,2% (81,6-93,1)
SG des stades I	11/117	89,9% (84,0-96,1)
Survie sans récurrence (SSR)	30/158	80,2% (73,7-87,2)
SSR des stades I	17/117	83,3% (76,2-91,0)
Survie spécifique	19/158	88,6% (83,3-94,3)
Récurrence vaginale	3/158	2,2% (0,0-4,6)
Récurrence pelvienne	6/158	3,7% (0,4-6,9)
Récurrence à distance	24/158	16,2% (9,8-22,2)

Tableau 11 : Survies et taux de récurrence (population globale), après un suivi médian de 40,4 mois (% ; 95% IC)

### 3.5 Analyse du contrôle local :

Quelle que soit la technique utilisée, le taux de contrôle local était excellent, à 97.8% à 3 ans (*tableau 11*). Seules 3 récurrences locales vaginales ont été diagnostiquées : deux dans le groupe 1, une dans le groupe 2. Il s'agissait, respectivement, de cancers de stades IB de risque intermédiaire-haut, IB de risque intermédiaire, et IIIA. Pour ces 3 patientes, la couverture du CTV n'était pas satisfaisante : D90 = 5 Gy (25 Gy EQD2) pour celle traitée par curiethérapie seule ; et D90 = 3 et 3.8 Gy (52.1 et 54.6 Gy EQD2) pour celles traitées par RTE puis CVV. La dégradation de couverture du CTV chez la patiente traitée par CVV optimisée était justifiée par l'épargne des OAR (D2cc vessie et intestin élevées). Pour les 2 patientes du groupe 1, la simulation d'optimisation montrait une amélioration de la D90 (3.5 versus 3 Gy, et 5.4 versus 5 Gy), sans majorer la dose reçue par les OAR.

### 3.6 Analyse de la survie globale et spécifique :

Le taux de survie globale à 3 ans était de 87.2% pour l'ensemble de la population, tous stades confondus (IC 95% [81.6-93.31]) (*figure 3*), et de 89.9% pour les stades I (IC 95% [84.0-96.1]). La survie spécifique à 3 ans était de 88.6% (IC 95% [83.3-94.3]) pour la population globale (une patiente décédée d'un AVC massif, une autre d'un choc septique). Il n'y avait pas de différence, en ce qui concerne la survie globale, entre les groupes pronostiques des stades I (*figure 4*).

### 3.7 Analyse de la survie sans récurrence :

Le taux de survie sans récurrence à 3 ans était de 80.2% (IC 95% [73.7-87.2]), pour l'ensemble de la population, tous stades confondus (*figure 5*), et de 83.3% (IC 95% [76.2-91.0]) pour les stades I (*figure 6*). Parmi les stades I, la survie sans récurrence était moins bonne pour le groupe à haut risque.

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Discussion de nos résultats :

Bien que notre étude ne soit pas contrôlée, nous pouvons considérer comme principal point fort le fait que l'ensemble des étapes de préparation et de délivrance de la CVV a été effectué par le même opérateur, et que la toxicité tardive a été évaluée de façon prospective, au cours des consultations de surveillance, par le même observateur.

Les résultats de notre analyse dosimétrique ont montré que l'optimisation, dans le groupe 2, avait permis de respecter les contraintes vésicales, rectales et intestinales dans plus de 75% des cas (81.8%, 75.8% et 76.6% respectivement). Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude préliminaire, et montrent une fois de plus, l'apport de l'optimisation en termes d'épargne dosimétrique des OAR. L'objectif de planification de dose au CTV n'était atteint que dans 38% des cas (résultat similaire à celui de l'étude préliminaire) : ce taux était cependant 3 fois supérieur à celui obtenu avec la planification standardisée. Cela interroge sur la définition du CTV. En effet, il est licite de penser que les sous-dosages du CTV

