

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°.....

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Par

Julia DE FREITAS

Née le 21 Février 1984 à Orléans

Présentée et soutenue publiquement le : 9 Octobre 2013

***LA CURIETHERAPIE ADJUVANTE DANS LES CANCERS DE
L'ENDOMETRE DE STADE IA***

Président : Monsieur le Professeur DESCAMPS Philippe

Directeur : Monsieur le Docteur JADAUD Eric

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen
Vice doyen recherche
Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD
 Pr. BAUFRETON
 Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

MM.	ABRAHAM Pierre	Physiologie
	ASFAR Pierre	Réanimation médicale
	AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
	AUDRAN Maurice	Rhumatologie
	AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
Mmes	BARON Céline	Médecine générale (professeur associé)
	BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
MM.	BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
	BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BEAUCHET Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
	BEYDON Laurent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BONNEAU Dominique	Génétique
	BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
	CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
	CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie option cancérologie
	CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
	CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
	CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
	COUTANT Régis	Pédiatrie
	COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
	DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
	de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
	DIQUET Bertrand	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
	DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
	ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
	FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
	FURBER Alain	Cardiologie
	GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie
	GARNIER François	Médecine générale (professeur associé)

MM.	GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
	GINIÈS Jean-Louis	Pédiatrie
	GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
	HAMY Antoine	Chirurgie générale
	HUEZ Jean-François	Médecine générale
Mme	HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
M.	IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
Mmes	JEANNIN Pascale	Immunologie
	JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
	LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie et réanimation ; médecine d'urgence option anesthésiologie et réanimation
	LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
	LE JEUNE Jean-Jacques	Biophysique et médecine nucléaire
	LE ROLLE Nicolas	Réanimation médicale
	LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
	LEGRAND Erick	Rhumatologie
Mme	LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
	MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
	MENEI Philippe	Neurochirurgie
	MERCAT Alain	Réanimation médicale
	MERCIER Philippe	Anatomie
Mmes	NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
	PENNEAU-FONTBONNE Dominique	Médecine et santé au travail
MM.	PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
	PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
	PROCACCIO Vincent	Génétique
	PRUNIER Fabrice	Cardiologie
	REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
MM.	RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
	ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
Mmes	ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
	ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
	SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
	SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
	SUBRA Jean-François	Néphrologie
	URBAN Thierry	Pneumologie
	VERNY Christophe	Neurologie
	VERRET Jean-Luc	Dermato-vénéréologie
MM.	WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale
	ZANDECKI Marc	Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

MM.	ANNAIX Claude ANNWEILER Cédric	Biophysique et médecine nucléaire Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie option , gériatrie et biologie du vieillissement
Mmes	BEAUVILLAIN Céline BELIZNA Cristina BLANCHET Odile	Immunologie Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement Hématologie ; transfusion
M.	BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mme	BOUTON Céline	Médecine générale (maître de conférences associé)
MM.	CAILLIEZ Éric CAPITAIN Olivier CHEVAILLER Alain	Médecine générale (maître de conférences associé) Cancérologie ; radiothérapie Immunologie
Mme	CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire
MM.	CONNAN Laurent CRONIER Patrick CUSTAUD Marc-Antoine	Médecine générale (maître de conférences associé) Anatomie Physiologie
Mme	DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MM.	DUCLUZEAU Pierre-Henri FORTRAT Jacques-Olivier HINDRE François JEANGUILLAUME Christian	Nutrition Physiologie Biophysique et médecine nucléaire Biophysique et médecine nucléaire
Mme	JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé
MM.	LACOEUILLE Franck LETOURNEL Franck	Biophysique et médecine nucléaire Biologie cellulaire
Mmes	LOISEAU-MAINGOT Dominique MARCHAND-LIBOUBAN Hélène MAY-PANLOUP Pascale MESLIER Nicole	Biochimie et biologie moléculaire Biologie cellulaire Biologie et médecine du développement et de la reproduction Physiologie
MM.	MOUILLIE Jean-Marc PAPON Xavier	<i>Philosophie</i> Anatomie
Mmes	PASCO-PAPON Anne PELLIER Isabelle PENCHAUD Anne-Laurence	Radiologie et Imagerie médicale Pédiatrie <i>Sociologie</i>
M.	PIHET Marc	Parasitologie et mycologie
Mme	PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
M.	PUISSANT Hugues	Génétique
Mmes	ROUSSEAU Audrey SAVAGNER Frédérique	Anatomie et cytologie pathologiques Biochimie et biologie moléculaire
MM.	SIMARD Gilles TURCANT Alain	Biochimie et biologie moléculaire Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

septembre 2012

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur DESCAMPS Philippe

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur JADAUD Eric

Membres du jury :

Monsieur le Docteur JADAUD Eric

Madame le Professeur ROUSSELET-CHAPEAU Marie-Christine

Monsieur le Professeur CLASSE Jean-Marc

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Descamps,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour vos conseils, votre écoute et votre soutien tout au long de mon internat.

Vous m'avez transmis le plaisir de la chirurgie.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et le témoin de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jadaud,

Vous êtes à l'initiative de ce travail et m'avez guidé dans la réalisation de cette thèse.

Vous êtes un interlocuteur attentif et toujours disponible.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Rousselet-Chapeau,

Vous avez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je vous en remercie et vous témoigne ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Classe,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous en remercie et vous témoigne ma gratitude et mon profond respect .

ABREVIATIONS

FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

Inca = Institut national du cancer

Esmo = European Society For Medical Oncology

ICO = Institut de Cancérologie de l'Ouest

CHDD = Curiethérapie à Haut Débit de Dose

mm = millimètres

% = pour cent

IC = Intervalle de Confiance

NS = Non Significatif

Gy = Gray

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer

PLAN

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODES

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent en France. En effet, il se situe au cinquième rang des cancers chez la femme et représente 7275 nouveaux cas estimés en 2012. Par ailleurs, son incidence augmente avec un taux d'incidence standardisé qui a progressé en moyenne de 0,1 % par an entre 1980 et 2012 (10,5 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 contre 10,8 cas en 2012). Cependant, son taux de mortalité est faible (2,2 %) et l'on observe une légère diminution entre 1980 et 2012 avec une baisse moyenne de 1 % par an.(1) Le cancer du corps de l'utérus est souvent diagnostiqué à un stade précoce (près de 70 % des diagnostics).(2) Il s'agit d'un cancer de relativement bon pronostic avec une survie tous stades confondus à 5 et 10 ans respectivement de 72 % et 68 %.(1) La survie spécifique est encore plus élevée lorsque l'on s'intéresse aux stades précoces. En effet, celle-ci est de 97 % et 96,4 % à 5 ans respectivement pour les stades IA et IB de l'ancienne classification de la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO).(3) L'enjeu est donc d'optimiser la prise en charge de ces stades précoces en limitant la morbidité des traitements possibles. Il convient également de cibler au mieux les patientes de moins bon pronostic, qui pourraient bénéficier de traitements plus étendus, à l'aide notamment de facteurs histopronostiques.

La prise en charge des cancers de l'endomètre repose en premier lieu sur la chirurgie qui permet le geste thérapeutique principal, d'identifier les facteurs histopronostiques et de classer la tumeur selon l'échelle FIGO. Au regard de ces éléments, il est ensuite décidé un traitement adjuvant qui repose sur la curiethérapie du fond vaginal et la radiothérapie externe principalement.(4)

Des nouvelles recommandations françaises pour la pratique clinique ont été établies en 2009 et publiées en 2010 par l'Institut national du cancer (Inca).(4) Les principaux messages de ces recommandations sont une nouvelle classification FIGO, l'évolution du traitement chirurgical de plus en plus limité et la désescalade dans le traitement postopératoire. Les indications thérapeutiques sont déterminées en fonction du risque de récurrence bas, intermédiaire ou élevé, défini selon le stade de la classification FIGO, le type histologique, le grade de la classification de l'European Society For Medical Oncology (Esmo) et la présence d'embols (annexe 1).(4)

La curiethérapie postopératoire, préférentiellement à haut débit de dose, est utilisée en adjuvant du traitement des cancers de l'endomètre dans le but de diminuer le taux de rechute vaginale, principal site des récurrences.(5)(6)(7)(8) Le risque de rechute vaginale est de l'ordre 3

% sans curiethérapie et chute à 0-2 % lorsque celle-ci est réalisée.(6)(9) Ce traitement est actuellement recommandé dans les cancers à risque intermédiaire pour les tumeurs de type 1 histologique (tumeurs endométrioïdes) et discuté dans les cancers à bas risque en cas d'envahissement myométrial. Dans cette dernière situation la décision thérapeutique revient au praticien qui dispose de peu d'éléments pour s'orienter.

Les cancers à bas risque de récurrence regroupent les stades IA de la classification FIGO, de grade 1 ou 2 de la classification Esmo. De nombreuses études ont démontré l'influence du grade sur le risque de récurrence et sur la survie dans les tumeurs de stade I.(10)(11) En effet, il existe une majoration significative du risque de rechute et une diminution significative de la survie à 5 ans en fonction du grade.(10)(11) Il s'agit donc d'un facteur histopronostique indépendant qui permettrait d'orienter la décision thérapeutique concernant la réalisation ou non d'une curiethérapie dans les cancers de l'endomètre à bas risque.

Le but de notre étude était donc d'apporter des éléments de réponse sur l'intérêt de la curiethérapie postopératoire dans ces stades précoces de cancer de l'endomètre et de définir des facteurs histopronostiques pouvant aider dans la décision thérapeutique. L'objectif principal était de rechercher une éventuelle influence du grade sur le taux de rechute locale et secondairement sur le taux de rechute locorégionale et à distance ainsi que sur la survie globale et sans progression.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective, multicentrique, des dossiers de 98 patientes opérées d'un cancer de l'endomètre dans les Instituts de Cancérologie de l'Ouest (ICO) Paul Papin d'Angers et René Gauducheau de Nantes et leurs hôpitaux périphériques, entre janvier 2002 et décembre 2007. Leurs tumeurs étaient classées stade IA d'après la nouvelle classification FIGO 2009 et le traitement postopératoire était une curiethérapie à haut débit de dose (CHDD) du fond vaginal au sein des services de radiothérapie de ces deux centres. Cela nous a permis d'analyser certaines caractéristiques des patientes, le déroulement de leur prise en charge, les résultats histologiques des pièces opératoires et leur devenir. Ces données ont ensuite été répertoriées en fonction du grade afin de comparer les taux de récurrence et la survie entre un groupe « 1 » (tumeurs de grade 1) et un groupe « 2 » (tumeurs de grade 2).

Le diagnostic de cancer de l'endomètre était effectué lors de la chirurgie ou par une analyse anatomopathologique effectuée sur le produit de curetage d'une hystéroscopie ou d'un prélèvement à la pipelle de Cornier réalisés devant des métrorragies, majoritairement post-ménopausiques. La chirurgie première consistait en une colpohystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale pouvant être associée à une lymphadénectomie pelvienne. La chirurgie permettait ensuite de définir le stade et le grade de la tumeur après analyse anatomopathologique. Celle-ci a été effectuée par les différents pathologistes des hôpitaux où ont eu lieu les interventions. Certains comptes-rendus ont été relus par l'anatomopathologiste du centre ICO Paul Papin afin de standardiser les types histologiques des tumeurs.

