

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	: Acide DesoxyriboNucléique
<b>CA</b>	: Carcinoma Antigen
<b>CBCT</b>	: Cone beam Computer Tomography
<b>CCCMA</b>	: Chemotherapy Cervical Cancer Méta-analyse
<b>CHL</b>	: Colpohystérectomie et lymphadénectomie
<b>CICD</b>	: Centre International de Cancérologie de Dakar
<b>CIN</b>	: Cervical Intraépithélial Neoplasia
<b>CT</b>	: Computer Tomography
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CTLA-4</b>	: Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4
<b>CTV</b>	: Clinical Target Volume
<b>CTVg</b>	: Clinical Target Volume ganglionnaire
<b>CTVt</b>	: Clinical Target Volume tumoral
<b>DTT</b>	: Durée Totale du Traitement
<b>EBV</b>	: Ebstein Barr Virus
<b>EGFR</b>	: Epidermal grown factor Receptor
<b>EQD2</b>	: Dose équivalente à celle délivrée par fraction de 2 Gy
<b>FCU</b>	: Frottis Cervico Utérin
<b>FDG</b>	: Fluorodeoxyglucose
<b>FIGO</b>	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>GTV</b>	: Gross Tumor Volume
<b>HDR</b>	: High Dose Rate
<b>HER2</b>	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
<b>HLA</b>	: Human Leucocyte Antigen
<b>HPV</b>	: Human Papilloma Virus
<b>HR</b>	: High Risque

<b>IC</b>	: Indice de couverture
<b>ICRU</b>	: International Commission Radiation Units and Measurements
<b>IGRT</b>	: Imaged Guided Radiotherapy
<b>IH</b>	: Indice d'Homogénéité
<b>IMRT</b>	: Intensity Modulated Radiotherapy
<b>IR</b>	: Intermediate Risk
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IST</b>	: Infection Sexuellement Transmissible
<b>KV</b>	: Kilovolt
<b>LDR</b>	: Low Dose Rate
<b>Mev</b>	: Méga Electronvolt
<b>MLC</b>	: Multi lame Collimator
<b>MV</b>	: Méga volt
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	: Otorhinolaryngologie
<b>PD-1</b>	: Progammed death-1
<b>PS</b>	: Performance Statut
<b>PTV</b>	: Planing Target Volume
<b>RC2D</b>	: Radiothérapie Conventiennelle Bidimensionnelle
<b>RC3D</b>	: Radiothérapie Conformationnelle Tridimensionnelle
<b>RCC</b>	: Radiochimiothérapie Concomitante
<b>RCP</b>	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>RTE</b>	: Radiothérapie Externe
<b>RX</b>	: Radiographie
<b>SB</b>	: Séquentiel Boost
<b>SCC</b>	: Squamous Celle Carcinoma
<b>SIB</b>	: Simultaneous Integrated Boost
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences

**TDM** : Tomodensitométrie  
**TEP** : Tomographie par Emission de Positron  
**TPS** : Treatment Planification System  
**VEGF** : Vascular Epiderma Grown Factor  
**VI** : Volume irradié  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
**VMAT** : Volumetric Modulated Arc Therapy  
**VT** : Volume traité

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Classification FIGO 2009 et 2018 des carcinomes invasifs du col de l'utérus.....	22
<b>Tableau II :</b> Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction du stade.....	24
<b>Tableau III :</b> Limites de contourage des volumes cibles.....	54
<b>Tableau IV :</b> Répartition des malades selon le Performance statut de l'OMS ..	58
<b>Tableau V :</b> Répartition de la durée d'évolution des signes cliniques.....	58
<b>Tableau VI :</b> Répartition des patientes selon le bilan d'extension .....	61
<b>Tableau VII :</b> Répartition des patientes en fonction du taux d'hémoglobine. ..	61
<b>Tableau VIII :</b> Répartition des patientes selon le taux de la créatininémie .....	62
<b>Tableau IX :</b> Répartition des patientes selon la sérologie au VIH .....	62
<b>Tableau X :</b> Répartition des patientes en fonction de la stratégie thérapeutique .....	64
<b>Tableau XI :</b> Répartition des patientes en fonction de l'indication de la radiothérapie.....	65
<b>Tableau XII :</b> Répartition des doses aux niveaux des PTV.....	66
<b>Tableau XIII :</b> Description des indices de conformation .....	67
<b>Tableau XIV :</b> Résultats dosimétriques des volumes cibles et des organes à risques .....	69
<b>Tableau XV :</b> Représentation de la tolérance des patientes selon le type de toxicité.....	72

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Coupe sagittale du Pelvis de la femme.....	7
<b>Figure 2</b> : Anatomie lymphatique pelvienne.....	10
<b>Figure 3</b> : Lésion tumorale maligne du col utérin.....	11
<b>Figure 4</b> : Histoire naturelle des carcinomes invasifs du col de l'utérus.....	12
<b>Figure 5</b> : Schématisation de l'action des rayonnements ionisants sur l'ADN .	14
<b>Figure 6</b> : IRM pelvienne cancer du col utérin stade IIB.....	19
<b>Figure 7</b> : Image d'une TEP-CT dans le bilan d'extension d'un cancer du col utérin .....	20
<b>Figure 8</b> : Accélérateur linéaire.....	25
<b>Figure 9</b> : Illustration schématique du principe des volumes en radiothérapie .	27
<b>Figure 10</b> : Limites antérieures des faisceaux en radiothérapie conventionnelle .....	31
<b>Figure 11</b> : Distribution de dose pour une VMAT pelvienne à la dose de 48 Gy avec complément de dose jusqu'à 60 Gy sur la tumeur (CICD 2019). .....	35
<b>Figure 12</b> : Représentation graphique d'un histogramme dose volume .....	36
<b>Figure 13</b> : Dosimétrie d'une curiethérapie utérovaginale (coupe sagittale).....	39
<b>Figure 14</b> : Répartition des patientes par tranche d'âge de 10 ans .....	57
<b>Figure 15</b> : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale .....	59
<b>Figure 16</b> : Répartition des patientes en fonction du type histologique.....	60
<b>Figure 17</b> : Répartition des patientes en fonction du stade de la maladie.....	63
<b>Figure 18</b> : Histogramme dose volume chez une patiente .....	66
<b>Figure 19</b> : Courbes isodoses chez une patiente .....	67
<b>Figure 20</b> : Répartition des complications en fonction du grade de toxicité .....	70
<b>Figure 21</b> : Répartition des différentes complications. ....	71
<b>Figure 22</b> : Réponse précoce du traitement.....	72

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RADIOTHERAPIE DES CARCINOMES INVASIFS DU COL UTERIN</b> .....	<b>4</b>
<b>I. RAPPELS</b> .....	<b>5</b>
I.1. Epidémiologie.....	5
I.1.1. Incidence et mortalité .....	5
I.1.2. Facteurs de risques .....	5
I.1.3. Prévention.....	6
I.2. Anatomiques .....	7
I.2.1. Siège .....	7
I.2.2. Rapports.....	8
I.2.3. Vascularisation et innervation .....	8
I.3. Anatomopathologiques.....	11
I.3.1. Macroscopie .....	11
I.3.2. Microscopie .....	11
I.3.3. Histoire naturelle .....	12
I.4. Radiobiologie.....	13
I.4.1. Radiolyse de l'eau .....	13
I.4.2. Radiolyse de la molécule d'ADN.....	14
I.4.3. Action sur les cellules.....	15
I.4.4. Actions sur les tissus .....	15
I.4.5. Facteurs influençant l'effet biologiques des rayonnements ionisants.. .....	16
<b>II. BASES DIAGNOSTIQUES</b> .....	<b>17</b>
II.1. Les circonstances de découvertes .....	17
II.2. Examen clinique .....	17
II.3. Examen anatomopathologique .....	17

II.4. Diagnostic d'extension et préthérapeutique .....	18
II.4.1. Bilan de la maladie .....	18
II.4.2. Bilan du malade.....	21
III. CLASSIFICATION .....	22
IV. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS .....	23
IV.1. Facteurs liés à l'examen clinique .....	23
IV.2. Facteurs liés au diagnostic.....	23
IV.3. Facteurs liés au traitement.....	24
IV.4. Autres facteurs pronostic.....	24
V. TRAITEMENT .....	25
V.1. Buts .....	25
V.2. Moyens et Méthodes.....	25
V.2.1. La Radiothérapie externe .....	25
V.2.1.1. Les Appareils de Traitement.....	25
V.2.1.2. Etapes du traitement .....	26
V.2.2. La Curiethérapie.....	37
V.2.2.1. Types de curiethérapie.....	38
V.2.2.2. Volumes cibles.....	38
V.2.2.3. Dose .....	38
V.2.3. Les Complications de la Radiothérapie .....	39
V.2.4. Les moyens associés.....	40
V.2.4.1. La chirurgie.....	40
V.2.4.2. La chimiothérapie .....	42
V.2.4.3. Les thérapies ciblées .....	44
V.3. Les Indications thérapeutiques .....	44
V.3.1. Stades localisés.....	44
V.3.2. Stades localement avancés : IB2 à IVA .....	45
V.3.3. Formes métastatiques (stade IVB): .....	45
V.3.4. Récidives locorégionales.....	46

