

EFFETS SECONDAIRES GYNECOLOGIQUES DES RADIOTHERAPIES PELVIENNES

Date : 23/11/2017

Contributeurs

Coordination

MONPETIT Erik (Radiothérapeute – Bretagne) – **FAIVRE Jean-Christophe** (Radiothérapeute - Grand Est)

Coordination méthodologique : Réseau ONCOLOR & Réseau ONCOBRETAGNE

BLOCK Véronique (Pharmacien- Grand Est) – **NIMUBONA Donavine** (Médecin coordonnateur RRC- Bretagne)

Membres du groupe de travail

À compléter

Partie pédiatrique :

Coordination: Charlotte Demoor-Goldschmidt (radiothérapeute, suivi à long terme, épidémiologie, CHU Angers & U Inserm 1018 Villejuif)
Groupe de travail: Claire Berger (oncopédiatre, suivi à long terme, CHU Saint-Etienne), Cyrus Chargari (radiothérapeute, curiethérapie, IGR Villejuif), Emilie Eyssartier (chirurgien pédiatrique CHU Angers), Stéphanie Rouleau (gynécologue & endocrinologue pédiatre, CHU Angers), Arlette Dezelus (gynécologue adulte, ICO Nantes), Baptiste Sauteray (gynécologue, sexologue, ICO Angers), Hélène Sudour (oncopédiatre, suivi à long terme, Centre Oscar Lambret Lille)

Soumission à relecture puis approbation comités suivi à long terme & radiothérapie pédiatrique (GFRP) de la SFCE 15/11/2017

Rellecteurs

Approbateurs (Participants aux ateliers des J2R du 14/12/2017)

Sommaire (à finaliser)

○ Contexte	p. 4
○ Epidémiologie	p. 5
○ Définition	p. 6
○ Effets anatomopathologiques	p. 7
○ Echelle de gradation des effets secondaires aigus	p. 8
○ Echelle de gradation des effets secondaires chroniques	p. 9
○ Conséquence des effets secondaires	p. 10
○ Objectifs	p. 11
○ Evaluation du risque	p. 12
○ Intrication de ces facteurs	p. 14
○ Classification	p. 15
○ Mesures préventives	p. 16
○ Mesures curatives	p. 17
○ Après la radiothérapie	p. 18
○ Curiethérapie	p. 19
○ Outils pour le RT	p. 20
○ PEC des vaginites et vulvites aiguës	p. 21
○ Dermites périnéales aiguës	p. 22
○ Vaginites, vulvites et dermites tardives	p. 24
○ Conséquences hormonales	
○ Insuffisance ovarienne précoce induite	
○ Lymphœdème des membres inférieurs	
○ Complications vaginales tardives	
○ Particularités pédiatriques	
○ Bibliographie	p. 25

VERSION DE TRAVAIL

CONTEXTE (1)

- **Effets indésirables parfois redoutés mais souvent méconnus des patientes**
 - **Sous-estimés**
 - Sous diagnostiqués : peu de publications, y compris sur effets de la curiethérapie. Rarement évoqué dans les recommandations.
 - Classification de la sévérité peu ou pas utilisées
 - Affecte une partie ou la totalité des organes gynécologiques
 - Association fréquente avec des effets secondaires précoces et/ou tardifs digestifs ou urinaires
 - Asymétrie de perception patient / professionnels de santé
 - **Sous-traités**
 - **Effets relatifs neutres des nouvelles techniques de traitement (IRMT, IGRT)**
 - Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI)
 - RadioThérapie Guidée par l'Image (RTGI)

CONTEXTE (2)

• Symptômes induits par les effets secondaires radio-induits

- Impact sur la qualité de vie du patient
- Impact possible sur le pronostic carcinologique : interruption / retard thérapeutique
→ notion de pertes de chance (survie) / compliance au traitement.

• Plans Cancer

- Place des soins oncologiques de support = pas un luxe mais une nécessité thérapeutique
- Quel que soit le stade de la maladie.

• Demande des patients et des professionnels de santé : meilleure prise en charge des symptômes.

CONTEXTE (3)

- **Les radiothérapies en cause :**

1. Radiothérapie externe :

- **pelviennes gynécologiques** : cancers du col utérin, de l'endomètre, cancers du vagin, cancers de la vulve
- **pelviennes non gynécologiques** : cancers digestifs (rectum, canal anal), cancers urologiques (vessie), sarcome

2. Curiethérapies : utéro vaginales ou vaginales/cancers utérins, vulve, vagin endo-cavitaires et/ou interstitielles, haut débit, bas débit ou pulsé

- **Epidémiologie**

1. complications vulvaires : **3 % nécroses**

2. complications vaginales :

- **80 % sténoses si radiothérapie et chirurgie**
- **57 % sténoses si curiethérapie et chirurgie**
- **17 % sténoses si chirurgie seule**

[SORS, 1990-95], [Gynécosphère, 2015], [INCa, 2016-2017], [Arogyn], [Fatton, 2003], [Arcagy]

DEFINITION (1)

- **CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, du National Cancer Institute terminologie descriptive utilisable pour déclarer les événements indésirables [Arcagy]**
- **Seule Classification reconnue internationalement**
- **D'une manière générale : 5 niveaux de gravité**

Grades	Effets
Grade 1	Effet bénin (inconfort temporaire, malaise, gêne)
Grade 2	Effet modéré (inconfort prolongé, lésion ou atteinte réversible, nécessité d'un traitement médical)
Grade 3	Effet sévère (conséquence retardée mais lourde pour le patient, lésion ou atteinte irréversible, handicap permanent, risque vital non engagé)
Grade 4	Effet grave menaçant la vie (conséquence mortelle à court terme pour le patient, risque vital engagé)
Grade 5	Décès