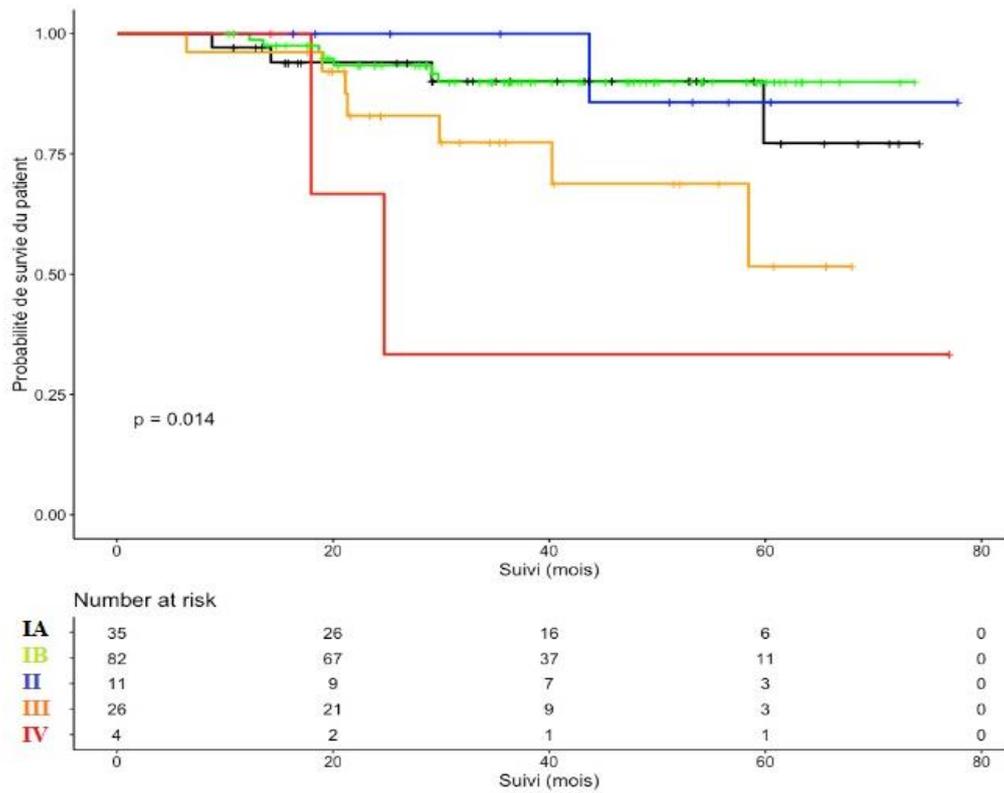


Figure 3 : Survie globale (en mois), de la population globale, en fonction du stade de la maladie (IA, IB, II, III, IV).

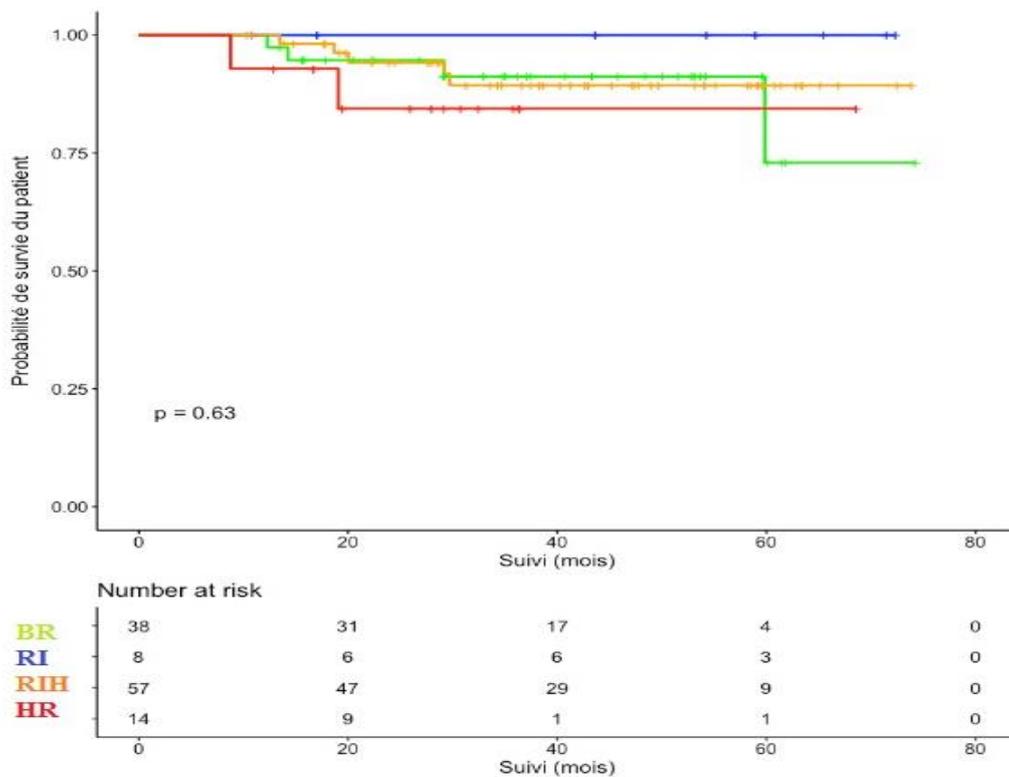


Figure 4 : Survie globale (en mois) des stades I en fonction du groupe pronostic : bas risque (BR), risque intermédiaire (RI), intermédiaire-haut (RIH), haut risque (HR).