V.4. Surveillance .....	46
V.4.1. Buts.....	46
V.4.2. Moyens .....	46
V.4.3. Rythme .....	47
<b>DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE .....</b>	<b>48</b>
<b>I. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>49</b>
I.1. Cadre de l'étude.....	49
I.1.1. Description des lieux .....	49
I.1.2. L'équipement.....	49
I.1.3. Le personnel : .....	50
I.1.4. Le mode de fonctionnement.....	50
I.2. Objectif de l'étude .....	50
I.3. Critères d'inclusion.....	51
I.4. Critères d'exclusion.....	51
I.5. Paramètres étudiés .....	51
I.6. Recueil et analyses des données .....	51
I.6.1. Méthodes de recueil.....	51
I.6.2. Méthodes d'analyses .....	55
<b>II. RESULTATS.....</b>	<b>57</b>
II.1. Epidémiologie.....	57
II.1.1. Fréquence .....	57
II.1.2. Age .....	57
II.2. Données cliniques.....	58
II.2.1. Performance statut de l'OMS.....	58
II.2.2. Durée d'évolution des signes cliniques.....	58
II.2.3. Taille tumorale .....	59
II.3. Données paracliniques.....	60
II.3.1. Histologie .....	60
II.3.2. Radiologie .....	61

II.3.3. Biologie .....	61
II.4. Classification par stade FIGO .....	63
II.5. Traitement.....	64
II.5.1. Les indications thérapeutiques .....	64
II.5.2. La Radiothérapie Externe.....	65
II.5.2.1. Dose- fractionnement-Etalement .....	65
II.5.2.2. Analyse Dosimétrique.....	66
II.5.3. Toxicité aigüe du traitement.....	70
II.5.4. Réponse précoce du traitement .....	72
III. DISCUSSION.....	73
III.1. Epidémiologie.....	73
III.2. L’Histologie.....	73
III.3. Bilan d’extension.....	74
III.4. Classification par stade.....	75
III.5. Traitement.....	76
III.5.1. Les indications thérapeutiques .....	76
III.5.2. Résultats dosimétriques.....	77
III.5.3. Toxicité aigüe du traitement.....	80
III.5.4. Réponse précoce du traitement .....	81
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>82</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>87</b>
<b>ANNEXES</b>	

# **INTRODUCTION**

Le cancer du col utérin pose un véritable problème de santé publique avec plus d'un million de nouveaux cas et plus de 300 000 décès par année dans le monde. Il est le quatrième cancer féminin dans le monde et le premier au Sénégal [15,23, 62].

Les indications thérapeutiques dépendent du stade de la maladie au moment du diagnostic. La prise en charge des cancers du col localement avancés repose sur une radiochimiothérapie [4,14,63,69]. La radiothérapie comprend un traitement à dose prophylactique de la maladie microscopique pelvienne et un complément de dose ou boost pour éradiquer la maladie macroscopique.

Cette irradiation va combiner: la radiothérapie externe (RTE) et la curiethérapie. La RTE permet d'irradier la tumeur macroscopique et les aires ganglionnaires pelviennes à la dose de 45 à 50 Gy. La curiethérapie va permettre d'apporter le boost au niveau de la tumeur pour atteindre 85 à 90 Gy.

Pour les patientes ne pouvant pas bénéficier de la curiethérapie le boost est apporté uniquement par radiothérapie externe.

Ce boost peut être réalisé en :

- Séquentiel : elle fait suite à une RTE classique de 1,8 à 2 Gy par fraction sur un volume homogène. Le taux de contrôle local à 5 ans varie en fonction des séries autour de 60% [59,33].
- Intégré ou simultané : elle est concomitante à la RTE classique. Elle ne se conçoit qu'avec une technique par modulation d'intensité (IMRT). Elle permet d'atteindre un taux de contrôle local de 80% à 5 ans [30, 36,39].

L'IMRT offre deux avantages majeurs comparée à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle sans modulation d'intensité (RC3D).

- Elle apporte une meilleure conformation aux volumes cibles permettant une plus grande réduction de la dose délivrée aux tissus sains avec une moindre toxicité liée au traitement.

- Elle fournit simultanément des doses électives dans des régions adjacentes à la tumeur. Cette deuxième possibilité a permis à l'IMRT de réaliser le boost intégré simultané.

La radiothérapie des cancers du col utérin conduit à une irradiation partielle des tissus sains adjacents à l'origine d'une toxicité principalement digestive.

Au Sénégal les cancers du col localement avancés étaient traités en radiothérapie externe par cobaltothérapie. De 2018 à nos jours ils sont traités par radiothérapie conformationnelle seule dans deux hôpitaux publics et puis en 2019 avec modulation d'intensité par arc thérapie volumétrique (VMAT) dans une structure privée.

La technique de radiothérapie volumétrique par arc thérapie modulée (VMAT) permet de délivrer les différentes doses par boost intégré et offre aussi une distribution de dose plus conforme aux volumes cibles que l'IMRT classique à faisceaux fixes et la RC3D.

Cependant peu d'études en radiothérapie ont été réalisées pour valider l'utilisation de la technique du boost intégré simultané dans l'irradiation des carcinomes du col utérin.

Nous avons mené une étude prospective descriptive des carcinomes du col utérin traités en VMAT avec boost intégré simultané au Centre International de Cancérologie de Dakar (CICD) entre juillet 2019 et juin 2020.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la technique de traitement du boost intégré simultané dans les cancers du col localement avancés en évaluant la dosimétrie, la toxicité et la réponse précoce du traitement.

**PREMIERE PARTIE :  
RADIOTHERAPIE DES CARCINOMES  
INVASIFS DU COL UTERIN**

## **I. RAPPELS**

### **I.1. Epidémiologie**

#### **I.1.1. Incidence et mortalité**

Le cancer du col de l'utérus est le 4<sup>ème</sup> cancer de la femme dans le monde 13,1/100.000hbs (569 847cas) avec une mortalité de 275 000 décès en 2008 [15,19, 23].

Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés dans les pays en voie de développement. L'incidence de ce cancer a fortement diminué dans les pays développés. Au Sénégal, l'incidence du cancer du col de l'utérus est de 1876 patientes, 37,8/100000hbs, (17,8%) en 2008, soit au 1<sup>er</sup> rang de tous les cancers d'après Globocan [23]. Il présente la plus grande mortalité de tous les cancers au Sénégal soit 29,1/100000hbs [23].

Cependant les résultats de l'évaluation du registre des cancers de l'Institut Joliot Curie de Dakar, de 2017 à nos jours le classe au deuxième rang des cancers (20%) après celui du sein (35%).

#### **I.1.2. Facteurs de risques**

Le cancer du col de l'utérus est considéré comme une maladie sexuellement transmissible. Les facteurs de risques sont les suivants :

##### **❖ Infection à Human Papilloma Virus (HPV)**

Le HPV représente le facteur de risque de loin le plus important du cancer du col utérin et il est même considéré comme la cause de la maladie [15, 19, 47, 54]. Il infecte les cellules germinales de la couche basale de l'épithélium malpighien. Il existe plus de 50 génotypes de HPV pouvant infecter la sphère ano-génitale dont 8(16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) en cas d'infections persistantes sont impliqués dans 95% des cancers du col utérin.

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ce sont les cofacteurs :

- **Facteurs environnementaux ou exogènes** : la contraception orale pendant plus de 5 ans, le tabagisme, les infections sexuellement transmissibles (IST) en particulier l'infection à chlamydia Trachomatis, Herpès Simplex Virus 2, VIH. Les Facteurs nutritionnels, carence en vitamine B 6, B12 et folates.
- **Facteurs endogènes** : certaines anomalies génétiques retrouvées dans le système HLA (Human leucocyte antigén), certaines hormones endogènes, déficits immunitaires constitutionnels.

### ❖ **Lésions histologiques précancéreuses**

Les néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) font suite à une infection à HPV persistante à haut risque oncogène. Certains sont des stades facultatifs CIN 1, CIN 2, d'autres des étapes nécessaires à l'apparition d'un cancer invasif le CIN 3. Pour chaque lésion précancéreuse il y a une probabilité de régression de 32 à 57 % [53, 54, 60].