DEFINITION (2): classification du NCI CTC AE V4 selon les symptômes

Effet	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Sécheresse vaginale	Légère	Affectant la fonction sexuelle ; nécessitant une prise en charge			
Mucite vaginale	Erythème de la muqueuse ; symptômes minimes	Ulcérations dispersées ; symptômes modérés ou dyspareunie	Ulcérations confluentes ; saignement par traumatisme ; impossibilité de tolérer un examen génital, un acte sexuel ou la mise en place d'un tampon	Nécrose tissulaire ; saignement spontané important ; conséquences mettant en jeu le pronostic vital	
Sténose/ taille vaginale	Rétrécissement et/ou raccourcissement vaginal n'affectant pas la fonction	Rétrécissement et/ou raccourcissement vaginal affectant la fonction	Oblitération totale ; sténose complète ; pas de correction possible		
Vaginite (hors infection)	Légère, ne nécessitant pas de prise en charge	Modérée, nécessitant une prise en charge	Sévère, non soulagée par traitement ; ulcération, mais ne nécessitant d'intervention chirurgicale	Ulcération et nécessitant une intervention chirurgicale	
Stérilité		Fécondité réduite/ovulation	Stérile/anovulation		
Œdème : tronc/génital	Gonflement, peau d'orange ou anatomie modifiée à l'examen minutieux ; œdème prenant le godet	Anatomie modifiée, facilement visible ; effacement des plis de la peau et des sillons ; écart par rapport aux contours anatomiques normaux facilement visible	Lymphorrhée ; affectant les activités de la vie quotidienne ; important écart par rapport aux contours anatomiques normaux	Progression liée à une tumeur maligne (i.e. lymphangiosarcome invalidant)	Décès

ECHELLE DE GRADATION DES EFFETS SECONDAIRES AIGUS

- Effets cutanés pelviens et vulvaires externes
- Effets muqueux vulvaires et vaginaux

Grades	Effets secondaires <u>aigus</u>
Grade 0	Revêtements cutanés et muqueux sains , trophicité normale
Grade 1	Erythrose sans lésion cutanée, muqueuse sèche non inflammatoire
Grade 2	Epidermite sèche, muqueuse inflammatoire
Grade 3	Epidermite exsudative non infectée ou mucite majeure suintante non infectée
Grade 4	Epidermite surinfectée avec désépidermisation et/ou mucite surinfectée avec aspect en « cartes de géographie », Traitement antalgique majeur nécessaire
Grade 5	Nécrose, fistule nécessitant l'interruption du traitement, geste chirurgical et traitement médical majeur et mise en jeu possible du pronostic vital avec séquelles à distance

ECHELLE DE GRADATION DES EFFETS SECONDAIRES CHRONIQUES

- Effets cutanés pelviens et vulvaires externes
- Effets muqueux vulvaires et vaginaux

Grades	Effets secondaires <u>chroniques</u>
Grade 0	Pas de séquelle
Grade 1	Revêtement cutané légèrement coloré, tissu avec bonne souplesse, pilosité normale, fut vaginal de bonne qualité autorisant une sexualité normale
Grade 2	Fibrose cutanée avec élasticité diminuée, pilosité correcte, sténose vaginale mineure, sexualité correcte avec précautions et après éducation
Grade 3	Sclérose non atrophique avec pilosité en partie conservée, sténose vaginale mais pénétration difficile
Grade 4	Sclérose atrophique cutanée (peau lisse et cartonnée, glabre, fragile), sténose vaginale majeure, sexualité vaginale impossible
Grade 5	Fistule et/ou nécrose, avec dérivations/stomies définitives, traitement antalgique de support et trophique à vie

Effets secondaires précoces versus tardifs

Effets secondaires précoces (0 à 3 mois)	Effets secondaires tardifs (après 6 mois)
Touchent les tissus à renouvellement rapide	Touchent les tissus à renouvellement lent
Habituels et attendus : anticipation possible	Rares et exceptionnels
Généralement réversibles dans les semaines ou mois qui suivent la fin de l'irradiation	Sévérité imprévisible
Non corrélés à l'apparition de réactions tardives (sauf gravité majeure des effets précoces : consequential late effect)	Pas de continuum entre effets précoces et effets tardifs (sauf gravité majeure des effets précoces : consequential late effect)
Effet déterministe : fréquence et gravité proportionnelles à la dose totale, du volume et du fractionnement de la radiothérapie	Effet stochastique : fréquence et gravité non proportionnelles à la dose totale de radiothérapie OU Effet déterministe : fréquence et gravité proportionnelles à la dose totale, du volume et du fractionnement de la radiothérapie
	Diagnostic d'élimination : éliminer une récurrence tumorale (la coexistence d'une récurrence avec une complication est possible)

PHYSIOPATHOLOGIE : mécanismes lésionnels

• Inflammation radio-induite des tissus irradiés, elle dépend de :

- l'organisation fonctionnelle de l'organe irradié
 - organe en série : impact sur l'ensemble de l'organe
 - organe en parallèle : impact sur une partie de l'organe
 - en sachant qu'un organe est constitué de plusieurs types de tissu avec une organisation souvent différente (série + parallèle).
- la vitesse de renouvellement des tissus.