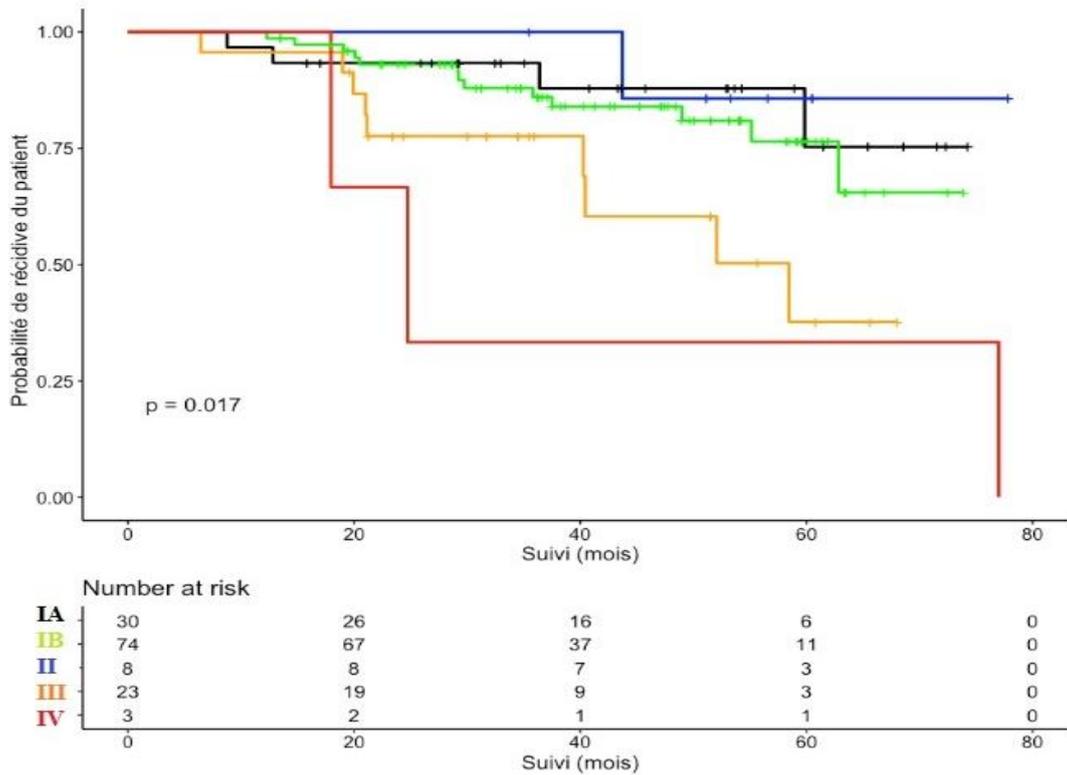


Figure 5 : Survie sans récurrence (en mois), de la population globale, en fonction du stade de la maladie (IA, IB, II, III, IV).

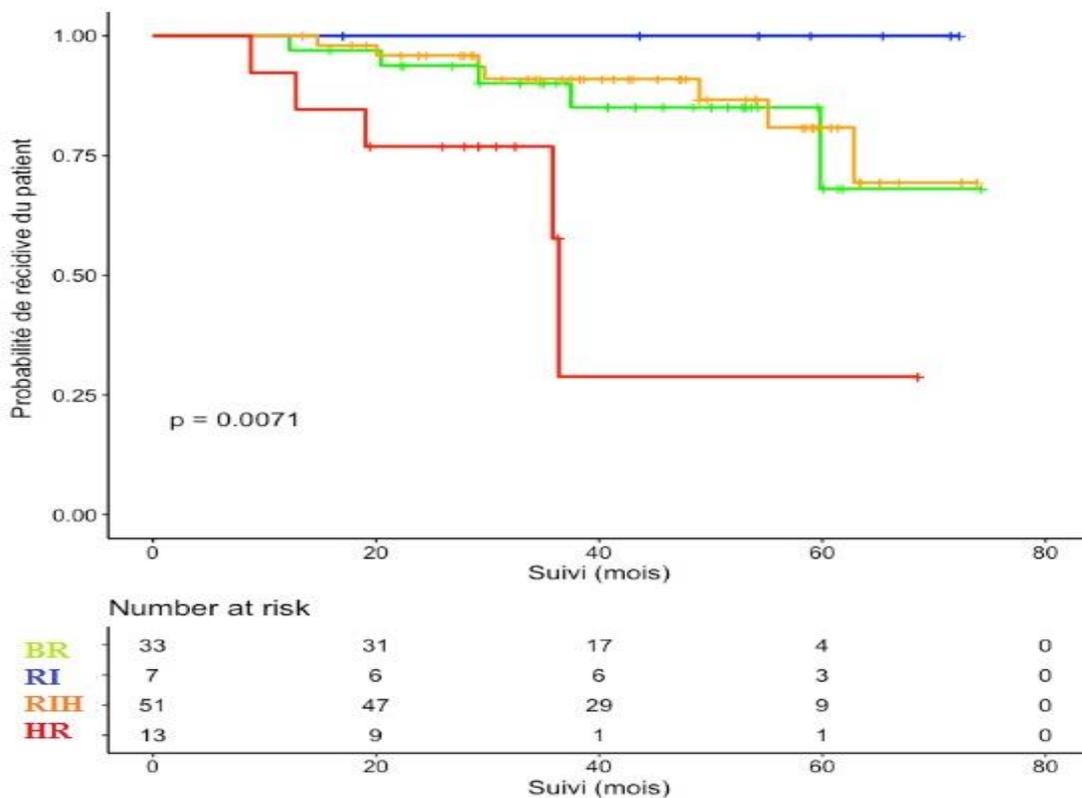


Figure 6 : Survie sans récurrence (en mois), des stades I, en fonction du groupe pronostique : bas risque (BR), risque intermédiaire (RI), risque intermédiaire-haut (RIH), haut risque (HR).

pourraient-êre à l'origine des récives locales. Or, celles-ci sont rares : le taux de récive vaginale à 3 ans, dans notre étude, était de 2.2% (un suivi plus long est évidemment nécessaire pour confirmer l'absence de dégradation du contrôle local chez ces patientes).