#### **I.1.3. Prévention**

- La lenteur de l'évolution d'une dysplasie sévère à un carcinome invasif du col utérin 10 à 20 ans fait que le dépistage est possible.
- Le dépistage par le frottis cervico-utérin (FCU) : est indiqué chez toutes les femmes âgées de 21 à 65ans [19, 31, 54].  
Il est indiqué un frottis dès l'âge de 21 ans, tous les 2 ans jusqu'à 30 ans. Puis tous les 3 ans jusqu'à 65 ans [8, 31, 54].
- Le dépistage de masse organisé.
- Test HPV.
- Inspection visuelle direct à l'acide acétique et au lugol.
- La vaccination anti HPV est un moyen de prévention qui permet d'éviter l'apparition de lésions précancéreuses. Elle protège contre les deux sous types les plus fréquents 16 et 18 Cervarix<sup>R</sup> et contre les sous types 6, 11,

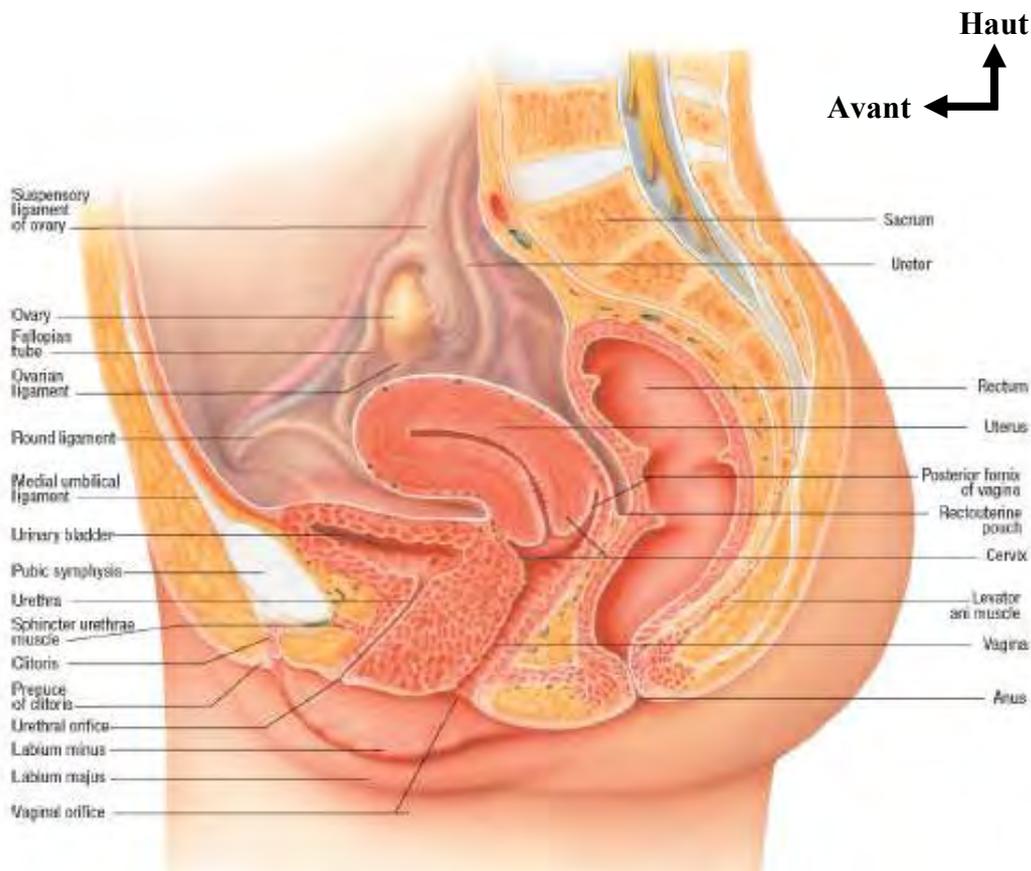
16 et 18 le Gardasil<sup>R</sup>. Un vaccin ciblant 5 génotypes est utilisé aux Etats-Unis (31, 33, 45, 52 et 58) [54].

## I.2. Anatomiques

### I.2.1. Siège

L'utérus est un organe centro-pelvien qui a la forme d'un cône tronqué à sommet inférieur.

Le col utérin est la portion fibromusculaire basse de l'utérus, cylindrique un peu renflé à sa partie moyenne. Mesure 3 à 4 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre. Il donne insertion au vagin qui le divise en deux parties : la portion supravaginale, prolongeant le corps dont il est séparé par un léger étranglement, l'isthme utérin. La portion intravaginale qui est percée à son sommet par l'orifice externe du col utérin qui donne accès au canal cervical (figure 1) [1, 35].



**Figure 1** : Coupe sagittale du Pelvis de la femme [1]

## **I.2.2. Rapports**

### **❖ Rapports péritonéaux**

Le péritoine recouvre la face vésicale du corps et de l'isthme et se continue avec le péritoine vésical pour former le cul de sac vésico-utérin (figure 1). En arrière il recouvre la face intestinale et descend sur la face postérieure du vagin pour former le cul de sac recto-utérin de Douglas. Par l'intermédiaire du péritoine, la face vésicale de l'utérus repose sur la face supérieure de la vessie, le fundus répond aux anses grêles. La face intestinale répond aux anses grêles et au colon sigmoïde [1,35].

### **❖ Rapports sous péritonéaux**

En avant la partie supra-vaginale du col répond à la base vésicale par l'intermédiaire du septum vésico-utérin. Latéralement il répond aux paramètres ou chemine l'artère utérine et l'uretère. En arrière avec le rectum par l'intermédiaire du cul de sac de Douglas (figure 1) [1].

### **❖ Rapports de la partie vaginale**

Le fornix vaginal sépare le col utérin de la paroi vaginale. Par l'intermédiaire du vagin le col est en rapport avec le trigone vésical en avant. Latéralement le paracervix. En arrière le rectum par l'intermédiaire du cul de sac de Douglas [35].

## **I.2.3. Vascularisation et innervation**

### **❖ Vascularisation artérielle**

L'utérus est vascularisé essentiellement par l'artère utérine, anastomosée avec l'artère ovarienne et vaginale. Le col utérin est vascularisé par l'artère cervico-vaginal qui est une branche collatérale de l'artère utérine et des rameaux cervicaux (figure 2) [1,35].

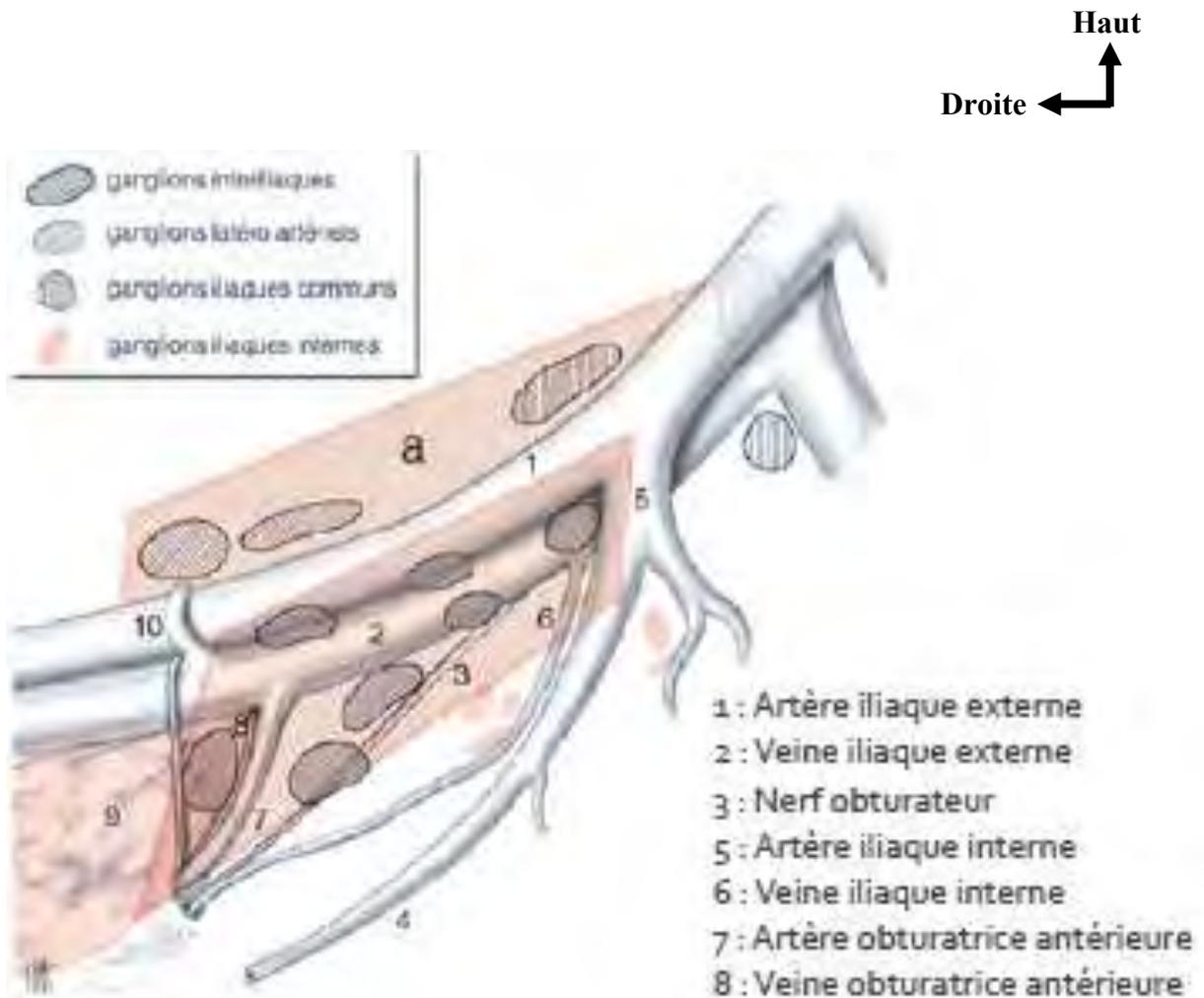
### ❖ **Vascularisation veineuse**

Le sang veineux utérin est collecté dans les plexus veineux utérins [1]. Chaque plexus est drainé essentiellement par les veines utérines et vaginales dans les veines iliaques internes.