• Déterminants généraux de l'apparition des effets secondaires :

- volumes irradiés
- organes irradiés : radiosensibilité différente d'un organe à l'autre
- modalités d'irradiation : dose totale, fractionnement, étalement
- chimiothérapies et thérapies ciblées associées : type, intensité (cisplatine, carboplatine, paclitaxel)
- chirurgie tumorale et ganglionnaire préalable et son caractère plus ou moins étendu/complexe

- Etat général et comorbidités (état vasculaire, maladies du collagène (sclérodémie), inflammatoires chroniques, immunodépression (VIH, diabète))
- prédisposition génétique individuelle : rares syndromes d'hypersensibilité.

PHYSIOPATHOLOGIE : anatomopathologie

• Vulve :

- érythème diffus, réactions exsudatives, rare radionécrose aiguës (car frottements et atmosphère humide)
- radiodermite chronique rare : atrophie scléreuse, télangiectasies, absence de poils (différenciation du lichen)
- lésions ulcérées à surveiller car greffe de carcinome épidermoïde possible.

• Vagin :

- disparition importante des cellules épithéliales dans un premier temps, déficit persistant pendant 3 à 6 mois puis ré-épithélialisation : fibrose des couches sous-muqueuse et musculaire.
- disparition des glandes lubrifiantes, rétrécissements des petits vaisseaux : de la simple pâleur vaginale à l'atrophie et amincissement et dans les cas extrêmes, ulcérations/nécroses/fistules. Brides vaginales et sténose parfois totale du vagin.

• Utérus :

- Plages d'ulcération ou de nécrose finissant par se fibroser
- Au niveau du col, aspect variable, restitution ad integrum possible mais atrophie voire disparition complète du col chez les patientes âgées

- **Ovaires :** ménopause induite → effets secondaires importants de la ménopause chez la femme jeune. Plus l'âge de la patiente est avancée plus la sensibilité des ovaires aux rayons est accrue.

EVALUATION du RISQUE

- **Trophicité/élasticité/lubrification des tissus : âge, statut hormonal, traitement par chimiothérapie**
- **Chirurgie tumorale et ganglionnaire : rôle des cicatrices et œdèmes postopératoires**
- **Nécessité de Sondage Urinaire ou non, transit selon geste chirurgical**
- **Taille et localisation de la tumeur :**
 - Radiothérapie de la vulve : réactions vulvaires ± vaginales
 - Radiothérapie vaginale : vagin ± vulve (selon importance de l'atteinte vers le bas)
 - Radiothérapie du col de l'utérus : réactions vaginales selon importance T
 - Radiothérapie du corps de l'utérus : idem/vagin
- **Facteurs extra-médicaux :**
 - Hygiène, statut social et marital, autonomie du patient pour la toilette, sanitaires : évaluation ESSENTIELLE pour mesures adaptées (aides à domicile, soins infirmiers, soins de toilette..)
 - Au besoin HOSPITALISATION pour prise en charge optimale.

CONSEQUENCES et COMPLICATIONS

- **Interruption du traitement, voire refus de le reprendre et de le mener à terme : diminution de l'efficacité antinéoplasique de l'irradiation et du taux de guérison (1 jour de décalage = 1 % de taux de guérison en moins)**
- **Altération importante de la qualité de vie et du confort : action négative sur vie sociale et activités quotidiennes domestiques**
- **Nécessité de recours aux morphiniques**
- **Nécessité de recours aux professionnels de domicile et de soins**
- **Hospitalisation parfois nécessaire.**

OBJECTIFS :

les bonnes pratiques en soins oncologiques de support reposent sur un trépied

1) AVANT

- Informations du patient lors des consultations avec le médecin, le manipulateur voire l'infirmière coordinatrice et d'annonce
 - ➔ livrets patients SFRO – SFjRO – SNRO
- Mesures préventives associées en fonction du cancer irradié
- Respect des contraintes de dose aux organes à risque en radiothérapie. Les organes à risque impliqués dans les NVRI ne sont pas consensuels à ce jour, il n'y a donc pas de contraintes de doses spécifiques décrites.
 - ➔ Guide des procédures de radiothérapie externe RECORAD 2016

La meilleure façon de prendre en charge les effets secondaires est de ne pas les créer

2) PENDANT : consultation hebdomadaire obligatoire en cours de radiothérapie pour évaluation systématisée et prise en charge des effets secondaires

3) APRES : suivi à moyen et long terme permettant le contrôle a posteriori des traitements délivrés ; annuel pendant 5 ans (obligation réglementaire)

MESURES PREVENTIVES

- **Information de la patiente et du couple sur les effets secondaires gynécologiques / sexuelles et possibilités de prise en charge onco-sexologique**
- **Conseils d'habillement:** éviter les matières qui favorisent la macération et l'humidité (sous vêtements en coton ou tissus « respirants »)
- **Conseils d'hygiène intimes :** soins d'hygiène intime habituels, pas d'hygiène excessive, d'antiseptique ni de douche vaginale
- **Activités sportives autorisés :** pas de limitation particulière avant la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine où il est conseillé d'éviter les sports avec appui sur le pelvis (vélo, équitation...)
- **Conseils diététique :** régime alimentaire habituel, adaptation des règles hygiéno-diététiques en cas de troubles digestifs en cours d'irradiation (nausées, vomissements, diarrhées...)
- **Sexualité :** habituelle jusqu'à dyspareunie en utilisant un lubrifiant si besoin. Pas de radioactivité de la patiente et pas de risque pour le partenaire

VERSION DE TRAVAIL

MESURES CURATIVES EN COURS DE RADIOTHERAPIE

- Quelles crèmes, quels gels, autres ?? (différencier peau et muqueuses ??)
- Pansements ?? Cf service de grands brûlés en attente de retour
- Ovules ??
- Quels antalgiques ?(anti-inflammatoires ??)