Les dossiers concernés ont été sélectionnés à partir d'une recherche dans le fichier Excel d'activités, interne au service de radiothérapie de l'ICO d'Angers, listant les patientes ayant reçu 4 séances de CHDD à titre adjuvant. Au sein du service nantais, la requête a été réalisée dans le Dossier Informatisé en Cancérologie répertoriant l'ensemble des radiothérapies effectuées à l'ICO René Gauducheau. Le recueil de données a ensuite été effectué à partir du dossier médical informatisé Prima Patient à l'ICO Paul Papin et Hall-Station de Soins à l'ICO René Gauducheau. Les informations manquantes ont été complétées par le dossier médical papier. Cela nous a permis de répertorier les caractéristiques des patientes et la séquence des traitements. Le recueil des effets secondaires immédiats (c'est-à-dire durant le traitement et jusqu'à 3 mois après) et tardifs de la curiethérapie (au-delà de 3 mois après traitement), ainsi que le devenir des patientes ont été effectués à l'aide des

interrogatoires et examens cliniques réalisés lors des consultations de surveillance et au travers des courriers de correspondants. Les éventuelles toxicités ont ensuite été classées de 1 à 4 selon les grades de toxicité tardive du Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE ; annexe 2). L'étalement et les complications éventuelles de la curiethérapie ont été analysés à partir des fiches techniques de traitement réalisées pour chaque patiente. Les données ont ensuite été répertoriées dans un fichier Excel. Les calculs statistiques ont été effectués à l'aide du site OpenEpi et du logiciel SPSS. Les dates de prise en charge, de récurrence, de décès et de dernières nouvelles ont permis la réalisation des courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier à l'aide du logiciel Stata10 special (Statacorp, Texas USA). La récurrence vaginale était définie par une rechute exclusivement située dans le vagin. La récurrence pelvienne correspondait à une rechute au niveau pelvien, notamment dans les aires ganglionnaires pelviennes et la récurrence à distance concernait tous les autres sites de rechute. La survie sans progression était définie par la survie à 5 ans sans récurrence et la survie globale par la survie jusqu'au décès toutes causes confondues. Les tests statistiques utilisés pour comparer les grades 1 et 2 étaient :

- le test de Student avec une valeur critique de 1,96 et un risque d'erreur α à 0,05 et le test de Mann-Whitney (avec un p inférieur ou égal à 0,05) pour les faibles effectifs dans le cadre de la comparaison des moyennes
- le test de Chi² avec un intervalle de confiance à 95 % (soit un p inférieur ou égal à 0,05) pour la comparaison des pourcentages avec le test de Fisher (avec un p inférieur ou égal à 0,05) pour les faibles effectifs
- le test de Breslow (avec un p inférieur ou égal à 0,05) pour la comparaison des courbes de survie.

Durant la période étudiée, il n'est survenu aucun changement de protocole ou de pratique concernant la réalisation de la curiethérapie. L'équipe de radiothérapeutes angevins et nantais, responsables du traitement était également similaire. Le protocole de curiethérapie était identique dans les deux centres. La curiethérapie était délivrée au tiers supérieur du vagin par un applicateur cylindrique standardisé, à haut débit de dose, relié à un projecteur de source radioactive d'iridium 192, à raison de 6 Gray (Gy) hebdomadaires pendant 4 séances, calculés à 5 mm de la surface de l'applicateur vaginal, selon les recommandations (annexes 3 et 4).(4)

La période étudiée s'étale de janvier 2002 à décembre 2007 et précède 2010, date à laquelle les nouvelles recommandations ont été publiées. Les indications des traitements ont donc été portées en fonction des anciennes recommandations et selon l'ancienne classification

de la FIGO de 1989 (annexe 5).(2)(12) Les patientes répertoriées de stade IA de la nouvelle classification FIGO correspondaient au stade IB de l'ancienne classification.

Nous avons donc inclus toutes les patientes ayant bénéficié d'une CHDD en postopératoire d'un cancer de l'endomètre, réalisée au sein des ICO d'Angers et de Nantes, sur la période de janvier 2002 à décembre 2007, dont la tumeur était classée de stade IA, de grade 1 ou 2. Les critères d'exclusion étaient les patientes ayant reçu une radiothérapie externe complémentaire, les types histologiques de type 2, les stades supérieurs à IA, les tumeurs de grade 3 ou avec une infiltration myométriale de plus de 50 % et lorsque des emboles étaient présents à l'analyse anatomopathologique ou lorsqu'il était retrouvé des métastases ganglionnaires chez les patientes ayant bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne. Ces critères ont été définis dans le but d'obtenir une population homogène en éliminant certains facteurs pouvant interférer sur le devenir des patientes. Le critère de jugement principal était de rechercher une éventuelle influence du grade sur le taux de rechute locale et secondairement sur les taux de rechute locorégionale et à distance ainsi que sur la survie globale et sans progression.

RESULTATS

Nous avons inclus dans notre étude 98 patientes dont 39 ont reçu leur traitement de curiethérapie à l'ICO Paul Papin et 59 au centre René Gauducheau. Leur âge moyen était de 62,3 ans (39-78).

Les caractéristiques de leur cancer correspondaient aux critères d'inclusion avec 100 % de lésion de type 1 endométrioïde, de stade IA de la nouvelle classification FIGO (IB de l'ancienne classification), sans embolie, de grade 1 ou 2, soit 100 % de tumeurs à bas risque de récurrence. Il a été répertorié 63 grade 1 et 35 grade 2, soit respectivement 64,3 % et 35,7 % (figure 1).

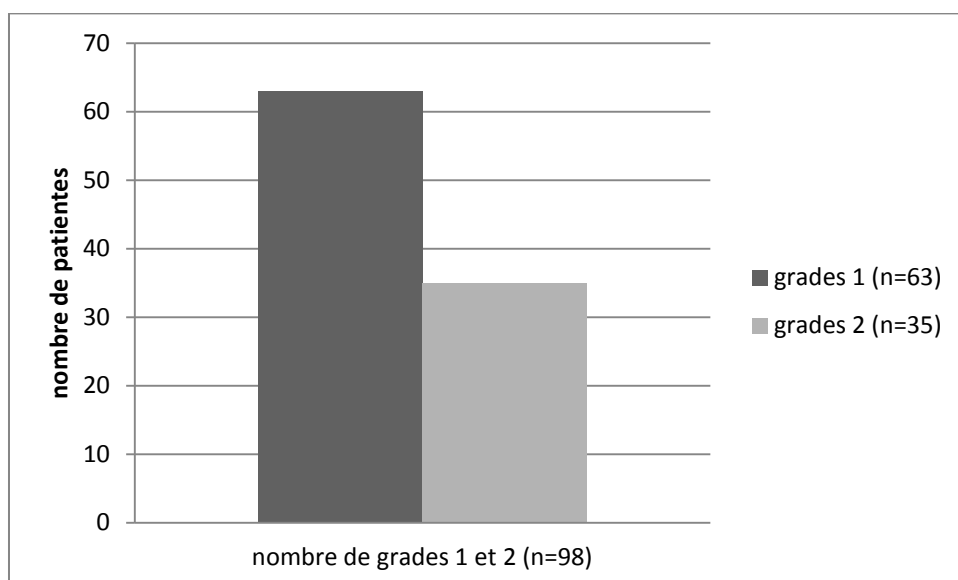


Figure 1. Répartition des grades 1 et 2 dans la population globale.

La lymphadénectomie pelvienne a été pratiquée chez 85 patientes. 11 patientes n'ont pas bénéficié de cette chirurgie, soit 86,7 % de curages réalisés et 11,2 % d'interventions sans curage (2,1 % de données manquantes).

Les délais de prise en charge étaient en moyenne de 95 jours (9-136) entre le diagnostic histologique et la chirurgie, sans prendre en compte les 32 patientes, soit 32,7 %, chez lesquelles le diagnostic de cancer de l'endomètre a été effectué lors de l'intervention chirurgicale (11,2 % de données manquantes). 25 patientes ont été opérées dans les 30 jours suivants leur diagnostic histologique, soit 37,9 % et 41 patientes après 30 jours, soit 62,1 % (figure 2). Le délai entre la chirurgie et le début du traitement complémentaire par curiethérapie était en moyenne de 109 jours (25-129) avec 66 patientes dont le délai est

inférieur à 60 jours et 32 patientes ayant bénéficié de la curiethérapie à plus de 60 jours, soit respectivement 67,3 % et 32,7 % (figure 3). La durée entre le début de la curiethérapie et la fin du traitement était de 21 jours en moyenne, durée correspondant à l'étalement théorique du traitement. Il n'y a donc pas eu de problème d'étalement dans notre population.

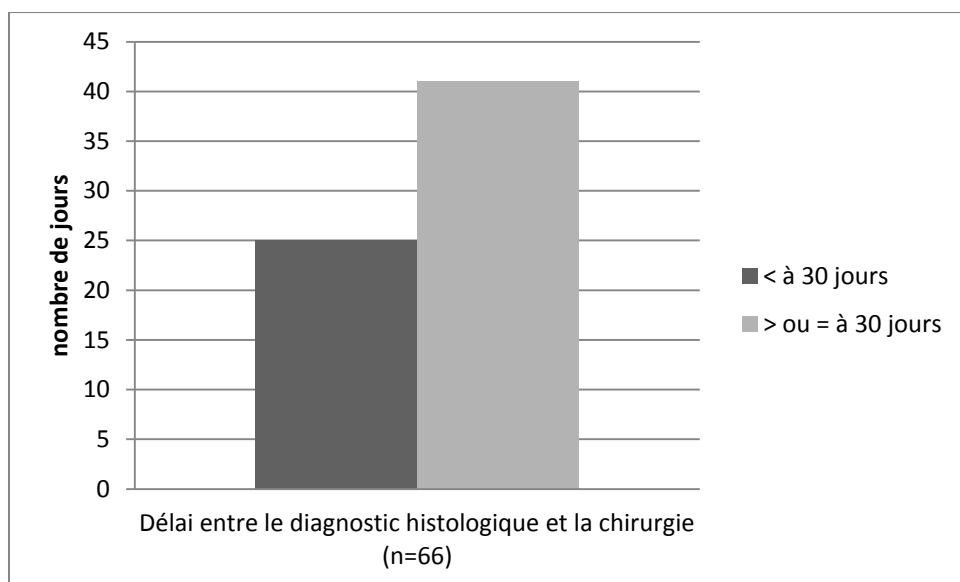


Figure 2. Répartition des délais de prise en charge chirurgicale après diagnostic histologique chez les 66 patientes dont le diagnostic de cancer de l'endomètre était posé avant l'intervention.