En l'absence de recommandation, nous avons inclus dans le CTV l'ensemble des tissus du tiers supérieur du vagin et de la voûte vaginale autour de l'applicateur, ce qui a conduit à délinéer un dôme vaginal étendu latéralement chez certaines patientes. Compte-tenu des modalités de prescription utilisées de tout temps (à 5 mm de profondeur de l'interface muqueuse-applicateur), dont on connaît la pertinence pour assurer le contrôle local, ne devrions-nous pas inclure dans le CTV, uniquement les tissus situés au sein d'une expansion 3D de 5 mm autour du tiers supérieur de l'applicateur ? Cela remettrait en cause l'intérêt de la curiethérapie guidée par l'imagerie 3D, qui est de pouvoir visualiser la voûte vaginale afin adapter la distribution de dose aux variantes anatomiques de la patiente. Aussi, le CTV pourrait correspondre au tiers supérieur du vagin, en tenant compte de l'épaisseur des parois, avec une expansion de 5 mm en crânial.

Il est évident qu'un applicateur uni-canal ne permet pas de couvrir les extensions latérales de la voûte, mais est-il toujours adapté pour obtenir une couverture satisfaisante de la cicatrice endo-vaginale ? Il a déjà été démontré, grâce à la TDM, que l'existence de poches d'air entre l'applicateur et la muqueuse était responsable de sous-dosages. L'IRM visualise mieux les tissus mous, et permet de contrôler de façon plus précise l'adhésion de l'applicateur au volume cible, et notamment à la cicatrice vaginale. Dans leur étude, Chapman & al ont mis en évidence, chez 50% de leurs patientes ayant bénéficié d'une IRM en position de traitement (séquence T2), des zones où l'applicateur n'était pas au contact de la muqueuse vaginale, au niveau de l'apex, entraînant un sous-dosage significatif. Ils estimaient que la moitié des patientes avaient reçu moins de 50% de la dose prescrite, sur au moins 1 cm<sup>3</sup> de la voûte vaginale (19).

Les bougies stump que nous avons utilisées (en prenant soin de choisir le diamètre adapté, pour limiter les poches d'air entre l'applicateur et la muqueuse), permettent d'un peu mieux optimiser la distribution de dose au niveau de l'apex vaginal, par rapport aux trains de cylindres, puisqu'elles autorisent un stationnement de la source à l'extrémité de l'applicateur. Toutefois, dans certains cas, l'utilisation d'un applicateur standardisé ne permet pas de traiter correctement la voûte vaginale, lorsqu'elle est irrégulière ou plus large que l'introitus vaginal. Dans ce cas, il est préférable d'utiliser d'un moulage personnalisé, parfaitement adapté à l'anatomie du vagin.

Le faible taux de récives vaginales, malgré tous les facteurs pouvant être responsables de sous-dosages, peut laisser penser que la dose prescrite est supérieure à celle nécessaire pour assurer le contrôle local. Aussi, l'essai PORTEC-4, en cours, pourrait nous conforter dans cette idée, puisqu'il compare deux schémas de dose : 3 x 5 Gy, et 3 x 7 Gy (prescription à 5 mm de profondeur), avec comme objectif principal, l'évaluation du taux de récives vaginales à 5 ans.

Notre étude a montré une diminution statistiquement significative de la toxicité urinaire dans le groupe de patientes traitées à l'aide de l'imagerie 3D, par rapport à celles traitées selon la technique 2D standard, mais seulement dans le sous-groupe curiethérapie seule. En revanche,

nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la survenue de toxicité urinaire et le respect de la contrainte de dose à la vessie que nous nous étions fixé. Toutefois l'analyse statistique suggère que la toxicité urinaire pourrait être liée à la dose reçue. Aussi, il existe probablement un seuil dosimétrique différent, que nous n'avons pas pu définir, du fait du faible nombre d'évènements. Pour les patientes traitées au préalable par radiothérapie externe, l'optimisation n'améliorait pas la toxicité urinaire. Cela s'explique probablement par la faible dose apportée par la curiethérapie (16 Gy, EQD2, 2 fractions), par rapport à celle délivrée par l'irradiation externe.

L'impact de la curiethérapie sur la survenue d'une symptomatologie urinaire, et notamment d'incontinence urinaire, est difficile à établir précisément. En effet, l'âge, ainsi que l'obésité, sont reconnus comme des facteurs favorisant les troubles de la statique pelvienne et l'incontinence urinaire. Aussi, une étude épidémiologique norvégienne a estimé que la prévalence de l'incontinence urinaire (IU) variait de 26 à 34% entre 55 et 79 ans, âges de la majorité des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre (20). Le rôle de l'hystérectomie dans la survenue de troubles pelvi-périnéaux reste à ce jour débattu. Les résultats des quelques études disponibles, rétrospectives pour la plupart, et de méthodologie discutable, divergent. Les complications urinaires post-opératoires seraient liées principalement aux lésions des fibres nerveuses (plexus hypogastrique inférieur, et nerfs hypogastriques), cheminant au sein des paramètres, des ligaments utérosacrés et du tiers distal du vagin. S'ajoutent à cette atteinte de l'innervation de la vessie et du sphincter vésical (responsable d'une diminution de la compliance et de la sensibilité vésicale), des troubles de la statique pelvienne par altération des tissus de soutien de la vessie et de l'urètre. La radiothérapie externe adjuvante majore également la toxicité urinaire, par atteinte de la micro-vascularisation et du tissu conjonctif, entraînant une fibrose interstitielle vésicale et péri-urétrale. Cette toxicité urologique tardive semble améliorée par l'utilisation des nouvelles techniques d'irradiation externe (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et guidage par l'image) ; ainsi que le respect des contraintes de dose, et la diminution du volume irradié (traitement vessie pleine).