APRES LA RADIOTHERAPIE

- **Quels produits de toilette intime ?** Les mêmes qu'en prévention
- **Sexualité ?** Aller au rythme de la patiente et du couple en donnant à la primauté à la patiente. Inciter le/la partenaire à venir en consultation.
- **Mesures pour éviter la sténose vaginale ?** Reprise d'une activité sexuelle avec son/sa partenaire et/ou à l'aide de dilateur vaginaux ou sextoys
- **Mesures pour éviter le lymphoedème ?** Aucune en dehors de l'antisepsie en cas de blessure
- **Mesures pour éviter la ménopause radio-induite ?**

PRISE EN CHARGE DES VAGINITES ET VULVITES AIGUËS

- **Eosine aqueuse 2 % unidose** : 1 application par jour avec compresses stériles 10 x 10 cm : 2 par jour
- **Vaseline pommade** : 1 tube de 100 g : 1 à 2 application(s) par jour, notamment mettre une noisette de crème au niveau du méat urinaire avant d'uriner pour limiter les douleurs.
- **Bains de siège mais pas de douche ou antiseptie vaginale**
 - au bicarbonate de sodium 14 ‰ : 1 cuillère à soupe par litre d'eau 3 fois par jour
 - OU au permanganate de potassium : 1 sachet de 0,5 g par litre d'eau 3 fois par jour
 - location d'un bidet amovible sur toilette WC pour la réalisation des bains de siège
- **Anesthésique locaux** : XYLOCAINE VISQUEUSE 2%[®] Lidocaïne gel : 1 application 3 fois par jour au niveau du périnée pour anesthésier localement la zone douloureuse 1 à 2 tubes de 100 g / semaine
- **Probiotiques** :
 - GYNOPHILUS LP[®] comprimé vaginal : un comprimé tous les 4 jours le soir au coucher à humidifier avec un peu d'eau pour en faciliter l'introduction au fond du vagin.
 - Ce sont des probiotiques (Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein) présents naturellement dans le vagin associés à des prébiotiques pour régénérer la flore vaginale naturelle. Il ne faut pas réaliser de désinfection ou de douche vaginale.
 - Des rapports sexuels sont possibles 8 heures après l'administration du comprimé.
- **Coussin bouée de positionnement CareWave XL (LPPR 1254895 : 1 unité)**. Le coussin bouée en position assise, mis vers l'avant, libère la zone périnéale ; mis vers l'arrière, limite les points de pression au niveau du coccyx.
- **Antalgiques** : un traitement de fond est le plus souvent indispensable par opioïdes associé à des interdoses ou des fentanyl d'action rapide avant la miction et/ou la défécation

PRISE EN CHARGE DES DERMITES PERINEALES AIGUËS

- **Cf. Référentiel AFSOS : « Effets secondaires cutanés radio-induits »**
- **Quelques spécificités :**
 - Régions avec de multiples plis : inguinaux, interfessier, sous fessier, vulvaires...
 - Risque de macération +++
 - Zone de frottement +++
 - Zone richement innervée +++
- **Prise en charge :**
 - Identiques aux dermites du reste du corps
 - Nécessité de moyen de contention adapté : filet de maintien des pansements SURGIFIX (modèle slip filet, 1 par jour)

Place des dermocorticoïdes : attente retour des dermatologues

VAGINITE, VULVITE, DERMITE PERINEALE TARDIVES

- **Clinique**
 - Sténose, sécheresse, ulcération, saignements vaginaux
 - Radiodermite chronique et cancers secondaires
- **Prise en charge ??**

CONSEQUENCES HORMONALES (1)

Risques d'insuffisance ovarienne après radiothérapie : ménopause radio-induite

- La radiothérapie augmente l'atrésie des follicules primordiaux
- Facteurs modulant la toxicité :
 - Âge (Cf.tableau) [Wallace, 2005]
 - Dose reçue par les ovaires (Cf.tableau) [Wallace, 2005] (risque significatif à partir de 4 Gy reçu cf sudour at al. IJROBP 2010; D.M.Green JCO 2009)
 - Traitements associés ou non (chimiothérapie – alkylant principalement)
 - Irradiation cérébrale (perturbation éventuelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire)
 - Mesures de protection de la fonction ovarienne (transposition)