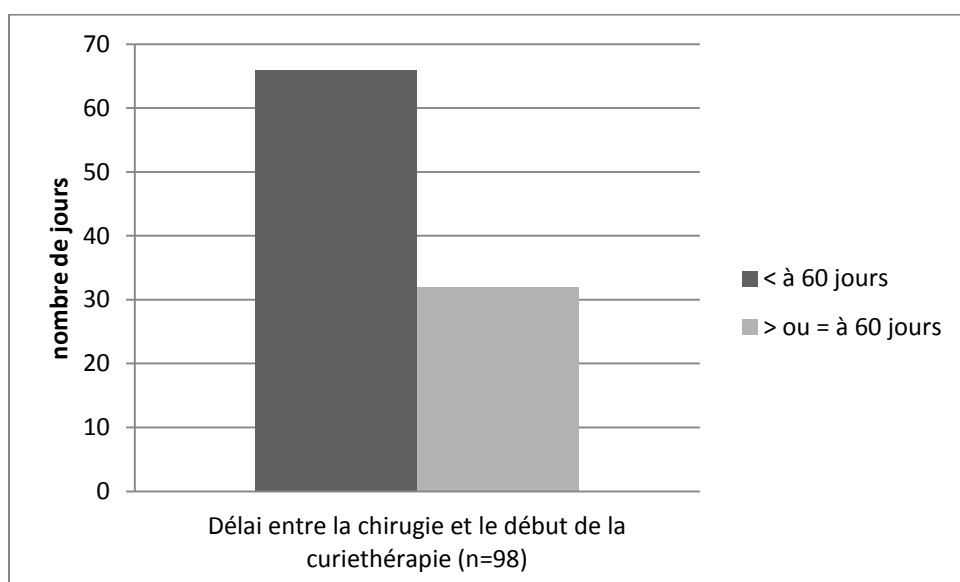


Figure 3. Répartition des délais entre la chirurgie et le début du traitement adjuvant par curiethérapie sur la population globale.

En termes d'effets secondaires immédiats, 27 patientes ont développé au moins un événement de grade 1 et 2 patientes ont eu un événement de grade 2, soit 27,6 % des patientes pour les effets de grade 1 et 2,0 % pour les effets de grade 2. Ces événements correspondaient à des impériosités ou des brûlures mictionnelles sur le plan urinaire et à des mucites de grade 1 ou 2 sur le plan vaginal. Nous n'avons retrouvé aucune toxicité digestive ni cutanée durant le traitement. En terme d'effets secondaires tardifs, 25 patientes ont eu des événements de grade 1 et 10 des effets de grade 2, soit respectivement 28,4 % et 11,4 % des patientes (10,2 % de données manquantes). Il a été décrit 9 événements urinaires correspondant à 7 patientes présentant une incontinence urinaire, une avec une pollakiurie et une avec des impériosités. Sur le plan digestif, une patiente a décrit des douleurs abdomino-pelviennes. Au niveau vaginal, 13 patientes ont développé des télangiectasies, 6 patientes ont eu une sécheresse vaginale, 2 patientes ont présenté une atrophie vaginale, une sténose vaginale a été constatée et une patiente s'est plaint de douleurs neuropathiques pubiennes. Concernant les troubles sexuels, une patiente a décrit des dyspareunies modérées. Nous n'avons retrouvé aucune toxicité tardive cutanée. Par ailleurs, il n'a été répertorié aucun événement de grade 3 ou 4 (tableau I).

Tableau I. Toxicités immédiates décrites par la totalité des patientes (n = 98) et tardives décrites par 88 patientes* jusqu'à 5 ans après le traitement de curiethérapie.

	Toxicité immédiate		Toxicité tardive*	
	Événements de grade 1 n = 27 (27,6 %)	Événements de grade 2 n = 2 (2,0 %)	Événements de grade 1 n = 25 (28,4 %)	Événements de grade 2 n = 10 (11,4 %)
Urinaire	2 (2,0 %)	0	9 (10,2 %)	0
Digestive	0	0	1 (1,1 %)	0
Cutanée	0	0	0	0
Vaginale	25 (25,5 %)	2 (2,0 %)	13 (14,8 %)	10 (11,4 %)
Sexuelle	/*1	/*1	1 (1,1 %)	0

Données en nombre n de patientes ayant présenté un événement (%)

* 10 données manquantes (10,2 %)

*1 Pas d'évaluation de la sexualité pendant le traitement de curiethérapie (les rapports étaient déconseillés pendant le traitement et le mois suivant)

Le suivi moyen de notre population était de 53 mois (0-121). Il a été relevé 9 récurrences globales (9,2 %) réparties en 2 rechutes vaginales (2,0 %), 3 rechutes pelviennes (3,1 %) et 4 rechutes à distance (4,1 % ; figure 4). Le délai moyen d'apparition des récurrences était de 33 mois (4-50). Sur les 9 récurrences, l'âge moyen des patientes était de 68 ans (55-78). Le nombre de grades 1 et 2 était respectivement de 4 (44,4 %) et 5 (55,6 %). Le délai moyen entre la chirurgie et le début de la curiethérapie était de 58,2 jours avec 5 patientes traitées avant 60 jours, soit 55,6 % et 4 patientes traitées après 8 semaines, soit 44,4 %. La comparaison des caractéristiques des rechutes par rapport à la population de patientes n'ayant pas récidivé n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le délai d'initiation de la curiethérapie après chirurgie mais il a été constaté un âge moyen significativement plus élevé dans le groupe des récurrences (tableau II). Le taux de survie globale à 5 ans était de 91,0 % (IC 80,9 % - 95,9 %) et le taux de survie sans récurrence à 5 ans de 87,3 % (IC 76,8 % - 93,2 % ; figures 5 et 6). Les courbes illustrant l'évolution du taux de décès et de récurrence dans la population globale des 98 patientes apparaissent en annexe (annexe 6).

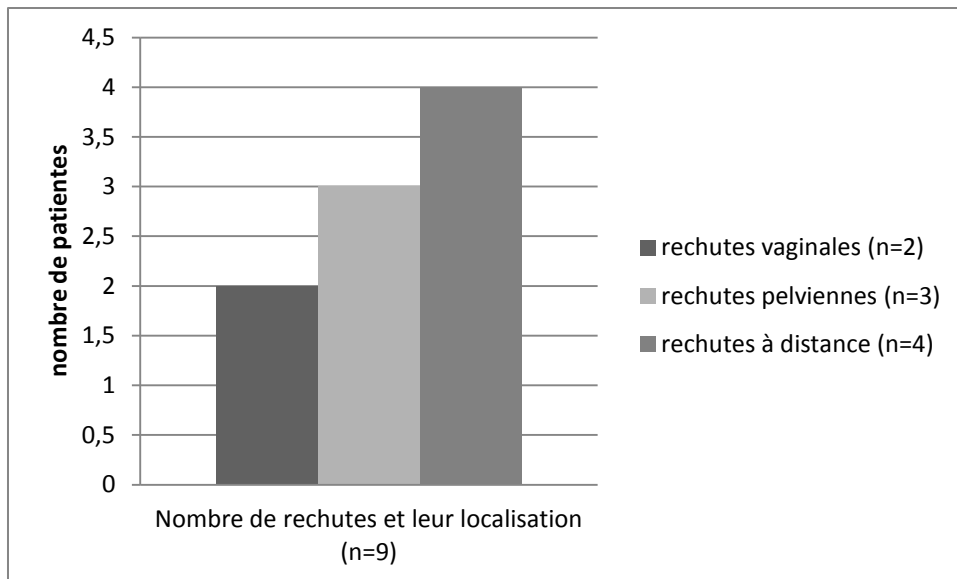


Figure 4. Répartition des 9 récurrences en fonction de leur localisation.

Tableau II. Comparaison des caractéristiques des patientes ayant présenté une récurrence (n=9) à la population des patientes non récidivantes (n=89) par le test de Mann-Whitney (pour un p inférieur ou égal à 0,05).

	Groupe des patientes avec récurrence (n=9)	Population de patientes non récidivantes (n=89)	Résultats du test de Mann-Whitney=p	Différence
Age moyen (en années)	68	61,8	p = 0,041	Différence significative
Délai moyen chirurgie – curiethérapie (en jours)	58,2	53,8	p = 0,221	NS

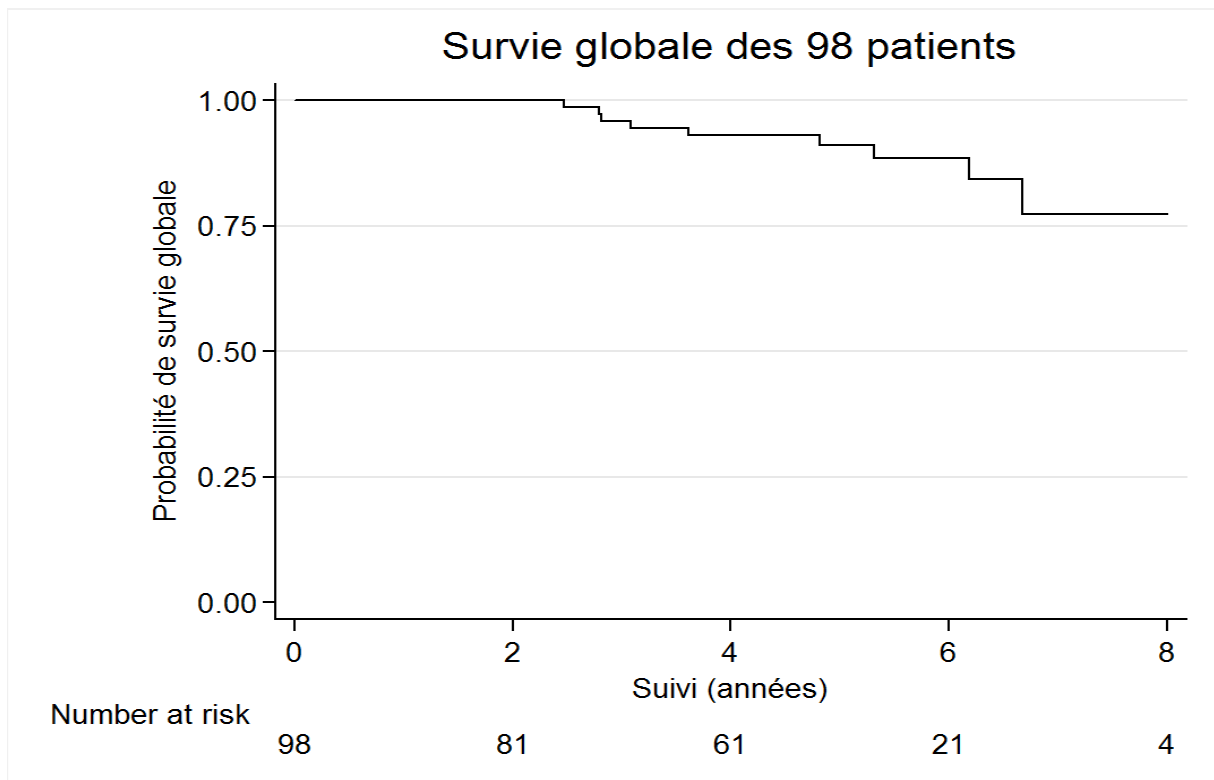


Figure 5. Courbe de survie globale (en années) des 98 patientes.