### ❖ **Vascularisation lymphatique**

Le drainage lymphatique cervical part du réseau collecteur périutérin, et qui se draine dans trois lymphocentres : iliaque externe, interne et primitif (figure 2) [1,35].

- Le centre lymphatique iliaque externe : le groupe moyen et interne (ganglion obturateur de Leveuf et Godard) de ce lymphocentre correspond au premier relais ganglionnaire des cancers du col utérin [35]. Ensuite sont atteints les nœuds lymphatiques du groupe latéral (latéro-artériel).
- Le centre lymphatique iliaque interne : est un second relais de drainage et il est accessoire.
- Le centre lymphatique iliaque primitif : est le dernier relais ganglionnaire avant l'atteinte para-aortique.
- Le lymphocentre inconstant est constitué par le pédicule sacral qui se porte en arrière au sein des ligaments utérosacrés pour se jeter dans les lymphatiques sacraux et ceux du promontoire [1].



**Figure 2** : Anatomie lymphatique pelvienne [35]

**Orange foncé** : groupe ganglionnaire moyen et interne ; **orange claire** : groupe externe

#### ❖ Innervation

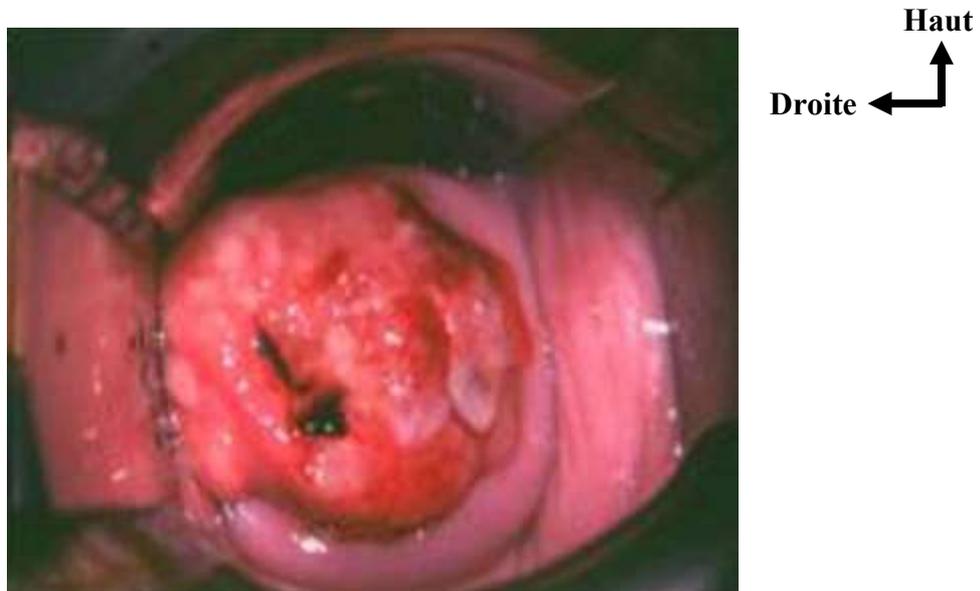
Les nerfs de l'utérus peuvent être groupés en 2 pédicules : Pédicule cervico-isthmique et le Pédicule corporel.

### I.3. Anatomopathologiques

Les carcinomes invasifs du col utérin sont des tumeurs malignes développées au dépend de l'épithélium du col avec franchissement de la membrane basale [54, 62].

#### I.3.1. Macroscopie

Les formes macroscopiques peuvent être bourgeonnantes sous formes de végétations, des ulcérations déformant et amputant une lèvre cervicale ou les contours du col et des formes mixtes ulcérovégétantes. Les formes infiltrantes qui naissent dans le canal endocervical peuvent entraîner une induration du col.



**Figure 3 :** Lésion tumorale maligne du col utérin [62].

#### I.3.2. Microscopie

- Le carcinome épidermoïde est le type histologique le plus fréquent, retrouvé dans 80 à 90 % des cas [54].
- L'Adénocarcinome : moins fréquente 5 à 20 % des cas.
- Carcinome adénosquameux : dans 2 à 5 %.
- Carcinomes indifférenciés.
- Carcinomes neuroendocrines.

### I.3.3. Histoire naturelle

La survenue d'un cancer invasif du col fait suite à une infection persistante à HPV entraînant des lésions dysplasiques qui sont des lésions malpighiennes intra-épithéliales (CIN). Ces lésions précancéreuses passent d'une dysplasie légère à une dysplasie modérée puis sévère. Plus de 50 % des dysplasies sévères évoluent vers un carcinome invasif du col utérin [40, 54,62].

#### ❖ Extension locorégionale

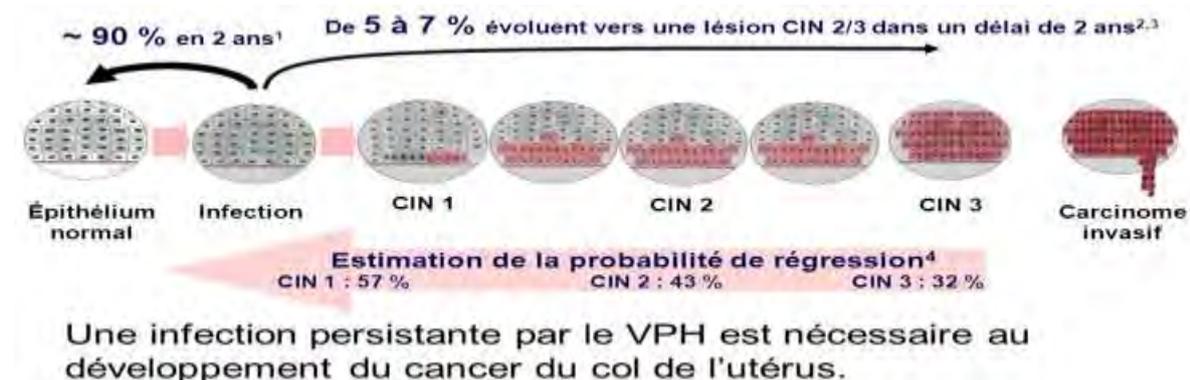
A partir d'un point de micro-invasion les cellules tumorales peuvent se propager sur tout le col utérin. La propagation se fait ensuite par contiguïté dans toute les directions vers les tissus adjacents.

#### ❖ Extension lymphatique

Le carcinome du col utérin est un cancer très lymphophile [1,35]. Le drainage lymphatique se fait principalement vers les nœuds lymphatiques iliaques externes et obturateurs puis les relais iliaques internes, primitifs, lomboaortiques et enfin sus-claviculaire.

#### ❖ Extension métastatique viscérale :

Les cellules tumorales peuvent se propager par voie hématogène ou lymphatique pour former des métastases viscérales essentiellement pulmonaire (20 à 35%), hépatique (15%) et plus rarement osseuse et cérébrale [47,54].



**Figure 4 :** Histoire naturelle des carcinomes invasifs du col de l'utérus [54].

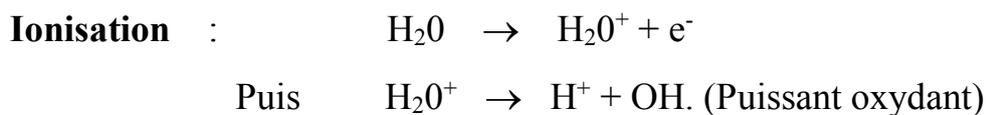
## I.4. Radiobiologie

Les effets biologiques d'une irradiation sur les tissus cellulaires passent par une chaîne de phénomène déclenchée par le passage des rayonnements ionisants. Le rayonnement traverse la matière, interagit avec les atomes, principalement avec les molécules d'eau et d'acide desoxyribo nucléique (ADN) [5,36].

### I.4.1. Radiolyse de l'eau

Les rayonnements entraînent une dissociation de la molécule d'eau sur leur trajectoire en radicaux libres. Ces radicaux libres sont chimiquement très actifs et vont chercher à s'apparier à un électron du milieu [5,40 ].

Quand le rayonnement arrache un électron à la molécule d'eau on parle d'ionisation.



S'il n'arrache pas d'électron à la molécule d'eau le rayonnement la porte à un état excité noté  $\text{H}_2\text{O}^*$  qui se dissocie ensuite en radicaux libres.



L'eau intracellulaire est décomposée sur le trajet du rayonnement en radicaux libres ( $\text{H}_2\text{O}^+$ , H, OH) et en espèces molécules hautement réactifs ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , H<sub>2</sub>).

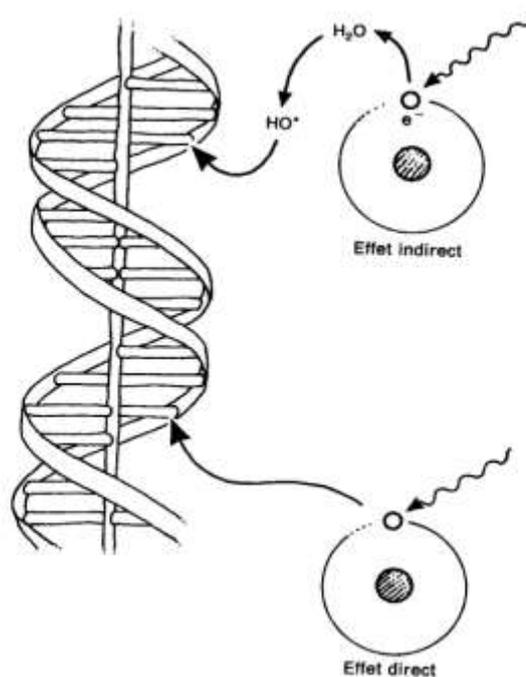
Ces différents produit de la radiolyse de l'eau peuvent diffuser et s'attaquer aux molécules nobles de la cellule membranaire (protéine) ou intracellulaire (molécule d'ADN) (figure 5).