Hervig R. & al ont analysé la toxicité tardive urologique radio-induite chez des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre. Ils estimaient la prévalence de l'incontinence urinaire à 53,7%. Il s'agissait dans 54,5% des cas d'incontinence urinaire d'effort, pouvant être liée à l'irradiation du nerf pudendal innervant le sphincter strié urétral, cheminant le long de la paroi vaginale jusqu'à la base vésicale et l'urètre. Ce type d'incontinence était principalement retrouvé chez les patientes ayant reçu une curiethérapie exclusive. Dans 45,5% des cas, il s'agissait d'incontinence par hyperactivité vésicale, possiblement liée à l'irradiation du plexus sacré, notamment au cours de l'irradiation externe (21). Dans notre étude, nous avons systématiquement recherché, à l'interrogatoire, la présence de troubles fonctionnels urinaires, lors de la consultation initiale de radiothérapie, afin de limiter l'attribution de troubles préexistants à la curiethérapie. En revanche, nous n'avons pas toujours fait la distinction, pour l'incontinence urinaire, entre urgenterie et fuites à l'effort. Aussi, il ne nous est pas possible d'émettre d'hypothèses sur la physiopathologie des troubles urinaires, ni sur le rôle de l'optimisation quant à la réduction du risque de survenue de toxicité vésicale, et ce d'autant que la D2cc -dose reçue par les 2cm<sup>3</sup> les plus exposés de l'organe à risque- ne tient pas compte de la zone anatomique et surtout fonctionnelle de la vessie.

Contrairement à l'irradiation externe, il n'existe pas de recommandations concernant la réplétion vésicale et rectale pour la curiethérapie vaginale. Nos patientes n'ont donc pas reçu de consignes particulières. Kobzda & al. ont comparé les doses aux organes à risque selon le remplissage vésical : la dose à la vessie était moindre lorsqu'elle était vide, mais celle délivrée à la cavité péritonéale était alors majorée. Compte-tenu de la plus grande radiosensibilité de l'intestin, l'auteur proposait de traiter les patientes vessie pleine (22). Sabater & al. ont également montré que la dose au rectum était significativement plus élevée lorsque le volume de celui-ci était augmenté (23). A l'inverse, Guler & al. objectivaient une majoration de 18.7% de la D2cc vésicale lorsque la vessie était pleine, mais sans réduction significative de la D2cc intestinale, bien que la distance applicateur-intestin soit augmentée (1.69 versus 1.20 cm,  $p = 0.006$ ) (24). Sabater & al. ont montré que la dose au rectum était significativement plus élevée lorsque le volume de celui-ci était augmenté, et que l'angle de l'applicateur avait une influence sur la dose reçue par le rectum (23). Hoskins & al. objectivaient aussi une majoration de la dose délivrée au rectum lorsque l'angle était postérieur, et recommandaient de positionner l'applicateur horizontalement (25). Nous avons systématiquement recherché, sur le scanner dosimétrique, la présence de gaz dans le rectum, et avons procédé à leur évacuation, le cas échéant. Sabater & al. ont en effet montré que l'évacuation des gaz faisait décroître la dose reçue par le rectum en diminuant son volume de 28.7% (26). De la même façon, nous avons toujours vérifié l'absence de poches d'air entre l'applicateur et la muqueuse vaginale. Si nous en détectons, un applicateur de diamètre supérieur était repositionné, et un nouveau scanner dosimétrique était réalisé. Plusieurs études ont en effet montré que la présence de poches d'air autour de l'applicateur pouvait déplacer la muqueuse vaginale, et ainsi modifier la distribution de dose. Hassouna & al en identifiaient chez 58% des patientes, et sur 33% des plans de curiethérapie. Avec un volume moyen de 0.15 cm<sup>3</sup>, mais pouvant atteindre 2,1 cm<sup>3</sup>, elles étaient responsables d'un déplacement de la muqueuse vaginale pouvant atteindre 1.09 cm. Dans cette étude, la réduction moyenne de la dose délivrée à la muqueuse était de 26.4%, ce qui était concordant avec les résultats de celle de Richardson & al. (27%) (27,28). Cependant, pour Humphrey & al, seules les poches d'air de plus de 2 mm, beaucoup moins fréquentes (7%) seraient susceptibles d'avoir un impact péjoratif sur le contrôle local, en diminuant la couverture des canaux lymphatiques cheminant à 3 mm de profondeur de la muqueuse vaginale (29,30).

Dans notre étude, le plan calculé lors de la première fraction a été utilisé pour les séances suivantes. La réalisation d'un nouveau scanner, avant chaque fraction, aurait pu se discuter : d'une part pour vérifier l'absence de dilatation rectale ou de poches d'air au contact de l'applicateur ; mais aussi pour tenir compte des mouvements du volume cible et des organes à risque. Ces variations de doses inter-fractions, selon Holloway & Al, sont de l'ordre de 6 à 8 % pour la vessie et le rectum, et de 20 % pour le sigmoïde, plus mobile (31). Nous avons fait le choix de réduire l'étalement du traitement, en délivrant deux fractions par semaine, quand la plupart des traitements sont réalisés à raison d'une séance hebdomadaire.