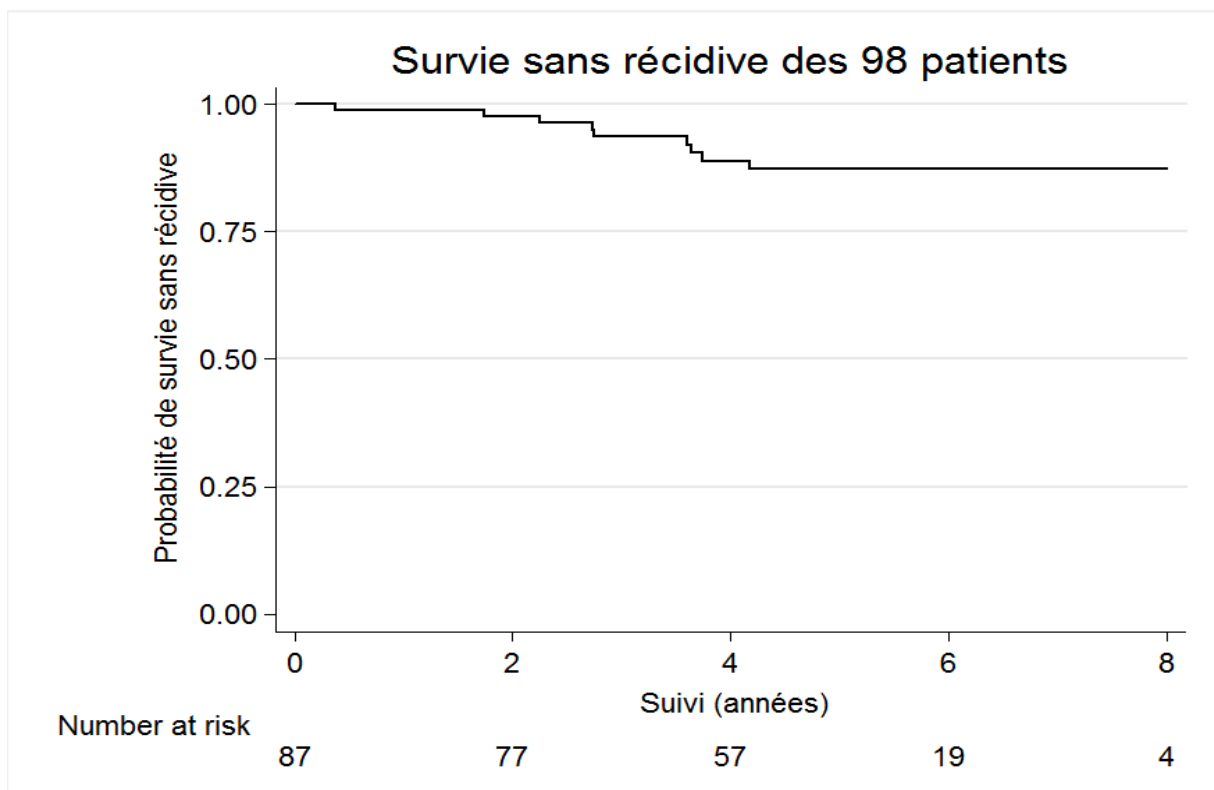


Figure 6. Courbe de survie sans récurrence (en années) des 98 patientes.

Concernant la comparaison des 63 patientes de grade 1 aux 35 patientes de grade 2, nous avons retrouvé dans le tableau III une équivalence des deux populations, hormis un taux d'événements de grade 1 de toxicité tardive significativement plus élevé dans le groupe des patientes avec une tumeur de grade 2. Nous avons mis en évidence 4 récidives dans le groupe 1, soit 6,3 % de rechutes globales avec 1,6 % de rechutes vaginales, 1,6 % de rechutes pelviennes et 3,2 % de rechutes à distance. Dans le groupe 2, nous avons retrouvé 5 récidives, soit 14,3 % de rechutes globales avec 2,9 % de rechutes vaginales, 5,7 % de rechutes pelviennes et 5,7 % de rechutes à distance (figure 7). Le taux de survie globale à 5 ans dans le groupe 1 était de 95,2 % (IC 81,7 % - 98,8 %) et le taux de survie sans récidive à 5 ans de 91,3 % (IC 78,3 % - 96,7 %). Dans le groupe 2, nous avons constaté un taux de survie globale à 5 ans de 84,0 % (IC 62,8 % - 93,7 %) et un taux de survie sans récidive à 5 ans de 79,6 % (57,5 % - 91,0 % ; figures 8 et 9). Lorsque nous avons comparé les deux groupes, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant les rechutes globales ou en fonction des différentes localisations (tableau IV). Il n'a pas non plus été constaté de différence significative pour la survie globale et sans récidive entre les 2 groupes (figures 8 et 9). Les courbes illustrant le taux de décès et de récidives dans chaque groupe apparaissent en annexe et ne mettent pas non plus en évidence de différence significative (annexe 7).

Tableau III. Caractéristiques des 2 populations du groupe 1 (grade 1) et 2 (grade 2) et comparaison des 2 groupes par les tests de Student (pour une valeur critique de 1,96 avec un risque d'erreur α à 0,05), de Chi² (pour un degré de signification $p \leq 0,05$) et de Fisher (pour un p inférieur ou égal à 0,05).

	Groupe 1 = grade 1 (n=63)	Groupe 2 = grade 2 (n=35)	Résultats des tests de Student=t, de Chi ² =X ² (p), de Fisher=p	Différence
Age moyen (en années)	61,0	64,6	t = 0,075	NS
Délai moyen diagnostic – chirurgie (en jours)	38,1	42,4	t = 0,463	NS
Délai moyen chirurgie – curiethérapie (en jours)	54,2	54,1	t = 0,993	NS
Toxicité immédiate (%) :				
- de grade 1	19 (30,2 %)	8 (22,9 %)	X ² = 0,601 (p = 0,219)	NS
- de grade 2	1 (1,6 %)	1 (2,9 %)	p = 0,589	NS
Toxicité tardive (%)* :				
- de grade 1	12 (21,1 %)	12 (38,7 %)	X ² = 3,947 (p = 0,023)	Différence significative
- de grade 2	7 (12,3 %)	3 (9,7 %)	p = 0,548	NS

*6 données manquantes dans le groupe 1 et 4 données manquantes dans le groupe 2, soit respectivement 9,5 % et 11,4 %

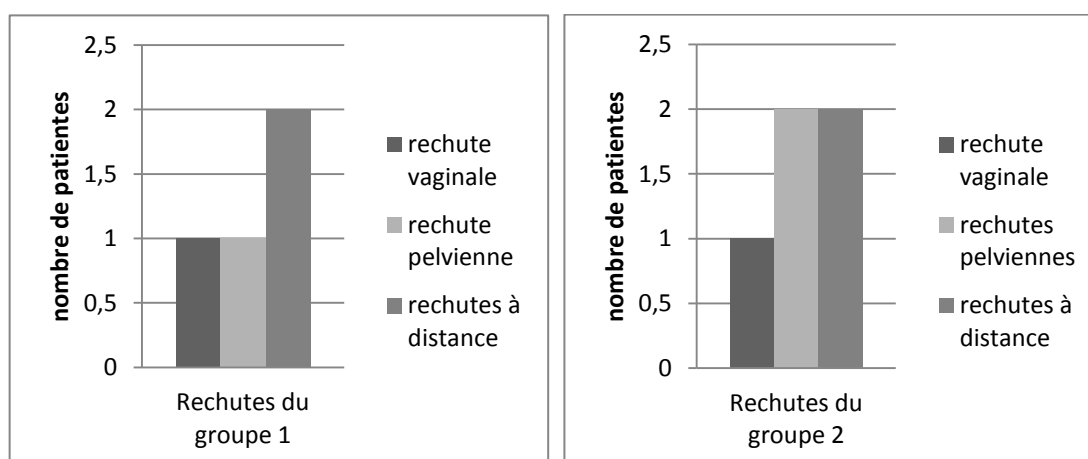


Figure 7. Répartitions des rechutes dans le groupe 1 (grade 1) et le groupe 2 (grade 2).

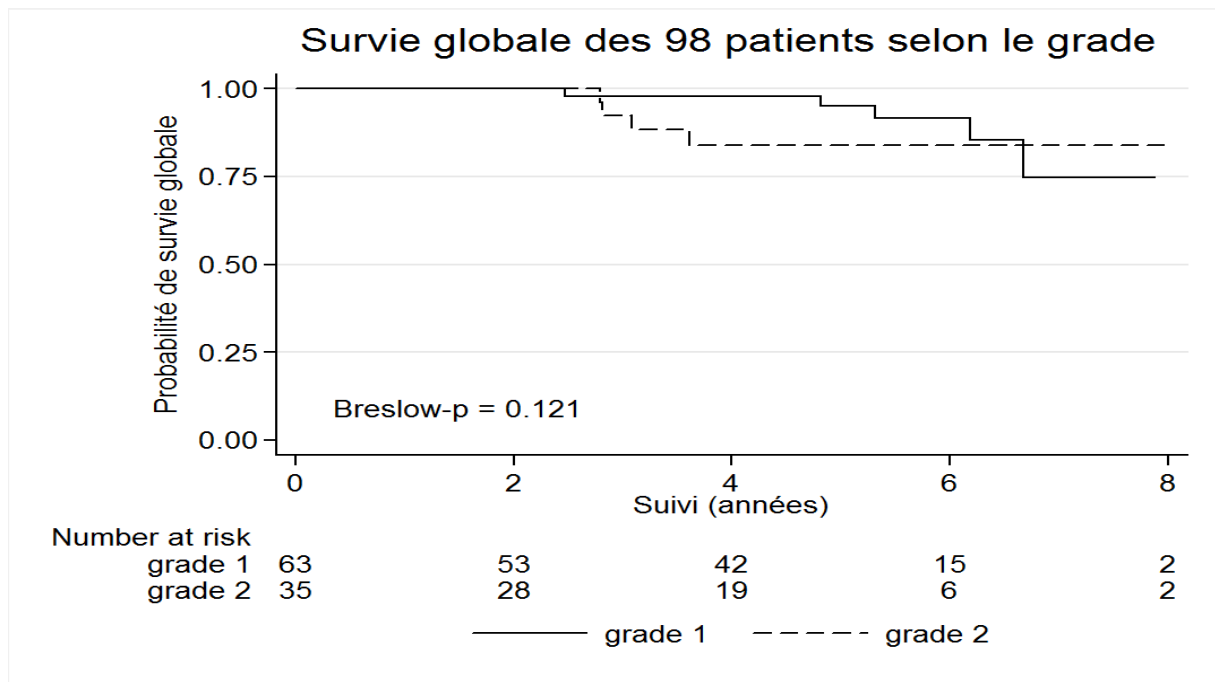


Figure 8. Courbes de survie globale des 63 patientes du groupe 1 (grade 1) et des 35 patientes du groupe 2 (grade 2). Comparaison des 2 courbes par test de Breslow (pour un degré de signification $p \leq 0,05$).