### I.4.2. Radiolyse de la molécule d'ADN

L'ADN joue un rôle essentiel dans la division cellulaire et la synthèse des protéines.

Les macromolécules d'ADN sont les plus grosses de la cellule et sont celles qui ont plus de chance d'être touchés directement par les rayonnements ionisants et indirectement par les produits de la radiolyse de l'eau [5, 36 ]. Au niveau de chaque double hélice d'ADN l'irradiation peut entraîner :

- des ruptures de brins simples ou doubles ;
- des altérations des bases (thymine, adénine, cytosine, guanine) ;
- la destruction des désoxyriboses ;
- des pontages et des formations de dimères.



**Figure 5 :** Schématisation de l'action des rayonnements ionisants sur l'ADN [5].

La cellule est pourvue de systèmes enzymatiques extrêmement efficaces de réparation de l'ADN tel que l'ADN polymérase qui permettent la réparation des chaînes lésées.

Les capacités de réparation de l'ADN sont plus importantes dans les cellules normales que dans les cellules tumorales et son à la base de l'effet différentiel observé après irradiation [5,40].

### **I.4.3. Action sur les cellules**

Les lésions de l'ADN peuvent être sur la cellule :

- létales : si elles sont irréparables, provoquant une mort immédiate ou une mort différée ;
- sublétales : les lésions sont réparables mais leur accumulation conduit à la mort ;
- potentiellement létales : les lésions sont réparable mais la cellule peut mourir si elle entre en mitoses rapidement.

Il existe deux mécanismes de mort cellulaire : la mort cellulaire reproductive et la mort cellulaire programmée ou apoptose [5,36].

### **I.4.4. Actions sur les tissus**

Tissus sains et tissus cancéreux vont réagir de façon différente à l'effet cytotoxique des rayonnements ionisants : c'est l'effet différentiel.

#### **❖ Action sur les tissus sains**

- **Réaction précoce** : peuvent être à l'origine d'effets secondaires transitoire et temporaire.
- **Réaction tardive** : peuvent être à l'origine d'effets secondaires permanents, grave car irréversible.

#### **❖ Actions sur les cellules cancéreuses**

La Radiocurabilité et la radiosensibilité dépend :

- de la dose délivrée et l'homogénéité de sa distribution ;
- le volume tumoral initial ;
- le type histologique.

#### **I.4.5. Facteurs influençant l'effet biologiques des rayonnements ionisants**

Plusieurs facteurs influencent l'effet biologique des rayonnements ionisants :

- radiosensibilité intrinsèque avec un  $\alpha/\beta = 10$  dans les carcinomes du col ;
- facteurs de temps : dose totale, fractionnement et l'étalement ;
- cycle cellulaire ;
- effet oxygène ;
- qualité du rayonnement ;
- débit de dose ;
- température.

## **II. BASES DIAGNOSTIQUES**

### **II.1. Les circonstances de découvertes**

- Les métrorragies : ce sont les maîtres symptômes, soient provoquées (en post coïtales ou après une toilette intime) ou spontanées [40, 47].
- Leucorrhées : souvent purulente, malodorantes et parfois striés de sang.
- Autres signes : les douleurs pelviennes, les signes urinaires, les troubles rectaux et l'œdème des membres inférieurs se voient habituellement dans les formes avancées
- Lors du bilan d'une grossesse.

### **II.2. Examen clinique**

- Examen général : précise l'état général de la patiente, l'état des conjonctives, recherche un œdème des membres inférieurs.
- Examen gynécologique :
  - L'inspection apprécie l'état de la vulve et du périnée
  - L'examen au spéculum : apprécie l'aspect de la tumeur et ses caractères. Précise la situation de l'orifice externe. Au retrait des valves il est complété par l'inspection des parois vaginales.  
Dans les formes asymptomatiques le col peut sembler normal, on doit alors réaliser une colposcopie.
  - Le toucher vaginal apprécie le volume et la mobilité du col, l'extension de la tumeur aux parois vaginales et sa taille. Le toucher rectal recherche un envahissement des paramètres et une fistule recto-vaginal.
  - On doit toujours réaliser des biopsies pour un examen histologique.

### **II.3. Examen anatomopathologique**

L'histopathologie est le seul examen paraclinique qui confirme le diagnostic et précise le type histologique [31,54, 60]. Elle est réalisée après biopsie au moment de l'examen au spéculum si la lésion est visible ou à la suite d'une colposcopie ou d'une chirurgie.

## **II.4. Diagnostic d'extension et préthérapeutique**

### **II.4.1. Bilan de la maladie**

Permet de déterminer le stade selon la classification de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).

#### **❖ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne**

C'est l'examen de référence et de première intention [51,52]. L'IRM est l'examen le plus performant dans le bilan d'extension locorégional avec une précision diagnostic de 95% [47, 52, 57]. Elle permet de mesurer la taille du col utérin, la taille tumoral, l'extension aux paramètres, à la vessie et au rectum, l'extension à l'isthme et au corps utérin et en fin d'évaluer l'extension ganglionnaire.

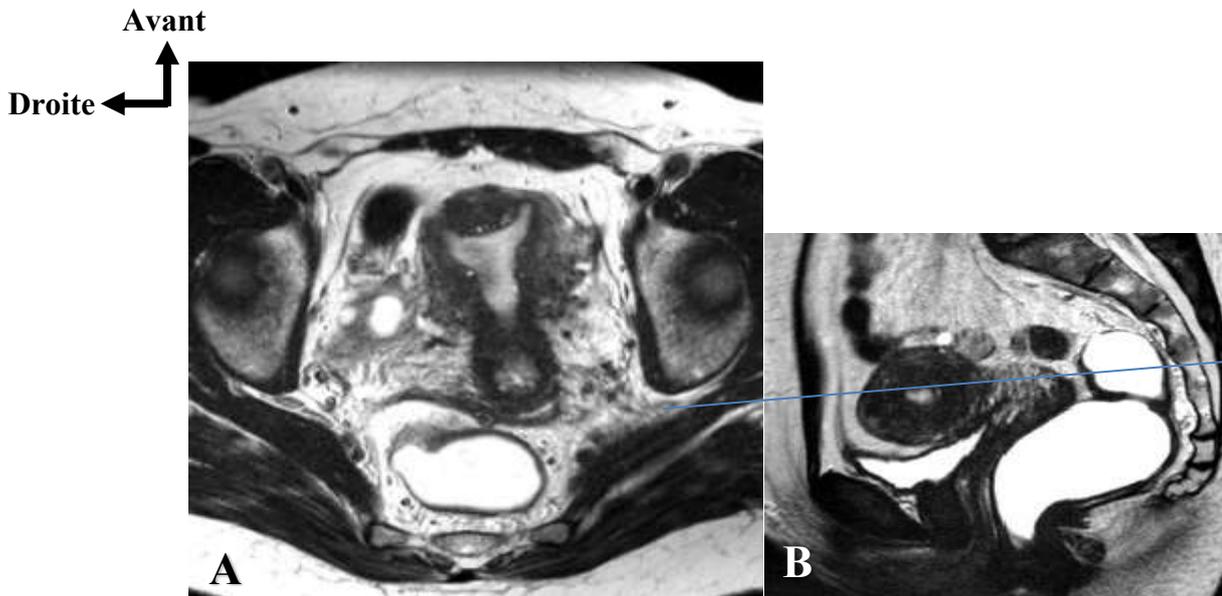
#### **➤ Technique**

Réalisation de séquences pondérées T2 sagittales, axiales et coronales, T1 sagittales et axiales sans et avec injection de produit de contraste, avec suppression de graisse.

#### **➤ Résultats**

La tumeur apparait en séquence pondération T2 en hypersignal contrastant avec l'hyposignal du stroma cervical fibreux. En pondération T1 la tumeur apparait en isosignal. Après injection de produit de contraste la tumeur se rehausse de façon intense et précoce. Le critère utilisé pour l'envahissement ganglionnaire est la taille du plus petit diamètre du ganglion soit supérieure à 10 mm [51,52,57].

L'IRM trouve son utilité afin d'éliminer des stades plus avancés [51, 52].



**Figure 6 : IRM pelvienne cancer du col utérin stade IIB [32].**

A : coupe axiale ; B : coupe sagittale

#### ❖ Echographie pelvienne

Elle étudie le retentissement sur le haut appareil urinaire. L'échographie endocavitaire peut évaluer la taille tumorale et l'invasion aux paramètres des tumeurs cervicales de petite taille. Cependant la place de l'échographie est très limitée dans le diagnostic des tumeurs du col utérin [47].