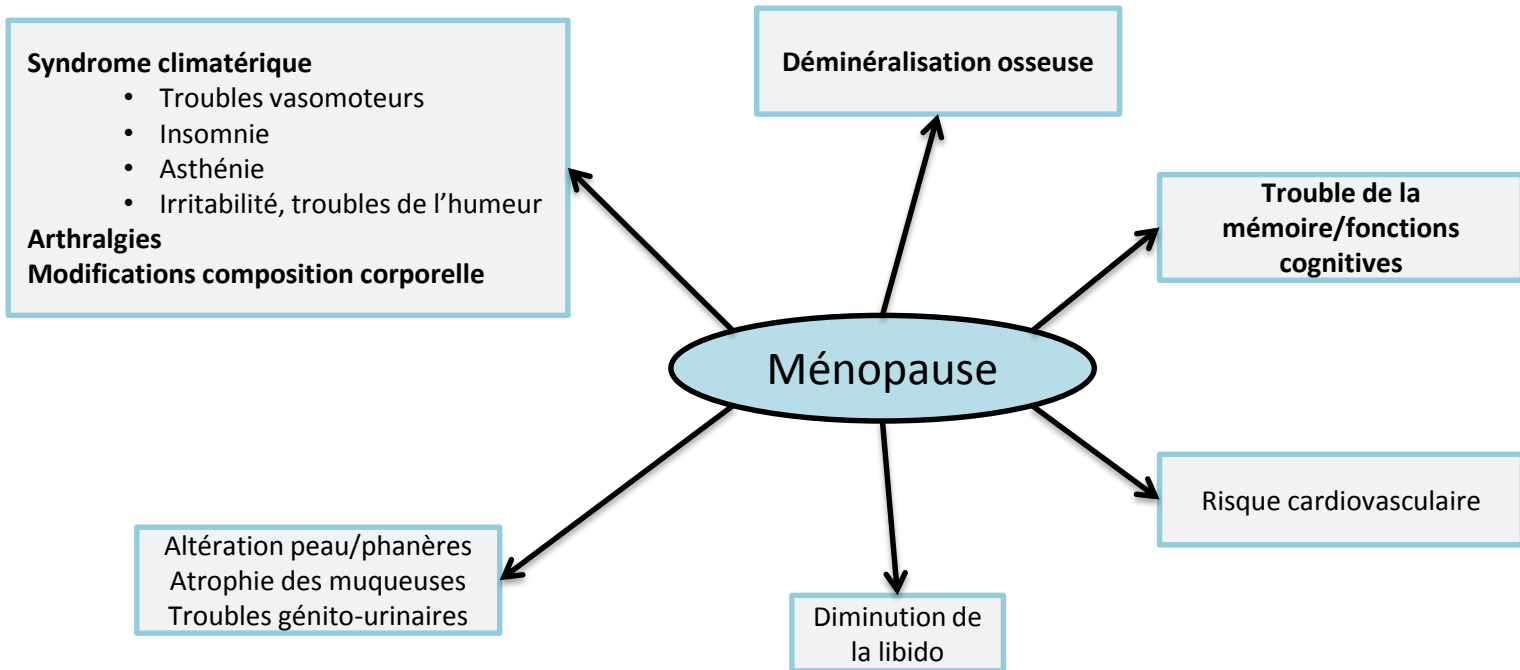
Âge	Dose entraînant une IOP certaine	Dose entraînant un risque d'IOP de 50 %
Naissance	20,2 Gy	19 Gy
5 ans	19,5 Gy	18 Gy
10 ans	18,5 Gy	17 Gy
15 ans	17,5 Gy	16 Gy
20 ans	16,5 Gy	15 Gy
25 ans	15,5 Gy	13,5 Gy
30 ans	14 Gy	12 Gy
35 ans	13 Gy	10,5 Gy
40 ans	11,5 Gy	8 Gy
45 ans	9,5 Gy	5 Gy

CONSEQUENCES HORMONALES (2)

• Produits

- Traitements locaux des troubles trophiques vulvovaginaux : dérivés œstrogéniques (estradiol, estriol et promestriène).
 - AMM dans les vulvovaginites atrophiques par carence œstrogénique
 - Contre-indiqués en cas de cancer du sein ou de l'endomètre, d'hyperplasie de l'endomètre non traitée ou d'accident thromboembolique veineux ou artériel
- Traitements disponibles sans ordonnances
 - Homéopathie : ACTHEANE[®], L 25[®], LACHESIS COMPLEXE N°122[®]
 - Oligoéléments : OLIGOSOL ZINC CUIVRE[®]
 - Traitement d'appoint : acide aminé (ABUFENE[®]) , phytothérapie (CIMIPAX[®])
 - Compléments alimentaires : spécifique ménopause
 - Gels et liquides lubrifiants à base d'eau

CONSEQUENCES HORMONALES D'UNE MENOPAUSE RADIO-INDUITE(2)



CONSEQUENCES HORMONALES D'UNE MENOPAUSE RADIO-INDUITE (3)

• Déminéralisation osseuse

- Diminution de la densité minérale osseuse s'observe dès 6 mois après la privation hormonale [Bedaiwy, 2006]
- Potentiellement responsable d'une augmentation du risque cumulé de fracture sur la vie lorsque la ménopause s'installe précocement
- Risque d'ostéoporose après annexectomie bilatérale :
 - Perte de la densité minérale osseuse plus importante chez les femmes avec annexectomie bilatérale avant 50 ans et sans THS que chez des femmes sans privation œstrogénique avant 50 ans
 - Risque d'ostéopénie : 47 % vs 16 % ($p=0,03$) [Challberg, 2011]

• Troubles des fonctions cognitives [Ryan, 2014]

- Altération de la fluence verbale (OR 1,56, 95 % CI 1,12-1,87, $p=0,004$)
- Altération de la mémoire visuelle (OR 1,39, 95 % CI 1,09-1,77, $p=0,007$)
- Risque accru de 30 % de déclin de la vitesse psychomotrice et de la fonction cognitive globale sur 7 ans.

CONSEQUENCES HORMONALES D'UNE MENOPAUSE RADIO-INDUITE (4)

• Risque cardiovasculaire

- Modification du profil lipidique (augmentation des triglycérides et baisse du HDL cholestérol) [Knauff, 2008]
- Augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires en cas d'antécédent d'ovariectomie avant l'âge de 45 ans (HR=1,67 (1,16-2,40), p=0,006) [Rocca, 2006]
- Si ménopause chirurgicale avant l'âge de 50 ans : augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes n'ayant pas reçu d'œstrogénothérapie jusqu'à l'âge de 45 ans, en comparaison aux femmes ayant reçu un THM (HR=1,84(1,27-2,68), p=0,001) [Lobo, 2007]

• Mortalité globale [Mondul, 2005]