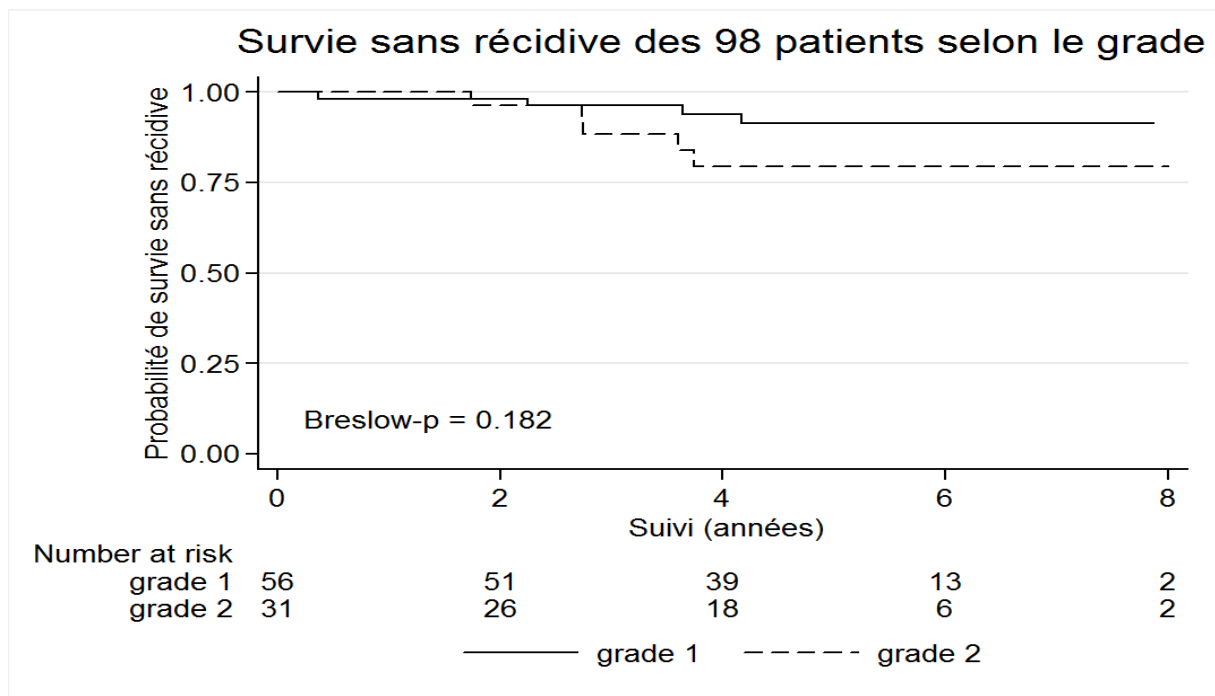


Figure 9. Courbes de survie sans récurrence des 63 patientes du groupe 1 (grade 1) et des 35 patientes du groupe 2 (grade 2). Comparaison des 2 courbes par test de Breslow (pour un degré de signification $p \leq 0,05$).

Tableau IV. Comparaison des groupes 1 (grade 1 avec n=63) et 2 (grade 2 avec n=35) concernant les taux de rechutes globales et en fonction de leur localisation par un test de Fisher (pour un p inférieur ou égal à 0,05).

	Groupe 1 = grade 1 (n=63)	Groupe 2 = grade 2 (n=35)	Résultats du test de Fisher=p	Différence
Taux de rechutes (%) :				
- global	4 (6,3 %)	5 (14,3 %)	p = 0,173	NS
- vaginales	1 (1,6 %)	1 (2,9 %)	p = 0,589	NS
- pelviennes	1 (1,6 %)	2 (5,7 %)	p = 0,290	NS
- à distance	2 (3,2 %)	2 (5,7 %)	p = 0,450	NS

DISCUSSION

Le but de notre étude était de déterminer une possible utilisation du grade histologique comme facteur histopronostique pouvant aider dans la prise de décision concernant le traitement des tumeurs de l'endomètre de stade IA de la nouvelle classification FIGO. En effet, nous avons recherché une éventuelle influence du grade sur la survie globale et sans récurrence. Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les survies des patientes avec une tumeur de grade 1 et celles avec une tumeur de grade 2 ni de différence concernant le taux de rechutes globales ou en fonction de leur localisation. Les données de la littérature retrouvent que le grade histologique est un facteur histopronostique indépendant qui influence le risque de récurrence et la survie.(10)(11) En effet, Bucy et al ont retrouvé une influence du grade sur la survie sans récurrence à 5 ans en fonction des stades et notamment pour les stades I de l'ancienne classification.(11) Ils ont constaté une diminution de la survie sans récurrence à 5 ans dès le grade 2 avec un taux de 93 % pour les tumeurs de grade 1 contre 87 % pour les grades 2. Cependant, il n'a pas été réalisé de test comparatif. Une étude plus récente de Garg et al confirme que le grade peut être considéré comme un facteur significativement associé à la survie, pour les grades 2 et 3.(13) L'effectif de cette étude est de 14704 patientes. Celui-ci est très important et le manque de puissance de notre étude peut expliquer l'absence de différence significative entre nos 2 groupes.

Néanmoins, les populations étudiées ne sont pas identiques. Dans l'étude de Garg et al, sont analysées les tumeurs de stade I et II de la nouvelle classification FIGO alors que notre travail s'est concentré uniquement sur les stades IA. Nos résultats pourraient suggérer que chez cette population sélectionnée de cancers à bas risque de récurrence ayant reçu de la curiethérapie, celle-ci aurait une efficacité sur les tumeurs de grade 2. En ne retrouvant pas de diminution significative de la survie globale et sans récurrence dans le groupe 2 par rapport au groupe 1, la curiethérapie permettrait d'assurer un contrôle de la maladie dans ce groupe de patientes plus à risque de récurrences. Cela serait un argument en faveur de la réalisation d'une curiethérapie adjuvante chez les patientes avec une tumeur de stade IA de grade 2.

Concernant les cancers de grade 1, le taux de survie globale à 5 ans est comparable au taux retrouvé dans la littérature. En effet, nous avons constaté un taux de 95,2 % contre 97 % pour les tumeurs de stade IA, dans l'article de Cooke et al.(3) Il s'agit dans cette étude de la survie spécifique c'est-à-dire la survie jusqu'au décès par cancer de l'endomètre. Mais dans notre travail, toutes les patientes décédées l'ont été dans les suites de l'évolution de leur cancer de l'endomètre. Notre taux de survie globale s'apparente donc à la survie spécifique et

ces chiffres peuvent donc être comparés. Notre taux est également plus élevé que ceux de 94,2 % de survie globale ou 96,5 % de survie spécifique à 5 ans, calculés dans l'étude de Moreau-Claeys et al dans le groupe des cancers à bas risque de récurrence.(14) Les conclusions de cet article suggèrent de proposer la curiethérapie postopératoire de principe seulement pour les patientes atteintes de cancers à risque intermédiaire ou élevé. Elle peut être proposée pour les tumeurs à bas risque de récurrence. Cependant, il n'a été mis en évidence aucune récurrence locorégionale dans leur groupe de pronostic favorable. En revanche, dans notre population globale de patientes à bas risque, nous avons retrouvé un taux de rechutes vaginales de 2 % et pelviennes de 3,1 %. Des récurrences vaginales et pelviennes ont également été observées dans le groupe des tumeurs de grade 1 (1,6 % pour chaque localisation).

De plus, notre étude a retrouvé un faible taux de toxicité avec moins de 30 % des patientes décrivant des effets secondaires immédiats ou tardifs. Nous n'avons également constaté aucun événement grave de grade 3 ou 4. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature puisqu'il a été rapporté dans des études monocentriques des taux de complications de grade 3 ou 4 de 0 à 2 %.(15)(16)(17)(18)(19) La tolérance de la curiethérapie est donc excellente d'après ces résultats. Par ailleurs, nous pouvons remarquer que dans la plupart de ces travaux, hormis l'étude d'Atahan et al(17) où il était prescrit 5 séances de 5,5 Gy, l'étalement du traitement de curiethérapie était variable ou fractionné en 3 séances de 7 Gy.(15)(16)(18)(19) Dans ce protocole, la dose par séance est numériquement supérieure à la nôtre puisque nos patientes ont reçu 4 séances de 6 Gy. Notre schéma est par ailleurs communément utilisé par d'autres centres de référence comme l'Institut Gustave Roussy ou le Centre Léon Bérard et retrouvé dans la littérature.(20) Or celle-ci indique également que les toxicités peuvent être majorées par des doses par fraction élevées et un étalement court.(20)(21)(22) Ces éléments pourraient en partie expliquer les toxicités particulièrement faibles que nous rapportons dans notre série par un fractionnement plus important permettant l'application de doses moindres.

Nos résultats suggèrent donc qu'il n'y a pas d'argument à sous-traiter les tumeurs de grade 1. En effet, le taux survie globale est comparable à ceux retrouvés dans la littérature et la toxicité est minime. Ces arguments ne permettent pas de ne pas recommander la curiethérapie adjuvante pour le traitement complémentaire des tumeurs de stade IA grade 1. Notre étude ne nous permet donc pas de conclure que le grade peut être utilisé comme facteur histopronostique déterminant dans la décision de réaliser ou non la curiethérapie.

Nous avons également analysé dans notre travail, l'âge et les délais de prise en charge. Ceux-ci pourraient constituer des facteurs influençant le risque de récurrence. En effet, nous

n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le délai entre la chirurgie et le début de la curiethérapie, entre notre population globale et nos patientes ayant présenté une rechute mais un âge moyen significativement plus élevé dans le groupe des récidives. L'âge est reconnu comme un facteur histopronostique indépendant dans la littérature. Creutzberg et al ont mis en évidence qu'un âge inférieur à 60 ans était un facteur significatif de pronostic favorable.(5) Descamps et al ont également retrouvé une valeur pronostique significative de l'âge à partir de 55 ans et majorée à 65 ans.(10) L'âge moyen de notre population de patientes ayant récidivé était de 68 ans. Nos résultats sont donc concordants avec la littérature et suggèrent que l'âge pourrait être un élément à prendre en compte dans la décision de traitement d'une patiente atteinte d'un cancer de l'endomètre de stade IA. Concernant le délai entre la réalisation de la chirurgie et la curiethérapie, il est admis qu'il est optimal dans les 4 à 6 semaines suivant l'intervention, sans dépasser 8 semaines dans nos pratiques locales.(23) Ce délai ne doit pas être trop court pour permettre une bonne cicatrisation au niveau vaginal, ni trop long pour assurer l'efficacité du traitement adjuvant. Dans notre étude, 67,3 % des patientes ont débuté leur curiethérapie avant 60 jours. Nous avons retrouvé un taux de 55,6 % de récidives avec un délai inférieur à 60 jours et pas de différence significative entre les 2. Nous ne pouvons donc pas conclure que l'allongement du délai entre la chirurgie et la curiethérapie peut avoir un impact sur le risque de récurrence. Par ailleurs, la prise en charge chirurgicale s'est faite dans des délais raisonnables, avant 30 jours, pour seulement 37,9 % de nos patientes. Ce retard de prise en charge pour 62,1 % des patientes peut constituer un biais de confusion dans l'analyse des facteurs pronostiques. Cependant, pour 77,8 % de nos récidives, la chirurgie a été effectuée avant 30 jours.

Lorsque nous comparons nos résultats globaux par rapport à la littérature, nous retrouvons des taux de récurrence locale concordants. En effet, il a été rapporté des taux de rechutes vaginales de 0 à 3 % dans différentes études contre 2 % dans la nôtre.(15)(16)(17)(18)(19) Nous remarquons tout de même que les 2 articles de Atahan et Sorbe qui constatent respectivement un taux de 0,8 % et 0 % avaient un suivi médian de seulement 48 et 23 mois, contrairement à nos patientes dont le suivi moyen était de 53 mois.(15)(17) De plus, les doses prescrites de curiethérapie n'étaient pas similaires aux nôtres (5 séances de 5,5 Gy dans l'étude de Atahan et 3 séances de 7 Gy dans celle de Sorbe). Dans l'essai PORTEC-2, 1,8 % des patientes incluses dans le bras curiethérapie seule ont eu une rechute vaginale.(16) Mais cette étude n'incluait que des patientes avec des tumeurs à risque intermédiaire de récurrence alors que les articles précédemment cités incluaient aussi des cancers à bas risque, ceux exclusivement analysés dans notre travail. Bien que le taux de

récidives locales de l'étude PORTEC-2 soit inférieur au nôtre avec des patientes à plus fort risque de récurrence, celui-ci est peu comparable du fait d'une population différente et d'une thérapeutique différente (curiethérapie délivrée en 3 séances de 7 Gy).