#### ❖ La tomodensitométrie (TDM) Thoraco-abdomino-pelvien

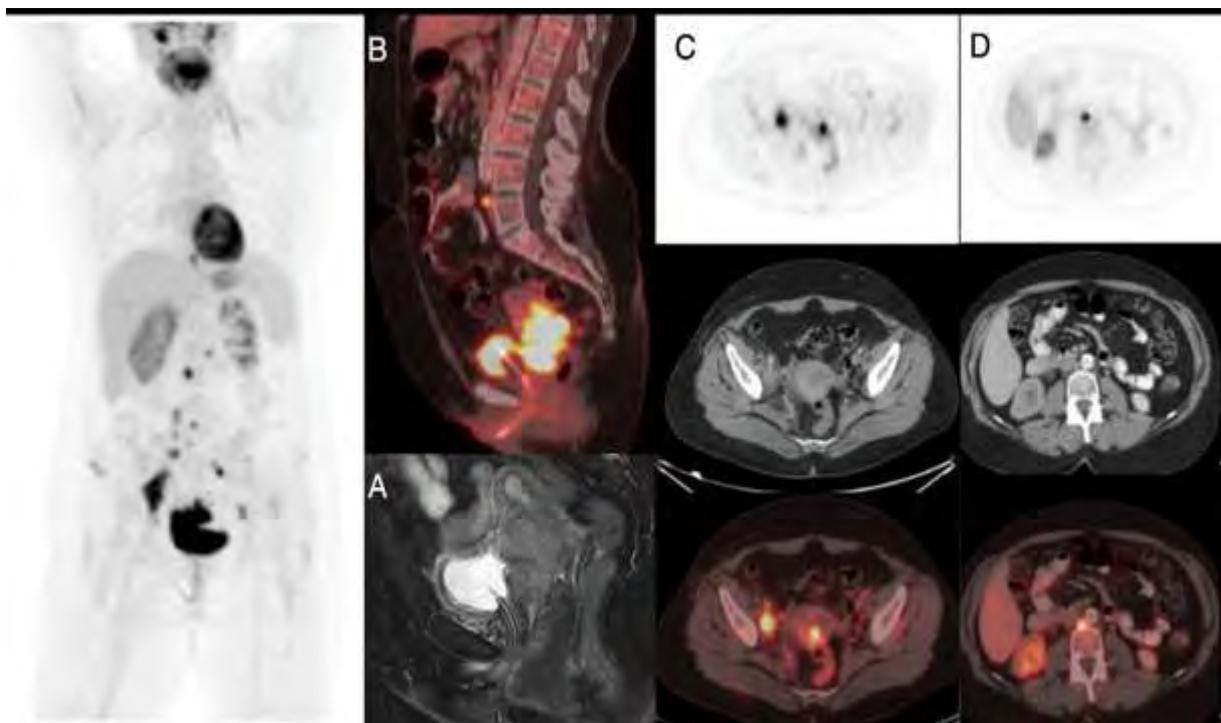
Elle doit être systématique dans les formes avancées [4, 15,31]. Il va rechercher des métastases pulmonaires, hépatiques, péritonéales et osseuses.

Une extension ganglionnaire iliaque et lomboaortique et un retentissement sur l'appareil urinaire. Le scanner est limité dans l'appréciation du volume tumoral et son extension aux paramètres [31,51].

#### ❖ Tomographie par Emission de Positron (TEP-CT avec 18F-FDG)

Elle utilise une imagerie fonctionnelle avec un traceur le 18F couplé à un marqueur hyper métabolisme le désoxyglucose, la fusion avec le scanner donne une imagerie anatomique.

La TEP-CT est l'examen d'imagerie le plus performant pour l'évaluation de la dissémination ganglionnaire et viscérale (figure 7) [10,48,67]. La détection des ganglions à une spécificité de 95 à 100% et une sensibilité de 86 %, meilleure que la performance de l'IRM et de la TDM [10,48]. La TEP-CT est recommandée dans l'évaluation préthérapeutique des stades IB2 et plus [4,62]. La TEP-CT dans le bilan initial modifie la stratégie thérapeutique de 10 à 32% car permet de déterminer si l'irradiation doit être étendue aux aires ganglionnaires [48,67].



**Figure 7 :** Image d'une TEP-CT dans le bilan d'extension d'un cancer du col utérin [48].

**A :** l'IRM précise la taille 61,9 mm avec envahissement de la paroi postérieure de la vessie,

**B :** le PET montre en plus une extension au niveau ganglionnaire pelvienne et rétropéritonéale.

#### ❖ Radiographie pulmonaire

Elle est effectuée pour rechercher des localisations secondaires pulmonaires. Elle est peu performante pour les nodules de petites tailles [4].

### ❖ **Cystoscopie**

Sous anesthésie locorégionale ou générale en cas de suspicion d’envahissement vésical recherche des signes: œdème bulleux, piqueté hémorragique, refoulement antérieur, sténose des méats urétéraux, etc. Toute lésion suspecte doit faire l’objet de biopsie [31].

### ❖ **Rectoscopie**

Elle est indiquée en cas de suspicion d’atteinte rectale radiologique ou à l’examen clinique. Elle apprécie l’état de la muqueuse rectale et effectue des biopsies en cas de lésion suspecte.

### ❖ **Marqueurs tumoraux**

Le dosage des marqueurs squamous cell carcinoma (SCC) en cas de carcinomes épidermoïdes et le CA125 en cas d’adénocarcinome sera utile dans le cadre du bilan de suivi biologique post thérapeutique [4,31].

## **II.4.2. Bilan du malade**

### ❖ **Clinique**

Il comporte l’appréciation de l’état général avec l’échelle de statut de performance de l’organisation mondiale de la santé (PS-OMS) et la recherche de tare associée.

Précise le poids, la taille et la surface corporelle.

### ❖ **Biologique**

Le bilan biologique recherche une anémie, évalue la fonction rénale et hépatique.

La recherche d’une infection au VIH est systématique [31].

### III. CLASSIFICATION

L'évaluation du stade de la maladie est le facteur le plus important pour le choix de la meilleure stratégie thérapeutique. La classification la plus utilisée est celle de la FIGO 2009 modifiée en 2018 pour intégrer l'évaluation du statut ganglionnaire [46,62].

**Tableau I** : Classification FIGO 2009 et 2018 des carcinomes invasifs du col de l'utérus [46].

Stade FIGO 2009	Caractéristiques	Stade FIGO 2018
<b>I</b>	<b>Tumeur limitée à l'utérus</b>	<b>I</b>
<b>IA</b>	Carcinome invasif préclinique (diagnostic histologique)	<b>IA</b>
<b>IA1</b>	Invasion stromale < 3mm en profondeur	<b>IA1</b>
<b>IA2</b>	invasion ≥ 3 mm et < 5 mm en profondeur	<b>IA2</b>
<b>IB</b>	tumeur limitée à l'utérus dont l'invasion stromale en profondeur est ≥ 5mm	<b>IB</b>
<b>IB1</b>	Carcinome invasive ≥ 5 mm en profondeur de l'invasion stromale, et < à 2 cm dans sa grande dimension	<b>IB1</b>
<b>IB1</b>	Carcinome invasive ≥ 2 cm et ≤ à 4 cm dans sa grande dimension	<b>IB2</b>
<b>IB2</b>	Carcinome invasive > à 4 cm dans sa grande dimension	<b>IB3</b>
<b>II</b>	<b>Tumeur dépassant l'utérus, mais non étendue à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin</b>	<b>II</b>
<b>IIA</b>	Envahissement du 1/3 supérieur du vagin sans atteinte du paramètre	<b>IIA</b>
<b>IIA1</b>	Carcinome invasive ≤ 4 cm dans sa grande dimension	<b>IIA1</b>
<b>IIA2</b>	Carcinome invasive > 4 cm dans sa grande dimension	<b>IIA2</b>
<b>IIB</b>	Atteinte des paramètres sans atteinte de la paroi pelvienne	<b>IIB</b>
<b>III</b>	<b>Tumeur étendue à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et /ou entraînant un retentissement sur le haut appareil urinaire ou rein muet et/ou envahissement ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortique.</b>	<b>III</b>
<b>IIIA</b>	extension au tiers inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne	<b>IIIA</b>
<b>IIIB</b>	extension à la paroi pelvienne et/ou retentissement sur le haut appareil urinaire ou rein muet	<b>IIIB</b>
	Envahissement des ganglions pelviens	<b>IIIC1</b>
	Envahissement des ganglions lomboaortique	<b>IIIC2</b>
<b>IV</b>	<b>Atteintes des organes pelviens ou à distance</b>	<b>IV</b>
<b>IVA</b>	Atteinte des organes pelviens adjacents (Vessie, Rectum)	<b>IVA</b>
<b>IVB</b>	Métastases à distance	<b>IVB</b>

## **IV. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS**

### **IV.1. Facteurs liés à l'examen clinique**

#### **❖ L'âge**

Le jeune âge avant 40 ans est un facteur de mauvais pronostic pour certain auteur et de bon pronostic pour d'autre. Chez les patientes de plus de 70 ans la survie sans récurrence et la survie globale est plus faible que les patientes plus jeunes [29,60].

#### **❖ Le niveau socio-économique**

Un faible niveau socio-économique est corrélé à une mauvaise réponse aux traitements [29].