- Augmentation de la mortalité liée à l'âge de la ménopause
- Etude de cohorte (68 154 femmes non utilisatrices de THM et non fumeuses, comparaison des femmes ménopausées entre 40 et 44 ans au groupe des femmes ménopausées entre 50 et 54 ans)
 - Mortalité toutes causes (RR=1,04 (1,00-1,08))
 - Mortalité cardiovasculaire (RR=1,09 (1,00-1,18))
 - Mortalité par pathologies respiratoires (RR=1,19 (1,02-1,39))

VERSION DE TRAVAIL

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE RADIO-INDUITE (1)

- **Traitement hormonal substitutif**

- **Modalités**

- Persistance d'une activité endométriale après radiothérapie pelvienne [Habshaw, 1992]
- Utilisation d'un schéma comportant une combinaison d'œstrogène et de progestérone
- Prise en compte des antécédents personnels et familiaux à la recherche de contre-indications

- **Complications**

- Risque de second cancer : pas d'augmentation du risque de second cancer (ESHRE Guidelines on management of women with premature ovarian insufficiency 2015)

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE PRECOCE RADIO-INDUITE (2)

- **Traitements non hormonaux**
 - Syndrome climatérique
 - Clonidine
 - Antidépresseurs IRSS (fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline) ou IRSNA (venlafaxine)
 - Anti-épileptiques (gabapentine)
 - Dyspareunie
- **Traitements non médicamenteux**
 - Electro-acupuncture
 - Hypnose
 - Mesure hygiéno diététiques : activité physique, alimentation
 - Si ménopause chirurgicale avant l'âge de 50 ans : augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes n'ayant pas reçu d'œstrogénothérapie jusqu'à l'âge de 45 ans, en comparaison aux femmes ayant reçu un THM (HR=1,84(1,27-2,68), p=0,001) [Lobo, 2007]
 - Perte de la densité minérale osseuse plus importante chez les femmes avec annexectomie bilatérale avant 50 ans et sans THS que chez des femmes sans privation œstrogénique avant 50 ans
 - Risque d'ostéopénie : 47 % vs 16 % (p=0,03) [Challberg, 2011]

LYMPHŒDEME DES MEMBRES INFÉRIEURS (1)

- **L'incidence du lymphœdème est significativement augmentée par la radiothérapie pelvienne postopératoire** [Tanaka, 2007]
- **La radiothérapie adjuvante est significativement associée au développement de lymphœdème des membres inférieurs, chez des femmes qui ont subi une chirurgie radicale avec une lymphadénectomie pour stade I au stade IIA d'un cancer du col de l'utérus** [Kim, 2012]
- **Après cancer de l'endomètre et cancer du col, le risque de lymphœdème concerne 1 femme sur 8, en fonction des facteurs de risques :** [Beesley, 2015], [Mendivil, 2016], [Hareyama, 2015]
 - Nombre de ganglions lymphatiques enlevés (risque élevé >15 lymphonœuds)
 - Radiothérapie adjuvante
 - Association chimiothérapie et radiothérapie adjuvante
 - Obésité
 - Épisode d'érysipèle

LYMPHŒDEME DES MEMBRES INFÉRIEURS (2)

• Prévention

- Informations et explication avant le traitement : éducation thérapeutique +++
- Conseils hygiéno-diététiques :
- En cas d'effraction cutanée au niveau du membre supérieur, laver à l'eau et au savon ou désinfecter systématiquement
- Pas d'interdiction empirique concernant les activités (bains, soleil, avion...) ni les sports (danse, yoga, course à pieds....)
- La pratique d'une activité physique est conseillée
- Soins de peau : hydratation et massage des cicatrices et des zones irradiées
- Pas d'indication au drainage lymphatique manuel (DLM) en prévention
- Le DLM avant et pendant la radiothérapie est possible en cas d'œdème post opératoire

• Traitement

- Le DLM doit être associé au port d'une compression (bas de compression, panty...)
- La prise en charge du lymphœdème doit être précoce pour éviter les complications
- Cf. Référentiel AFSOS : prise en charge du lymphœdème secondaire au cancer du sein.

COMPLICATIONS VAGINALES TARDIVES (1)

- **Principales toxicités** [Kirchheiner, 2014]

- Peu de toxicités sévères mais probabilité importante de toxicités faibles à modérées :
 - ≥ grade 1 : 89 %
 - ≥ grade 2 : 29 %
 - grades 3 & 4 : 2 %
- Toxicité à 2 ans (selon la classification CTAEC) :

TOXICITE	Grade 1	Grade 2
Sténose vaginale	75 %	22 % (grade 3 : 1 %)
Sécheresse vaginale	62 %	8 %
Ulcération vaginale	37 %	6 %
Saignement	31 %	11 %

- Difficultés d'évaluation des toxicités vaginales :
 - Ressenti subjectif des patientes
 - Evaluation subjective par le radiothérapeute (absence de questionnaire patient)
 - Classification CTAEC sans distinction entre les patientes sexuellement actives ou non.