Concernant les taux de survie globale et sans récurrence, nos résultats sont également concordants avec la littérature. L'étude de Moreau-Claeys et al retrouve des taux respectivement de 96,5 % et 94,2 % de survie spécifique (correspondant à notre survie globale) et de survie sans récurrence à 5 ans, dans le groupe à bas risque de récurrence.(14) Ces taux sont légèrement supérieurs aux nôtres puisque nous avons constaté 91 % de survie globale et 87,3 % de survie sans récurrence à 5 ans. Mais 8,5 % des patientes de l'article de Moreau-Claeys ont reçu une radiothérapie externe complémentaire. Pour l'équipe de MacLeod et al, les taux de survie sans récurrence et globale à 5 ans pour les cancers de stade IB de l'ancienne classification FIGO était respectivement de 98 % et 94 %.(24) Cependant, la curiethérapie a été peu étudiée dans les essais randomisés et l'a surtout été pour des cancers à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, comme dans l'essai PORTEC-2.(16) Dans ces travaux, la curiethérapie était habituellement complétée par une irradiation pelvienne. Cela constitue un biais majeur de confusion qui ne permet pas de comparer nos résultats à ces différents articles. D'après ces observations, la radiothérapie externe semblerait augmenter les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans. Mais l'étude PORTEC-2, essai randomisé comparant la curiethérapie adjuvante à la radiothérapie externe chez des patientes avec des cancers à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, n'a pas mis en évidence de différence significative concernant les survies globales et sans récurrence à 5 ans entre les 2 groupes.(16) L'essai ASTEC a également étudié l'intérêt de la radiothérapie postopératoire pour des tumeurs à risque intermédiaire et élevé de récurrence en comparant un bras de patientes traitées par chirurgie seule et un autre bras de patientes traitées par chirurgie et radiothérapie. La curiethérapie pouvait être réalisée, à la discrétion des investigateurs, dans un bras comme dans l'autre. Il n'a pas été retrouvé de taux de survie globale significativement différents entre les deux groupes.(25) Actuellement, la radiothérapie pelvienne adjuvante n'est recommandée que pour les tumeurs à haut risque de récurrence.(4)

Par ailleurs, 86,7 % de nos patientes ont bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne qui pourrait constituer un facteur de confusion mais il n'a été retrouvé aucune métastase ganglionnaire à l'analyse anatomopathologique et sur nos 9 patientes récidivantes, seulement une n'a pas bénéficié de cette chirurgie. Les curages ganglionnaires sont reconnus comme un facteur histopronostique important de rechute.(10) Mais ce geste comporte des risques opératoires et des complications qui peuvent être majorées par les traitements adjuvants

comme la radiothérapie externe.(22) Son impact sur la survie reste discuté en particulier dans les stades précoces du cancer de l'endomètre.(26) La lymphadénectomie pelvienne n'est donc plus recommandée pour les cancers à bas risque de récurrence.(4) Ce geste opératoire ne constitue probablement pas un biais dans notre étude car notre taux de complications est faible et ne semble pas être en lien avec la chirurgie. De plus, seules ont été incluses dans notre étude les patientes ne présentant pas de métastase ganglionnaire qui constituait un critère d'exclusion.

L'atout principal de notre étude réside dans le choix de notre population très homogène regroupant uniquement des patientes avec une tumeur de stade IA à bas risque de récurrence. Les prises en charge des patientes étaient standardisées dans les 2 centres avec des indications et une réalisation similaires de la curiethérapie adjuvante. De plus, l'effectif de notre population sélectionnée est non négligeable puisque nous avons étudié 98 dossiers exclusivement de stade IA de la nouvelle classification FIGO. Nous n'avons inclus que les stades IB de l'ancienne classification. En effet, la classification FIGO a été modifiée en 2009 avec une redéfinition du stade IA, regroupant les anciens stades IA (tumeurs limitées à l'endomètre) et IB (tumeurs ne dépassant pas la moitié du myomètre), pour des tumeurs de grades 1 ou 2. Ce nouveau classement a été édité après certaines études retrouvant un taux de survie identique dans les 2 groupes.(27) Cependant, il est possible de critiquer cette nouvelle classification devant la disparition de l'ancien stade IA qui permettait d'identifier des patientes de potentiel meilleur pronostic.(2) Bien qu'il s'agisse d'un faible nombre de patientes, l'exclusion de ce type de tumeurs, pour lesquelles il n'est actuellement pas recommandé de réaliser une curiethérapie adjuvante, élimine un facteur de confusion.

Néanmoins, les limites de notre étude sont nombreuses. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective susceptible de comporter tous les biais liés à ce type de méthodologie. En effet, le recueil de données effectué a posteriori à partir des observations médicales constitue un biais d'information majeur. Pour certains éléments analysés dans notre travail le taux de données manquantes était non négligeable. Celui-ci était de 11,2 % pour le délai entre le diagnostic histologique et la prise en charge chirurgicale et de 10,2 % pour la toxicité tardive. Il est également possible que pour certains éléments particuliers comme la toxicité tardive et notamment le retentissement sur la vie sexuelle, le recueil ne soit pas complet. Il est admis que pour ce type de symptômes, il est indispensable au praticien d'interroger précisément la patiente car celle-ci ne signale pas toujours spontanément ce type de gêne. C'est pour cela qu'il existe actuellement des questionnaires de qualité de vie qui permettent un recueil de données précis et standardisé, comme les questionnaires de l'European Organisation for

Research and Treatment of Cancer (EORTC) utilisés dans l'étude PORTEC-2.(28) Dans notre étude rétrospective, nous n'avons pas pu transposer nos données à un questionnaire similaire. De plus, notre suivi moyen était de 53 mois avec pour objectif un calcul de la survie globale et sans récurrence à 5 ans, soit 60 mois. Cela signifie un taux non négligeable de 54,1 % de patientes perdues de vue à 5 ans. Cependant, la majorité des récurrences du cancer de l'endomètre surviennent dans les 3 ans avec un pourcentage qui varie de 68 à 100 % dans la littérature.(29) Notre taux de perdues de vue à 3 ans chute à 26,5 % ce qui signifie que nous avons probablement répertorié dans notre étude la majorité des rechutes de notre population. Par ailleurs, lors de l'analyse histologique du grade, il peut exister une variation interobservateur entre les différents anatomopathologistes. En effet, Taylor et al ont mis en évidence à partir de l'observation 85 pièces d'hystérectomie une différence d'opinion, sur au moins un grade, dans 26 % des cas.(30)(5) Cela peut constituer un biais supplémentaire dans notre travail où l'analyse anatomopathologique a été effectuée par plusieurs pathologistes.

Nos résultats ne nous permettent pas de conclure à l'utilisation du grade comme facteur histopronostique déterminant dans la décision de réaliser ou non une curiethérapie adjuvante chez les patientes avec un cancer de l'endomètre de stade IA de la nouvelle classification FIGO, à bas risque de récurrence. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence d'argument pour la contre-indiquer et nos résultats retrouvent un taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans qui n'est pas plus élevé dans les tumeurs de grade 2 et qui est comparable à la littérature pour les tumeurs de grade 1. Bien qu'il soit difficile de mettre en évidence un réel impact du traitement adjuvant sur la survie des patientes souffrant de ce type de tumeur, du fait du faible risque de récurrence, étant donné le faible taux de toxicité retrouvé dans notre travail, en concordance avec les données de la littérature, et ce malgré les biais d'information, nos arguments sont en faveur de la réalisation systématique de la curiethérapie adjuvante dans les cancers à bas risque de récurrence de grade 1 et 2.(31)(32)(33)

De plus, de nouvelles techniques de réalisation de la curiethérapie vaginale avec dosimétrie préalable en trois dimensions pourraient réduire le taux de toxicité. En effet, Beriwal et al ont comparé les plans de traitement en deux et trois dimensions et ont retrouvé que la dose aux organes à risque pouvait être réduite grâce à l'imagerie tridimensionnelle en maintenant la couverture du volume cible.(34) Cette dosimétrie 3D est réalisée systématiquement depuis novembre 2012 sur le site Angevin de l'ICO.

Il pourrait alors être intéressant de proposer la réalisation d'une étude prospective permettant de réduire le principal biais de notre travail. Celle-ci pourrait comparer des patientes recevant une curiethérapie adjuvante après chirurgie et des patientes ne bénéficiant

pas de cette prise en charge postopératoire pour un cancer de l'endomètre à bas risque de récurrence. La population étudiée pourrait être ciblée sur les patientes de moins de 60 ans opérée d'un adénocarcinome de stade IA grade 1. Sorbe et al ont réalisé en 2009 une étude prospective randomisée sur 645 patientes avec un cancer de l'endomètre à bas risque de rechute.(35) Cet essai comparait un groupe recevant une curiethérapie postopératoire versus un groupe bénéficiant de la chirurgie seule. Ce travail n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les 2 groupes, concernant notamment les récurrences vaginales. Leurs résultats suggéraient un impact limité de la curiethérapie chez ces patientes à bas risque. Cependant la population étudiée regroupait les tumeurs de stade IA et IB de la nouvelle classification FIGO et les protocoles de curiethérapie étaient hétérogènes. Il existe donc un intérêt à réaliser une nouvelle étude prospective sur une population d'avantage sélectionnée avec un protocole homogène de curiethérapie. Celle-ci pourrait comparer deux groupes de patientes, l'un comprenant une CHDD, le second ne comportant pas de traitement adjuvant à la chirurgie, pour des patients de moins de 60 ans prises en charge pour un cancer de l'endomètre à bas risque de rechute. Les critères de sélection pourraient être les patientes de moins de 60 ans en conformité avec les études PORTEC, avec un adénocarcinome de l'endomètre de stade IA, de grade 1 et sans embolies. Il conviendrait également d'évaluer le coût de la réalisation systématique de la curiethérapie postopératoire chez ces patientes. En effet, nous retrouvons dans la littérature des travaux sur l'impact financier de différentes stratégies de traitement des cancers de l'endomètre aux stades précoces mais la curiethérapie n'a pas été analysée de façon précise.(31)(36)

En parallèle, de récentes études tentent de mettre en évidence de nouveaux facteurs histopronostiques comme des immunomarqueurs génétiques moléculaires (p53, c-erbB-2, Ki 67, bcl-2) ou les récepteurs hormonaux (ER, PR) ou encore les perturbations de la ploïdie de l'ADN.(37)(38)(39) Il semble, en effet, que l'aneuploïdie soit un important facteur pronostique de cancer de l'endomètre.(39)(40) Mais ces outils ne sont pas encore validés.