Dans notre étude, l'optimisation n'a pas permis de réduire significativement la toxicité digestive. En cas de curiethérapie exclusive, la dose délivrée à l'intestin est faible dans la plupart des cas, les anses intestinales étant généralement situées à distance de la voûte vaginale. Parmi les patientes traitées par radiothérapie externe préalable, celles ayant eu une

toxicité aiguë digestive étaient plus à risque de toxicité tardive. Ces résultats pourraient laisser penser que la toxicité gastro-intestinale (GI) tardive est liée principalement à l'irradiation externe. Plusieurs études suggèrent d'ailleurs un lien de causalité entre toxicité aiguë et tardive (32). La RCMi a donc probablement un rôle considérable dans la réduction de cette toxicité GI. Cette technique permet en effet de réduire de 30 à 50% le volume intestinal recevant la dose prescrite (33), et de limiter l'incidence de la toxicité aiguë de grade  $\geq 2$  à moins de 30% (7)

Nous avons fait le choix de ne pas évaluer la toxicité vaginale. En effet, lors de l'optimisation 3D de la dosimétrie, nous n'essayons pas d'épargner les 2/3 inférieurs du vagin, afin de ne pas réduire la couverture du volume cible. Nous ne pensons donc pas que cette technique puisse diminuer la survenue de toxicité vaginale. De plus, celle-ci est difficilement évaluable, puisque dépendante de l'observance, souvent médiocre, des dilations vaginales post-thérapeutiques par les patientes le plus souvent non actives sexuellement (34).

## 4.2 Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature :

Le faible nombre d'évènements a limité nos analyses, mais montre une fois de plus que la curiethérapie est une technique peu morbide, et efficace. Aussi, nos résultats, en termes de toxicité mais aussi de contrôle local et de survie, sont cohérents avec ceux de la littérature.

L'essai randomisé PORTEC-2, a comparé radiothérapie externe (46 Gy en 23 fractions) versus curiethérapie seule (plusieurs schémas autorisés), pour les carcinomes endométriaux à risque intermédiaire-élevé. La survie globale, et la survie sans récurrence à 5 ans, étaient de 84.8%, et 82.7%, respectivement, dans le bras curiethérapie. Le taux de rechute vaginale à 5 ans était de 1.8% (6). L'actualisation à 10 ans des résultats en termes de toxicité et de qualité de vie a montré un taux d'incontinence fécale (3.0 vs 13.4%), de diarrhée (3.5 vs 14.7%), d'urgenterie (42.3 vs 46.2%), de pollakiurie (33.1 vs 43.4%) et d'incontinence urinaire (25.5 vs 29.8%) moindre dans le groupe curiethérapie ( $p < 0.05$ ) (35). Dans l'essai randomisé PORTEC-3, comparant l'association radiothérapie et chimiothérapie, versus radiothérapie exclusive (48.6 Gy en 27 fractions puis boost de 14 Gy en 2 fractions par curiethérapie) pour les cancers de l'endomètre à haut risque, la survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans étaient estimées à 81.8% vs 76.7% ( $p=0.213$ ), et 75.5% vs 68.6% ( $p = 0.067$ ), respectivement. Le taux de récurrences vaginales était de 0.3% dans les deux groupes. En terme de toxicité tardive à 6 mois, il y avait, dans le groupe radiothérapie exclusive, 3% de diarrhée grade 2 et 1% de grade 3-4, 1% de constipation grade 2 et 1% de grade 3-4, 2% de symptômes urinaires (pollakiurie ou urgenterie) de grade 2 (5). Ces effets secondaires urinaires et digestifs semblent sous-évalués, et cela s'explique probablement par l'absence de prise en compte des toxicités de grade 1.

## 4.3 Limites de notre étude :

Notre étude avait pour but de valider la méthode dosimétrique mise en place dans notre service. Aussi, après les résultats positifs de l'étude préliminaire, toutes les patientes ont été traitées selon cette nouvelle méthode, sans réalisation d'une double planification dosimétrique 2D puis 3D comme nous l'avions fait dans l'étude préliminaire. Aussi, nous n'avons pas

constitué de groupe contrôle traité en 2D, puisque nous étions convaincus de l'avantage, au moins dosimétrique, de cette nouvelle technique.

L'efficacité et la toxicité du traitement ont été évaluées systématiquement au cours d'un suivi prospectif. Toutefois, le recueil des données ainsi que l'analyse statistique ont été réalisés de façon rétrospective. La durée d'observation des dernières patientes incluses dans l'étude, dans le groupe 2, n'était que de deux ans. Ce recul est néanmoins probablement suffisant pour juger de la toxicité, qui apparait habituellement au cours des premières années de suivi.

La population de notre étude peut sembler hétérogène, puisque nous avons inclus toutes les patientes ayant reçu une curiethérapie adjuvante, quels que soient le stade de la maladie, et le groupe pronostique, y compris 4 patientes de stade IV pour lesquelles une prise en charge à visée curative avait été décidée en RCP. Une des patientes avait une métastase cérébrale d'emblée traitée par chirurgie puis radiothérapie de la cavité opératoire. Des nodules de carcinose péritonéale avaient été dépistés et réséqués lors de la chirurgie pour les trois autres (toutes ont reçu une chimiothérapie adjuvante). Cela n'influçait pas l'évaluation du critère de jugement principal, à savoir la toxicité tardive du traitement, et ce d'autant que nous avons tenu compte de l'irradiation externe préalable, ou non, dans notre analyse statistique en sous-groupes. Les données de survie, globale et sans récidence, ont été calculées pour la population globale, puis pour les stades I (80,4% de la population globale) en fonction des groupes pronostiques. Nos résultats étaient concordants avec ceux de la littérature, même si les survies globale et sans récidence dans la population globale étaient sous-estimées du fait de l'inclusion de ces stades IV (3/4 ont récidivé, 2/4 sont décédés).