### **IV.2. Facteurs liés au diagnostic**

#### **❖ L'anémie :**

L'anémie est responsable d'une hypoxie tissulaire qui est un facteur qui diminue la sensibilité des tissus aux rayonnements. Le seuil limite de mauvais pronostic est un taux d'hémoglobine < à 12 g/dl [20].

#### **❖ Infections au VIH**

Les patientes immunodéprimées développent souvent des stades avancés. L'infection au VIH est liée à un risque de récurrence et de mortalité plus élevé après traitement [29].

#### **❖ Le sous type HPV**

Les sous type HPV 16 et 18 sont les plus fréquemment rencontrés dans les cancers du col utérin. Il y'a une augmentation d'envahissement ganglionnaire et de métastase viscérale en cas d'infection à HPV 18 [19,58].

#### **❖ Le volume tumoral**

Il existe une corrélation étroite entre la taille tumorale, l'envahissement paramétrial, l'envahissement ganglionnaire et la survie des métastases. La taille tumorale > à 4 cm est un facteur de mauvais pronostic et corrélé au risque de récurrence locorégionale et à distance [15,46,62].

La survie sans maladie à 5 ans est de 90% pour les stades IB1 (taille  $\leq$  à 4 cm) et 72.8 % pour les stades IB2 (taille  $>$ 4 cm) [46, 25].

### IV.3. Facteurs liés au traitement

#### ❖ Envahissement ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire est responsable d'une diminution de la survie globale [20,68,63].

Il est exceptionnel d'avoir une dissémination extra-pelvienne sans avoir une atteinte ganglionnaire pelvienne [51,57]. Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec le stade FIGO (Tableau 2) [46].

**Tableau II** : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction du stade [46]

	IA1	IA2	IB	IIA	IIB	III	IV
<b>Ganglions pelviens</b>	0,5%	7%	15%	20%	30%	45%	60%
<b>Ganglions lombo-aortiques</b>			5%	10%	16%	30%	66%

#### ❖ Le grade histo-pathologique

Le pronostic varie en fonction du grade de différenciation tumorale.

Il existe 3 grades : Bien différencié, moyennement différencié et indifférencié.

#### ❖ Emboles tumoraux vasculaires ou lymphatiques :

Leur présence est un facteur de mauvais pronostic qui augmente le risque de récurrence [49].

### IV.4. Autres facteurs pronostic

Le dosage du taux de SCC et le CA19-9, EBV (Epstein Barr Virus), expression de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2).

## V. TRAITEMENT

### V.1. Buts

Les buts du traitement des carcinomes du col de l'utérus sont :

- assurer le contrôle locorégional de la maladie ;
- assurer le contrôle de la maladie métastatique ;
- améliorer la survie sans récurrence et la survie globale ;
- améliorer la qualité de vie des patientes.

### V.2. Moyens et Méthodes

#### V.2.1. La Radiothérapie externe

##### V.2.1.1. Les Appareils de Traitement

###### ❖ Télécobalt

L'appareil à une source radioactive de cobalt 60 et délivre une énergie de type **photon  $\gamma$  1,25 MeV**. Le rendement en profondeur est faible, 55% à 10 cm [36].

###### ❖ Accélérateur linéaire

Il a la même morphologie que l'appareil de Télécobalt. Il délivre des électrons ou des rayons X de basse énergie 6 MV ou de haute énergie 10 à 25 MV. Il dispose d'un système de collimateur multilames qui permet d'épouser la forme du volume à irradier.

L'intensité du faisceau peut être modulée grâce aux mouvements des lames (IMRT) et associée à une rotation du bras (VMAT) [36,40].



**Figure 8 :** Accélérateur linéaire [40].

### ❖ Tomothérapie

L'appareil se présente comme un scanner qui associe au niveau de l'anneau un système d'imagerie de type tomodensitométrie et un accélérateur d'électron de faible énergie 6 MV. L'accélérateur tourne pendant que la table se déplace longitudinalement.

### ❖ Protonthérapie

L'appareil utilise les protons comme particule incident. L'efficacité biologique augmente sur les 2 derniers centimètres du parcours dans le patient : Pic de Bragg. Cette technique permet l'escalade de dose et de diminuer fortement l'irradiation des tissus sains environnants.

#### V.2.1.2. Etapes du traitement

Le traitement en radiothérapie externe se fait en plusieurs étapes :

##### 1) Détermination des Volumes cibles et organes à risques

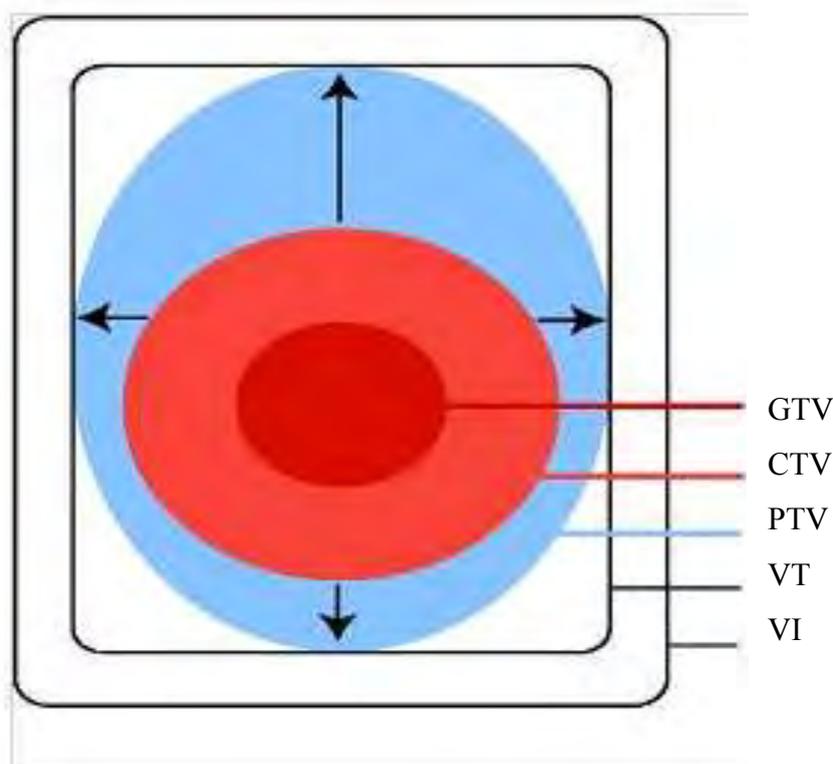
- **Volume cible macroscopique « Gross Tumor Volume » (GTV) :** il comprend la tumeur et les ganglions tumoraux décelable à partir de l'examen clinique et des moyens d'imagerie (TDM, IRM, TEP).
- **Volume cible anatomoclinique « Clinical Target Volume » (CTV) :** il est divisé en volume cible anatomoclinique tumoral (CTV t) et ganglionnaire (CTVg).

Le CTV t comprend : le GTV, la totalité du col utérin, l'isthme et le corps utérin, la totalité des paramètres, tout ou une partie du vagin en fonction de l'extension tumorale à son niveau [3,24].

Le CTV g comprend : les aires ganglionnaires iliaques internes et externes, communes, obturatrices et présacrées. Les ganglions inguinaux en cas d'infiltration du 1/3 inférieur du vagin. Les aires lomboaortiques en cas d'atteinte ganglionnaire à ce niveau.

En post opératoire le CTVt comprend le lit opératoire, 3 cm de la partie supérieur du vagin, 0,5 cm dans la vessie en avant et le rectum en arrière, les paramètres et les clips chirurgicaux.

- **Volume cible planifié « Planning Target Volume » (PTV) :** c'est le volume à traiter car il prend en compte les erreurs de positionnement de la patiente et les mouvements des organes. Il est variable en fonction des moyens de contention utilisés. Le PTV comprend le CTVt plus une marge de 10 mm et le CTVg plus une marge de 7 mm.
- **Volume traité (VT) :** ce volume correspond à un niveau de dose minimale permettant d'atteindre le but du traitement. Dans l'idéal, ce volume traité devrait correspondre au volume prévisionnel. Il intervient dans l'optimisation du plan de traitement.
- **Volume irradié (VI) :** c'est le volume de tissus recevant une dose considérée comme significative vis-à-vis de la tolérance des tissus sains. Il intervient aussi dans l'optimisation du plan de traitement (figure 5).



**Figure 9 :** Illustration schématique du principe des volumes en radiothérapie [12].

- **Organes à risque** : les organes à risques à considérés sont : le rectum, le canal anal, le sigmoïde, la vessie, la cavité péritonéale et les têtes fémorales. Les reins et la moelle épinière sont à considérés en cas d'irradiation des aires lomboaortiques. La délinéation des organes à risques permet de connaitre la dose reçue et de limiter la toxicité en respectant leurs contraintes de doses (Tableau III) [3,37].