CONCLUSION

En conclusion, nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas d'argument pour ne pas réaliser la curiethérapie adjuvante lors du traitement d'une patiente atteinte d'un cancer de l'endomètre de stade IA, à bas risque de récurrence, de grade 1 ou 2. Nous n'avons pas retrouvé de diminution de la survie globale et sans récurrence à 5 ans chez les patientes ayant une tumeur de grade 2 par rapport au grade 1 et chez les patientes de grade 1 par rapport à la littérature. De plus, notre taux de toxicité immédiate et tardive confirme une excellente tolérance de ce traitement. Ces résultats, concordant avec la littérature, apportent des éléments en faveur de l'élaboration d'une future étude prospective comparant des patientes ayant reçu une curiethérapie postopératoire à une population témoin de patientes sans traitement adjuvant.

Par ailleurs, nos résultats n'ont pas permis de définir le grade histologique comme un facteur histopronostique déterminant dans la décision de compléter la prise en charge de ces tumeurs par une curiethérapie. Il peut s'agir d'un manque de puissance de notre étude. Nous pouvons également émettre l'hypothèse d'un contrôle du taux de rechutes, majoré dans les tumeurs de grade 2, par la réalisation de la curiethérapie adjuvante.

Notre travail a en revanche pu confirmer l'importante valeur pronostique de l'âge, qu'il conviendrait de prendre en compte lors de l'élaboration du plan de traitement. En effet, chez les patientes plus âgées, notamment avec un âge supérieur à 65 ans, la curiethérapie postopératoire pourrait être proposée de façon systématique étant donné le risque de récurrence plus important. De plus, le faible taux de toxicité retrouvé dans notre étude serait un argument en faveur d'une excellente tolérance du traitement chez ces patientes souvent en moins bon état général.

Nous pouvons donc conclure que nos résultats montrent une absence de différence significative entre les tumeurs de grade 1 et celles de grade 2 concernant les taux de rechutes vaginales, locorégionales et à distance. Il n'y a pas non plus de différence significative entre les 2 groupes concernant les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans. Notre étude a mis en évidence l'impact de l'âge sur le taux de récurrence. Il est également retrouvé des faibles toxicités précoces et tardives de la CHDD avec notre protocole. Ces résultats confirment les données de la littérature. Par ailleurs, nous retrouvons des rechutes possibles chez des patientes opérées d'un cancer de l'endomètre de stade IA grade 1.

Nos résultats suggèrent donc la réalisation systématique d'une curiethérapie adjuvante pour les tumeurs de stade IA de grade 1 et de grade 2 chez les patientes de plus de 65 ans. Le

choix reste possible avec une simple surveillance chez les patientes de moins de 65 ans avec un cancer de l'endomètre de stade IA de grade 1.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
2. Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, et al. [French recommendations for endometrial cancer 2010: clinical use and questions still debated]. Bull Cancer (Paris). janv 2012;99(1):107-111.
3. Cooke EW, Pappas L, Gaffney DK. Does the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for endometrial cancer lead to increased discrimination in patient outcomes? Cancer. 15 sept 2011;117(18):4231-4237.
4. ©Cancer de l'endomètre, Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2010.
5. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 22 avr 2000;355(9213):1404-1411.
6. Mazon R, Khodari W, Gilmore J, Champoudry J, Dumas I, Morice P, et al. [Postoperative vaginal brachytherapy in endometrial cancer]. Bull Cancer (Paris). janv 2012;99(1):69-77.
7. Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. Brachytherapy. févr 2012;11(1):58-67.
8. Weiss E, Hirnle P, Arnold-Bofinger H, Hess CF, Bamberg M. Adjuvant vaginal high-dose-rate afterloading alone in endometrial carcinoma: patterns of relapse and side effects following low-dose therapy. Gynecol Oncol. oct 1998;71(1):72-76.

9. Charra-Brunaud C, Mazon R. [Brachytherapy for endometrial cancers]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol.* avr 2013;17(2):106-110.
10. Descamps P, Calais G, Moire C, Bertrand P, Castiel M, Le Floch O, et al. Predictors of distant recurrence in clinical stage I or II endometrial carcinoma treated by combination surgical and radiation therapy. *Gynecol Oncol.* janv 1997;64(1):54-58.
11. Bucy GS, Mendenhall WM, Morgan LS, Chafe WE, Wilkinson EJ, Marcus RB, et al. Clinical stage I and II endometrial carcinoma treated with surgery and/or radiation therapy: Analysis of prognostic and treatment-related factors. *Gynecol Oncol.* juin 1989;33(3):290-295.
12. Barakat R. Contemporary issues in the management of endometrial cancer. *CA-CANCER J Clin.* oct 1998;48(5):299-+.
13. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* janv 2013;128(1):77-82.
14. Moreau-Claeys M-V, Brunaud C, Hoffstetter S, Buchheit I, Peiffert D. [High dose rate vaginal brachytherapy in endometrial cancer after surgery]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol.* juin 2011;15(3):169-175.
15. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2012;82(3):1249-1255.
16. 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.* 6 mars 2010;375(9717):816-823.
17. Atahan IL, Ozyar E, Yildiz F, Ozyigit G, Genc M, Ulger S, et al. Vaginal high dose rate brachytherapy alone in patients with intermediate- to high-risk stage I endometrial

- carcinoma after radical surgery. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* déc 2008;18(6):1294-1299.
18. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2005;62(1):111-117.
 19. Solhjem MC, Petersen IA, Haddock MG. Vaginal brachytherapy alone is sufficient adjuvant treatment of surgical stage I endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2005;62(5):1379-1384.
 20. Peiffert D, Hoffstetter S, Charra-Brunaud C. [Brachytherapy of endometrial cancers]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol.* avr 2003;7(2):121-131.
 21. Cosset J-M, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer/Radiothérapie [Internet].* août 2013 [cité 26 août 2013]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/829090>
 22. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, Noumoff J, Schultz D, Hanks GE, et al. Impact of improved irradiation technique, age, and lymph node sampling on the severe complication rate of surgically staged endometrial cancer patients: a multivariate analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1994;12(3):510-515.
 23. Référentiel Régional Gynécologie _ Réseau Onco Pays de la Loire, 2008.
 24. MacLeod C, Fowler A, Duval P, D'Costa I, Dalrymple C, Firth I, et al. High-dose-rate brachytherapy alone post-hysterectomy for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 1998;42(5):1033-1039.
 25. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet.* 10 janv 2009;373(9658):137-146.
 26. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* janv 2007;104(1):222-231.

27. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* nov 2006;95 Suppl 1:S105-S143.
28. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2009;27(21):3547-3556.
29. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* juin 2006;101(3):520-529.
30. Taylor R, Zeller J, Lieberman R, O'Connor D. An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* juill 1999;74(1):3-6.
31. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA 3rd, Kleinberg MJ, Hyde J Jr, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol.* févr 2002;84(2):194-200.
32. Moss EL, Stevens A, Gray L, McConkey C, Fernando I. Toxicity, recurrence and survival after adjuvant radiotherapy treatment for FIGO stage I cancer of the endometrium. *Clin Oncol R Coll Radiol Gt Br.* août 2003;15(5):250-254.
33. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 1997;38(2):373-380.
34. Beriwal S, Kim H, Heron DE, Selvaraj R. Comparison of 2D vs. 3D dosimetry for Rotte « Y » applicator high dose rate brachytherapy for medically inoperable endometrial cancer. *Technol Cancer Res Treat.* oct 2006;5(5):521-527.

35. 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):873-878.
36. Barnes MN, Roland PY, Straughn M, Kilgore LC, Alvarez RD, Partridge EE. A comparison of treatment strategies for endometrial adenocarcinoma: analysis of financial impact. *Gynecol Oncol.* 1999;74(3):443-447.
37. Pradhan M, Davidson B, Abeler VM, Danielsen HE, Tropé CG, Kristensen GB, et al. DNA ploidy may be a prognostic marker in stage I and II serous adenocarcinoma of the endometrium. *Virchows Arch Int J Pathol.* sept 2012;461(3):291-298.
38. Pradhan M, Abeler VM, Danielsen HE, Sandstad B, Tropé CG, Kristensen GB, et al. Prognostic importance of DNA ploidy and DNA index in stage I and II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* mai 2012;23(5):1178-1184.
39. Kudela M, Pilka R, Lubusky M, Hejtmanek P, Dzubak P, Brychtova S. Prognostic importance of selected molecular immunohistochemical markers and DNA ploidy in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(2):159-163.
40. Sorbe B. Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:325790.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des grades 1 et 2 dans la population globale.....	14
Figure 2. Répartition des délais diagnostic histologique-chirurgie.....	15
Figure 3. Répartition des délais chirurgie-curiethérapie.....	15
Figure 4. Répartition des 9 récidives en fonction de leur localisation.....	18
Figure 5. Courbe de survie globale (en années) des 98 patientes.....	19
Figure 6. Courbe de survie sans récidive (en années) des 98 patientes.....	19
Figure 7. Répartitions des rechutes dans le groupe 1 (grade 1) et le groupe 2 (grade 2).....	21
Figure 8. Courbes de survie globale des 63 patientes du groupe 1 (grade 1) et des 35 patientes du groupe 2 (grade 2). Comparaison des 2 courbes par test de Breslow (pour un degré de signification $p \leq 0,05$).....	22
Figure 9. Courbes de survie sans récidive des 63 patientes du groupe 1 (grade 1) et des 35 patientes du groupe 2 (grade 2). Comparaison des 2 courbes par test de Breslow (pour un degré de signification $p \leq 0,05$).....	22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Toxicités immédiates décrites par la totalité des patientes (n = 98) et tardives décrites par 88 patientes* jusqu'à 5 ans après le traitement de curiethérapie.....	16
Tableau II. Comparaison des caractéristiques des patientes ayant présenté une récurrence (n=9) à la population des patientes non récidivante (n=89) par le test de Mann-Whitney (pour un p inférieur ou égal à 0,05).....	18
Tableau III. Caractéristiques des 2 populations du groupe 1 (grade 1) et 2 (grade 2) et comparaison des 2 groupes par les tests de Student (pour une valeur critique de 1,96 avec un risque d'erreur α à 0,05), de Chi ² (pour un degré de signification $p \leq 0,05$) et de Fisher (pour un p inférieur ou égal à 0,05).....	21
Tableau IV. Comparaison des groupes 1 (grade 1 avec n=63) et 2 (grade 2 avec n=35) concernant les taux de rechutes globales et en fonction de leur localisation par un test de Fisher (pour un p inférieur ou égal à 0,05).....	23

TABLE DES MATIERES

PLAN.....	8
INTRODUCTION.....	9
MATERIEL ET METHODES.....	11
RESULTATS.....	14
DISCUSSION.....	24
CONCLUSION.....	31
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	33
LISTE DES FIGURES.....	38
LISTE DES TABLEAUX.....	39
TABLE DES MATIERES.....	40
ANNEXES.....	41

Annexe 1. Indications thérapeutiques selon le risque de récurrence d'après les nouvelles recommandations de l'INCA 2010.

RISQUE BAS	RISQUE INTERMÉDIAIRE	RISQUE ÉLEVÉ
Stades IA/T1a, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IA/T1a, grade 3 (type 1 histologique) Stade IB/T1b, grade 1 ou 2 (type 1 histologique)	Stade IB/T1b, grade 3 (type 1 histologique) Stade IA-B/T1 (type 2 histologique) Stade I/T1 présentant des embolies lymphatiques*

* Ajout aux recommandations de l'ESMO¹¹ ; IA/T1a : tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre ; IB/T1b : tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre.