## 5 CONCLUSION

La curiethérapie guidée par l'imagerie 3D est une technique simple à mettre en œuvre. Notre étude a montré qu'elle diminuait de façon statistiquement significative la toxicité urinaire tardive, en l'absence d'irradiation externe préalable, en comparaison à la technique standard. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la survenue de toxicité urinaire et le respect de la contrainte de dose à la vessie que nous nous étions fixé. D'autres études, prospectives et à plus grande échelle, sont nécessaires afin de confirmer ces résultats, mais aussi de mieux définir les contraintes aux organes à risque. Une analyse plus fine de la distribution de dose au niveau des OAR, et notamment au niveau de la vessie, permettrait peut-être d'explicitier le rôle de l'optimisation dans la réduction de la toxicité urinaire des patientes traitées par curiethérapie seule. La définition du volume cible est à rediscuter.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Karine Jéhannin-Ligier, Emmanuelle Dantony, Nadine Bossard, Florence Molinié, Gautier Defossez, Laëtitia Daubisse-Marliac, et al. Cancer incidence and mortality projections in metropolitan France in 2017, technical report, InVS Santé Publique France. Décembre 2017.
2. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2009;28(1):1-9.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2016;26(1):2-30.
4. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juill 2009;19(5):873-8.
5. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309.
6. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 6 mars 2010;375(9717):816-23.
7. Barillot I, Tavernier E, Peignaux K, Williaume D, Nickers P, Leblanc-Onfroy M, et al. Impact of post operative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2014;111(1):138-43.
8. Jhingran A, Winter K, Portelance L, Miller B, Salehpour M, Gaur R, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2012;84(1):e23-28.
9. Harkenrider MM, Block AM, Alektiar KM, Gaffney DK, Jones E, Klopp A, et al. American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. *Brachytherapy.* févr 2017;16(1):95-108.
10. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2006;78(1):67-77.

11. Arenas M, Sabater S, Gascón M, Henríquez I, Bueno MJ, Rius À, et al. Quality assurance in radiotherapy: analysis of the causes of not starting or early radiotherapy withdrawal. *Radiat Oncol Lond Engl*. 4 déc 2014;9:260.
12. Onsrud M, Strickert T, Marthinsen AB. Late reactions after postoperative high-dose-rate intravaginal brachytherapy for endometrial cancer: a comparison of standardized and individualized target volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2001;49(3):749-55.
13. Ruffier-Loubière A, Reynaud-Bougnoix A, Bernadou G, Blanchecotte J, Ceccone J, Louisot P, et al. Curiethérapie postopératoire de la voûte vaginale à haut débit de dose guidée par tomodensitométrie : étude dosimétrique chez 40 patientes prises en charge au centre hospitalier universitaire de Tours. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2014;18(5-6):601.
14. Kim H, Kim H, Houser C, Beriwal S. Is there any advantage to three-dimensional planning for vaginal cuff brachytherapy? *Brachytherapy*. oct 2012;11(5):398-401.
15. Iati G, Pontoriero A, Mondello S, Brogna A, Di Pasquale A, Ielo I, et al. Three-dimensional treatment planning for vaginal cuff brachytherapy: dosimetric effects on organs at risk according to patients position. *Brachytherapy*. déc 2014;13(6):568-71.
16. Corso CD, Jarrio C, Nunnery EW, Ali AN, Ghavidel S, Rossi PJ, et al. Dosimetric and cost comparison of first fraction imaging versus fractional re-imaging on critical organ dose in vaginal cuff brachytherapy. *Pract Radiat Oncol*. déc 2013;3(4):256-62.
17. ald\_30\_lap\_endometre\_inca\_has\_web\_2011-02-01\_14-33-20\_782.pdf [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_lap\\_endometre\\_inca\\_has\\_web\\_2011-02-01\\_14-33-20\\_782.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_lap_endometre_inca_has_web_2011-02-01_14-33-20_782.pdf)
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). :196.
19. Chapman CH, Prisciandaro JI, Maturen KE, Cao Y, Balter JM, McLean K, et al. MRI-Based Evaluation of the Vaginal Cuff in Brachytherapy Planning: Are We Missing the Target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2016;95(2):743-50.
20. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol*. nov 2000;53(11):1150-7.
21. Herwig R, Bruns F, Strasser H, Pinggera GM, Micke O, Rehder P, et al. Late urologic effects after adjuvant irradiation in stage I endometrial carcinoma. *Urology*. févr 2004;63(2):354-8.
22. Kobzda JD, Cikowska-Wozniak E, Michalska M, Makarewicz R. Three-dimensional dosimetry of the full and empty bladder in high dose rate vaginal cuff brachytherapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. juin 2014;24(5):923-7.
23. Sabater S, Arenas M, Berenguer R, Machin-Hamalainien S, Andres I, Sevillano MM, et al. Dosimetric analysis of rectal filling on rectal doses during vaginal cuff brachytherapy. *Brachytherapy*. août 2015;14(4):458-63.