COMPLICATIONS VAGINALES TARDIVES (2)

- **Corrélations entre dose et toxicités** [Kirchheiner, 2014]
 - Risque de sténose vaginale corrélé à la dose reçue au point recto-vaginale ICRU (en RTE et dose totale reçue en RTE + curiethérapie)
 - **Point recto-vaginal** : intersection entre la ligne horizontale passant par la source vaginale (ovoïdes ou anneau) et la ligne perpendiculaire au plan du patient, en passant 5 mm en arrière du mur vaginal postérieur.
 - Reflet de la dose reçue à la partie supérieure du vagin
- **Problématique de rapport de la dose au niveau vaginal**
 - Absence de contrainte de dose définie pour le vagin
 - Difficultés de rapporter la dose au niveau vaginal
 - Difficultés de contourage du vagin (finesse de la muqueuse)
 - Tolérance de dose variable entre tiers supérieur, moyen et inférieur du vagin
 - Présence de nombreux facteurs confondants :
 - Longueur vaginale
 - Circonférence du vagin
 - Volume irradié
 - Dose moyenne
 - Age, statut ménopausique, prise de THS
 - Utilisation du dilataleur ou non et sexualité avant diagnostic

COMPLICATIONS VAGINALES TARDIVES (3)

- **Amélioration de la prise en charge des toxicités vaginales**

- Optimisation du contourage
 - Curiethérapie couplée à l'IRM [Sturdza, 2016]
- Optimisation de la dosimétrie
 - Optimisation de la distribution de dose [Mohamed, 2016]
 - Mesure de la dose reçue au point recto vaginal défini par l'ICRU [Kirchheiner, 2014]
 - Utilisation du bord postéro-inférieur de la symphyse pubienne avec définition de points [Westerveld, 2016]
 - Etablir une cartographie vaginale [Berger, ??]

- **Conclusion**

- Toxicité vaginale tardive corrélée à la dose
- Difficultés à modéliser la dose reçue au vagin, absence de contrainte de dose clairement définie

Fiche sur dilatation vaginale (à traduire par Dora)

DOSIMETRIE(3)

VAGIN

- l'adjonction d'une radiothérapie externe à une curiethérapie vaginale augmente le taux d'incidence de complications sévères postradiques de 0 à 4 % après une curiethérapie adjuvante seule à 2 à 8 % après adjonction d'une radiothérapie pelvienne externe (touboul et al. 2001)
-
- La dose totale responsable de 5 % des complications à 5 ans, est évaluée à 90 Gy si le critère retenu est l'ulcération et à plus de 100 Gy si le critère est la fistulisation par Rubin et al 1986
-
- La dose totale tolérable serait plus élevée au niveau de la partie supérieure du vagin
- qu'au niveau du vagin distal
- Hintz et al 1980 : la tolérance est de 140 Gy en association radiothérapie externe et curiethérapie au niveau de la muqueuse du vagin supérieur, de 98 Gy au niveau du vagin distal ; pour cet auteur, la dose-seuil pour provoquer une fistule rectovaginale serait de 80 Gy, alors qu'il faudrait 150 Gy pour aboutir à la constitution d'une fistule vésicovaginale.
- Perez 1988 : Dans une série de 141 patientes traitées par radiothérapie exclusive pour carcinome du vagin, 5 fistules (4 %) pour une dose d'irradiation de 80 à 120 Gy.

VERSION DE TRAVAIL

PARTICULARITES DE LA PRISE EN CHARGE (en aigu, à moyen et long terme) MULTIDISCIPLINAIRE EN CAS DE RADIOTHERAPIE DANS L'ENFANCE (1)

GENERALITES

- Toxicité aigüe : soins locaux – identiques à l'adulte – pas de particularité
- Sensibilisation des parents et des professionnels pour réaliser un suivi régulier
- Réinformation des patientes devenant adultes – nécessité d'un suivi régulier et précoce par un obstétricien en cas d'irradiation pelvienne et grossesse (sans oublier la surveillance cardiaque en cas d'antécédent de traitement par anthracyclines)

Avis à demander en aigu, à moyen et long terme

Que ce soient sur des points aussi variés que le développement pubertaire, des saignements menstruels abondants et anémie, sexualité, contraception, fonction ovarienne, fertilité et traitement hormonal substitutif, suivi pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et des seins)

- Consultation auprès d'endocrinologue pédiatre avec orientation gynécologique voire gynécologue pédiatre, puis relai au près des confrères adultes, intérêt d'une consultation commune de transition
- Consultation auprès d'endocrinologue pédiatre en cas d'insuffisance ovarienne, absence de développement pubertaire
- Evoquer la sexualité en consultation de suivi oncologique (selon âge ou si arrêt de suivi oncologique pendant la période pubertaire, l'évoquer au près de parents pour proposer une consultation gynécologique plus tard)
- Préservation de la fertilité : transposition ovarienne à discuter - domaine en évolution rapide - avis auprès des médecins de PMA nécessaires pour pouvoir explorer et discuter l'ensemble des techniques et alternatives possibles (avant le traitement, mais également à distance)

En comparaison avec les taux de gonadotrophine, le dosage de l'hormone anti-mullérienne est l'outil de dépistage optimal pour évaluer la réserve folliculaire [Lundsford 2014]

En cas d'AMP, la dose reçue par l'utérus doit être prise en compte (très peu de grossesses rapportées avec des doses ≥ 40 Gy)

- Vaccin HPV et Dépistage du cancer du col de l'utérus recommandés, comme dans la population générale
- Suivi par un groupe incluant : gynécologue, radiothérapeute, curiethérapeute, sexologue, psychologue, sage-femme pour envisager des soins à moyen/long terme avec des dilatateurs (non recommandé chez des professionnels non expérimentés chez une jeune fille prépubère ou vierge)

PARTICULARITES DE LA PRISE EN CHARGE (en aigu, à moyen et long terme) MULTIDISCIPLINAIRE EN CAS DE RADIOTHERAPIE DANS L'ENFANCE (2)