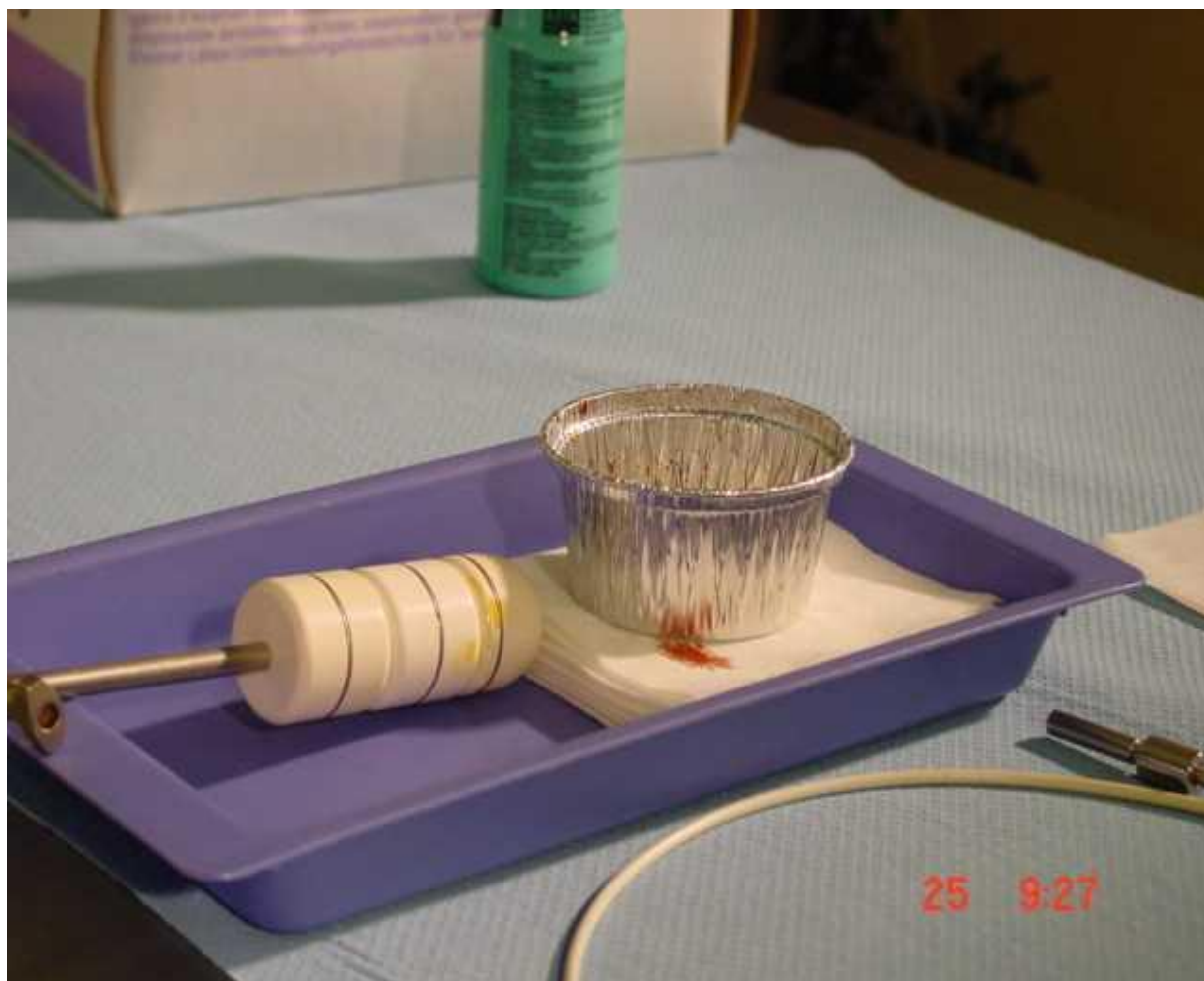
Annexe 2. Le *Common Terminology Criteria for Adverse Event* (CTCAE) : système de cotation en cinq niveaux de sévérité des toxicités et des complications précoces ou tardives.

Sévérité	Critères
Grade 1 (légère)	N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
Grade 2 (modérée)	Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite, le plus souvent, un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement
Grade 3 (sévère)	Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours
Grade 4 (très sévère)	Menace le pronostic vital Impose des mesures de réanimation
Grade 5 (décès)	Complication mortelle

Annexe 3. Photo de la salle de curiethérapie utilisée entre janvier 2002 et décembre 2007 à l'ICO Paul Papin.



Annexe 4. Photo de l'applicateur cylindrique utilisé pour délivrer la curiethérapie vaginale entre janvier 2002 et décembre 2007 à l'ICO Paul Papin.



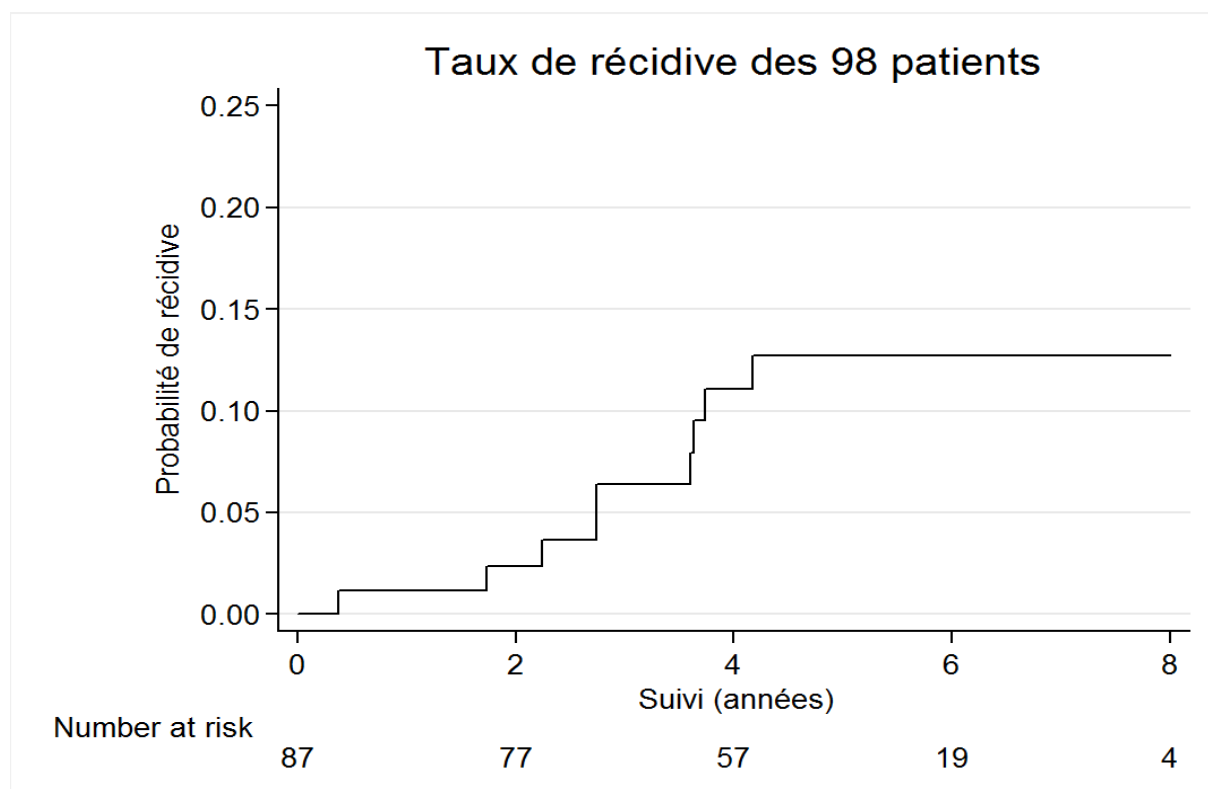
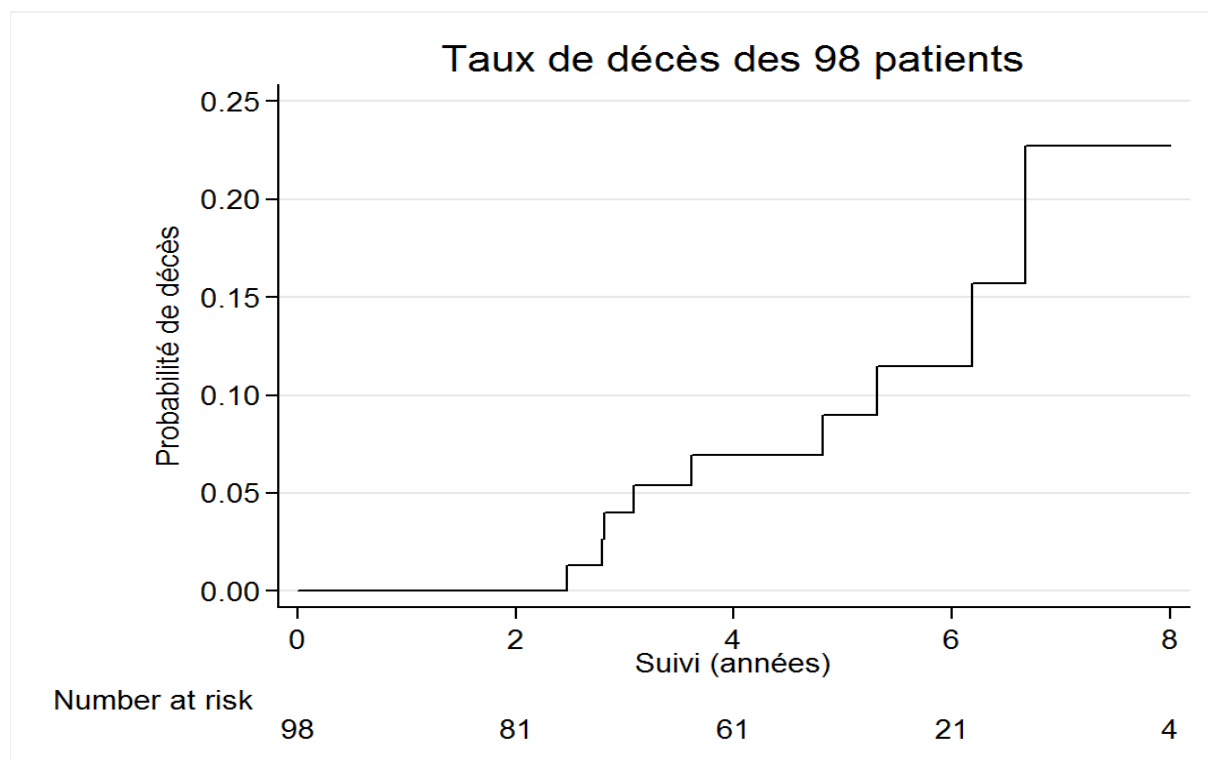
Annexe 5. Nouvelle classification FIGO 2009 et correspondance avec l'ancienne classification de 1989.

FIGO (2009)	TNM (2009)	Description	FIGO (1989)
Stades I ^a	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II ^a	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III ^a	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes ^b	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial ^b	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ^b	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lomboaortiques±ganglions pelviens	
Stades IV ^a	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

^a Grades 1, 2 ou 3.

^b Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

Annexe 6. Courbes illustrant le taux de décès et de récidives dans la population globale de 98 patientes



Annexe 7. Courbes illustrant le taux de décès et de récurrence dans le groupe 1 de grade 1 (n=63) et le groupe 2 de grade 2 (n=35).