24. Guler OC, Onal C, Acibuci I. Effects of bladder distension on dose distribution of vaginal vault brachytherapy in patients with endometrial cancer. *J Contemp Brachytherapy*. janv 2015;6(4):371-6.
25. Hoskin PJ, Bownes P, Summers A. The influence of applicator angle on dosimetry in vaginal vault brachytherapy. *Br J Radiol*. mars 2002;75(891):234-7.
26. Sabater S, Sevillano MM, Andres I, Berenguer R, Machin-Hamalainen S, Müller K, et al. Reduction of rectal doses by removal of gas in the rectum during vaginal cuff brachytherapy. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. nov 2013;189(11):951-6.
27. Hassouna A, Bahadur YA, Constantinescu C. Assessment of air pockets in high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy using cylindrical applicators. *J Contemp Brachytherapy*. oct 2014;6(3):271-5.
28. Richardson S, Palaniswaamy G, Grigsby PW. Dosimetric effects of air pockets around high-dose rate brachytherapy vaginal cylinders. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2010;78(1):276-9.
29. Humphrey P, Cornes P, Al-Booz H. Vaginal vault brachytherapy in endometrial cancer: verifying target coverage with image-guided applicator placement. *Br J Radiol*. mars 2013;86(1023):20120428.
30. Choo JJ, Scudiere J, Bitterman P, Dickler A, Gown AM, Zusag TW. Vaginal lymphatic channel location and its implication for intracavitary brachytherapy radiation treatment. *Brachytherapy*. 2005;4(3):236-40.
31. Holloway CL, Macklin EA, Cormack RA, Viswanathan AN. Should the organs at risk be contoured in vaginal cuff brachytherapy? *Brachytherapy*. août 2011;10(4):313-7.
32. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Therapeutic outcome and relation of acute and late side effects in the adjuvant radiotherapy of endometrial carcinoma stage I and II. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. oct 1999;53(1):37-44.
33. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2003;56(5):1354-60.
34. Lancaster L. Preventing vaginal stenosis after brachytherapy for gynaecological cancer: an overview of Australian practices. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. mars 2004;8(1):30-9.
35. de Boer SM, Nout RA, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, et al. Long-Term Impact of Endometrial Cancer Diagnosis and Treatment on Health-Related Quality of Life and Cancer Survivorship: Results From the Randomized PORTEC-2 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2015;93(4):797-809.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

## BRIARD Ophélie

40 pages – 11 tableaux – 6 figures

### Résumé :

**Objectif :** L'imagerie TDM, pour optimiser la distribution de dose des curiethérapies de la voute vaginale (CVV), est utilisée depuis 2012 au CHU de TOURS. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact clinique de cette technique. **Matériels & méthodes :** Entre Décembre 2012 et Septembre 2016, 158 patientes opérées d'un cancer de l'endomètre ont reçu une CVV adjuvante, à la dose de 24 Gy en 4 fractions, ou 10 Gy en 2 fractions en cas de RTE préalable. Afin de valider la procédure d'optimisation, une double planification TDM, standardisée (prescription à 5 mm de l'interface muqueuse-applicateur) et optimisée (objectifs : D90 = dose prescrite  $\pm$  5% ; D2cc vessie/rectum  $\leq$  dose prescrite ; D2cc intestin  $\leq$  dose prescrite -1Gy) a été réalisée chez les 59 premières patientes (groupe 1). Ces patientes ont été traitées de manière standardisée. Les 99 patientes suivantes (groupe 2) ont été traitées en utilisant la dosimétrie optimisée. Le contrôle local (CL) et la toxicité tardive (TOX) urinaire et digestive ont été comparés en fonction des paramètres dosimétriques. **Résultats :** Le suivi médian était de 40.4 mois. Le taux de CL à 3 ans était de 97.8%. Parmi les patientes traitées par CVV seule, les taux de TOX urinaire, intestinale et rectale étaient de 7.5% vs 31.3% (p=0.022), 5.0% vs 6.3% (p>0.99) et 0% vs 6.3% (p=0.194) dans le groupe 2 versus 1, respectivement ; et parmi celles traitées par RTE + CVV, de 13.6% vs 22.2% (p=0.353), 5.1% vs 14.8% (p=0.199) et 6.8% vs 3.7% (p>0.99), respectivement. Il s'agissait exclusivement de grades  $\leq$  2 selon la CTCAE v4.0. **Conclusion :** L'optimisation 3D a permis de réduire significativement la TOX tardive urinaire chez les patientes traitées par CVV seule, sans avoir d'impact négatif sur le CL.

**Mots clés :** cancer de l'endomètre, curiethérapie de la voute vaginale guidée par l'image, toxicité urinaire, toxicité digestive.

### Jury :

Président du Jury : Professeur Gilles CALAIS  
 Directeur de thèse : Professeur Isabelle BARILLOT  
 Membres du Jury : Professeur Lobna OULDAMER  
 Docteur Guillemette BERNADOU  
 Docteur Guillaume JANORAY

**Date de soutenance** : 26 Septembre 2019.