• SEQUELLES VAGINALES

- Sténose, synéchie, trouble des menstruations, dyspareunie
- Très peu de données – dose de 30-40 Gy rapportée – seuil diminué en fonction de certaines associations chimiothérapeutiques (dactinomycine par exemple)
- Sécheresse vaginale : même soins que chez l'adulte, pas de spécificité
- Examens gynécologiques réguliers en cas d'irradiation à forte dose (>30-40 Gy) ou après curiethérapie gynécologique (sous anesthésie générale chez les jeunes enfants) pour lever précocement d'éventuelles synéchies et procéder à des dilatations le cas échéant, par équipe entraînée
- Sténose vaginale : mitomycine C en application locale [Betalli, 2008] 1 seul cas !
- Sténose à long terme : recours à des dilatations / Option chirurgicale et reconstruction peuvent être discutées

PARTICULARITES DE LA PRISE EN CHARGE (en aigu, à moyen et long terme) MULTIDISCIPLINAIRE EN CAS DE RADIOTHERAPIE DANS L'ENFANCE (3)

• SEQUELLES UTERINES

- La radiothérapie de l'utérus peut altérer la fonction utérine, entraînant une réduction du volume utérin, une diminution de l'élasticité du myomètre et des lésions vasculaires utérines [D.M. Green 2009 JCO; H.Sudour 2010 JCO; Watanabe, 2012; Sudour 2010; thèse Dugas]
- Bien que les données sur les doses seuils pour le dysfonctionnement utérin soient limitées, des études antérieures ont rapporté une diminution de la longueur de l'utérus, une diminution de l'épaisseur de l'endomètre en réponse à l'œstradiol et une absence de flux artériel utérin détectable par échographie Doppler chez les patients traités avec 14-30 Gy l'utérus [Larsen 2004]. Le risque de dysfonction utérine augmente avec la dose reçue, le volume utérin irradié, un jeune âge (en particulier avant la puberté)
- Risque d'hypotrophie fœtale (dès 5 Gy reçus sur l'utérus), rupture utérine (principalement lors de la mise en travail), prématurité, fausse couche [DM Green JCO] – grossesse à risque - justifiant un suivi précoce avec un obstétricien – accouchement recommandé dans une maternité de niveau 3 (avec une réanimation pédiatrique) – discuter césarienne (cf référentiel national AMP)
- Traitement multimodal à discuter pour être le plus conservateur et le moins pourvoyeur d'effets secondaires
- Pas de traitement de référence – plusieurs petites études – pas de preuve concrète irréfutable que l'amélioration des paramètres utérins améliorent le devenir des grossesses [WT Teh 2014]
 - Hormones stéroïdes à forte dose peut jouer un rôle dans la restauration du volume utérin satisfaisant, de l'épaisseur de l'endomètre et de la vascularisation utérine chez les femmes qui ont été exposées à des doses plus faibles de rayonnement utérin (<25 Gy) à l'âge postpubertaire. Utilisé chez des femmes qui avaient été exposées à des doses plus grandes (> 25 Gy) et à un plus jeune âge : résultats décevants
 - Pentoxyfilline + tocophérol (vitamine E) : plusieurs petits essais publiés, quelques cas cliniques : amélioration des paramètres utérins

VERSION DE TRAVAIL

ANNEXES

- Listing oestrogènes à visée systémique
- Listing progestatifs
- Associations oestroprogestatives fixes
- Traitement locaux des troubles trophiques vulvovaginaux
- Traitements disponibles sans ordonnance
 - Homéopathie
 - Oligoéléments
 - Acide aminé
 - Phytothérapie
 - Compléments alimentaires : ménopause
 - Gynécologie : lubrifiants

Références bibliographiques

article de B Fatton, de 2003, conséquences gynécologiques de la RT pelvienne(correspondance en pelvi-périnéologie, n°4, vol,III

Bedaiwy M, et al., Fertil Steril, 2006; 86: 220–22)

Challberg, 2011

Knauff E, et al., Menopause 2008; 15: 919–23)

Rocca WA, et al., Lancet Oncol 2006; 7: 821–28

Lobo R. Menopause 2007; 14: 562–66

Mondul AM, et al., Am J Epidemiol 2005

Références bibliographiques

- T. Tanaka, N. Ohki, A. Kojima, et al., Radiotherapy negates the effect of retroperitoneal nonclosure for prevention of lymphedema of the legs following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies: an analysis from a questionnaire survey, *Int. J. Gynecol. Cancer* 17 (2007) 460 -464
- J.H. Kim, J.H. Choi, E.Y. Ki, et al., Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 22 (2012) 686-69
- [Beesley VL](#)¹, [Rowlands IJ](#)², [Hayes SC](#)³ PMID: 25448454
- [Mendivil AA](#)¹, [Rettenmaier MA](#)¹, [Abaid LN](#) PMID: 27566023
- [Hareyama H](#)¹, [Hada K](#), [Goto K](#), PMID: 25723779
- [Kirchheiner K](#)¹, [Nout RA](#)², [Tanderup K](#)³ PMID: 24725693
- [Sturdza A](#)¹, [Pötter R](#)², [Fokdal LU](#)³, PMID: 27134181
- [Mohamed S](#)¹, [Lindegaard JC](#)², [de Leeuw AA](#)³ PMID: 27267048
- [Westerveld H](#)¹, [de Leeuw A](#)², [Kirchheiner K](#)³, PMID: 27237058

Références bibliographiques

2015 Levy et al.
Watanabe et al 2012)
Fernandez-Pineda et al. 2011
betalli et al. 2008

-[Obstet Gynecol Surv](#). 2007 Dec;62(12):803-11.

Impact of oncostatic treatments for childhood malignancies (radiotherapy and chemotherapy) on uterine competence to pregnancy.

[Revelli A¹](#), [Rovei V](#), [Racca C](#), [Gianetti A](#), [Massobrio M](#).

Wallace H, Int J Radiat Oncol Biophys 2005