**Tableau III : Contraintes de doses des organes à risques [49].**

<b>ORGANES</b>	<b>CONTRAINTES DE DOSES</b>
Rectum/Canal anal/Sigmoïde	V70 Gy $\leq$ 25% <b>V60 Gy <math>\leq</math> 50%</b> V40 Gy $\leq$ 65% D2% $\leq$ à la dose prescrite
Vessie	V70 Gy $\leq$ 25% <b>V60 Gy <math>\leq</math> 50%</b> V40 Gy $\leq$ 65% D2% $\leq$ à la dose prescrite
Cavité péritonéale	V40 Gy $\leq$ 50% <b>V45 Gy <math>\leq</math> 250cc</b>
Têtes fémorales	<b>V50 Gy <math>\leq</math> 10 %</b> V40 Gy $<$ 30%
Reins	<b>V20 Gy <math>\leq</math> 30%</b>
Moelle épinière	<b>Dmax <math>\leq</math> 45 Gy</b>

Vx = le volume recevant la dose x

## **2) Dose-fractionnement-Etalement**

### **➤ Traitement curatif**

- Tumeur en place en radiochimiothérapie concomitante:  
45 à 50,4 Gy en fractionnement classique de 1.8 Gy ou 2 Gy en 25 ou 28 séances pendant 5 semaines. Puis un complément par curiethérapie pour atteindre 90Gy.

En l'absence de curiethérapie le complément de dose est apporté par radiothérapie externe en 2 temps à la dose de 20 Gy en 11 fractions de 1.8 Gy pour une dose totale de **65 Gy** [40,49].

**En IMRT** la dose totale peut être délivrée en 1 seul temps en boost intégré à la dose de 60 ou 66 Gy en hypofractionnement de 25 ou 30 fractions de 2,4 ou 2,2Gy. La dose équivalente à celle délivrée par fraction de 2 Gy (EQD2Gy) est égal à 70 Gy [55].

- Tumeur en place en radiothérapie seule 70 Gy en 35 fractions de 2Gy.
- En Post opératoire :  
45 Gy en 25 fractions de 1.8 Gy pendant 5 semaines ou 50.4 Gy en 28 fractions de 1.8 Gy suivi de curiethérapie ou 65 Gy en cas de RTE exclusive.

### **➤ Traitement Palliatif**

- 8 à 10 Gy en 1 fraction.
- 39 Gy en 13 fractions ou 30 Gy en 10 fractions.

## **3) Simulation**

La patiente doit être informée des différents temps de préparation et de réalisation du traitement. La vessie doit être pleine en demandant à la patiente de vider sa vessie 30 mn avant le scanner de simulation et les séances de traitement, puis de boire 500 cc d'eau et le rectum doit être vidé.

### **a- Positionnement-Immobilisation-Contention**

Le positionnement doit être confortable et reproductible. La patiente est installée en décubitus dorsale, bien aligné avec des lasers, avant-bras croisés sur la poitrine. Les cuisses sont soutenues par des repose genoux et les chevilles sur des cale-pieds.

Trois repères tridimensionnels proches de l'isocentre sont matérialisés sur la patiente.

### **b- Acquisitions des données**

Le faisceau d'acquisition se limite en haut entre l'interligne L2-L3 ou entre T10-T11 en cas d'irradiation lomboaortique et en bas à 2 cm sous les petits trochanters. Les coupes scannographiques doivent avoir une épaisseur de 2,5 à 3mm.

### **4) Délimitation des volumes cibles et organes à risque :**

Les différents volumes cibles GTV, CTV t, CTV g, PTV et les différents organes à risques sont délimités sur les consoles de contourage. Les volumes délimités sont transférés dans le système de planification du traitement (TPS) pour faire la dosimétrie.

### **5) Dosimétrie**

C'est la répartition et l'évaluation de la dose prescrite sur le volume cible et les organes à risques. Elle diffère en fonction de la technique d'irradiation.

#### **➤ Technique d'irradiation en Radiothérapie conventionnelle bidimensionnelle (RC2D)**

C'est la technique réalisée avec les appareils de cobaltothérapie.

La dose est délivrée en utilisant la technique à 4 faisceaux « en boîte »: 2 champs antéropostérieurs et 2 champs latéraux [40]. Les limites des faisceaux sont :

✓ **Champs antéropostérieurs : (figure 10).**

Limites supérieures : interligne L4-L5 dans les formes évoluées avec ou sans atteinte ganglionnaire, L5-S1 dans les formes précoces sans atteinte ganglionnaire. Interligne D12-L1 en cas d'irradiation lomboaortique.

Limites inférieures : elle dépend de l'extension de la lésion après visualisation du vagin par un tampon imbibé de produit radio-opaque, 2 cm après la tumeur dans le vagin.

Limites latérales : 1,5 cm en dehors du détroit moyen.

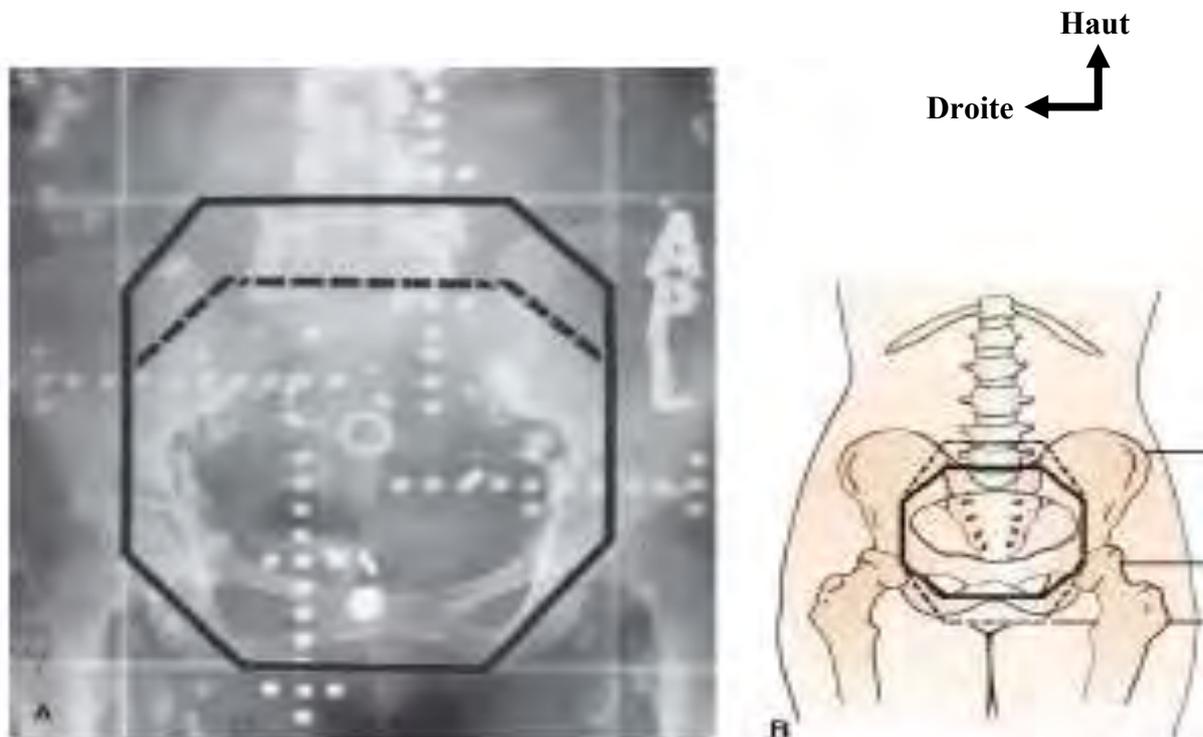
✓ **Champs latéraux**

Limites supérieures et inférieures : identiques avec les faisceaux antéropostérieurs.

Limites antérieures : mi symphyse pubienne

Limites postérieures : mi sacrum

Les protections sont ensuite dessinées sur les clichés radiologiques, sur les régions iliaques et les têtes fémorales. La dose reçue par les organes à risques n'est pas souvent connue.



**Figure 10** : Limites antérieures des faisceaux en radiothérapie conventionnelle [40].

### ➤ **Technique d'irradiation en radiothérapie**

#### **conformationnelle sans modulation d'intensité (RC3D)**

La RC3D permet de diminuer de 10% le volume du rectum et de vessie irradié par rapport à la radiothérapie conventionnelle [36,40].

La radiothérapie conformationnelle permet de délivrer la dose suivant la forme de la tumeur ou plus généralement du volume cible.

La planification dosimétrique en RC3D utilise des images de simulation du scanner (acquisition 3 D des volumes) pour définir le volume à irradier.

- En général le traitement se fait en boîte en utilisant 4 faisceaux : 2 faisceaux antéropostérieur et 2 faisceaux latéraux.
- Tout point du volume cible doit recevoir 95% à 107% de la dose prescrite recommande le rapport de l'International Commission Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 et 62 [12].

### ➤ **Technique d'irradiation en radiothérapie**

#### **conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)**

L'IMRT est une technique de traitement en radiothérapie qui permet de délivrer la dose suivant la forme de la tumeur et de moduler l'intensité (la fluence) au sein du faisceau de traitement [26,27]. Elle se caractérise par une modification volontaire de la dose dans le volume.

La Modulation d'intensité se fait par une modification automatique des champs par le collimateur multilame (MLC). Les lames occupent successivement des positions différentes de manière à n'exposer chaque partie du champ que pendant le temps nécessaire pour obtenir la dose voulue au point considéré. L'IMRT permet une bonne conformation aux volumes cibles, l'épargne des organes à risques et l'escalade de dose [26,55]. C'est une technique qui utilise en moyenne 5 à 7 faisceaux ceux qui rallonge le temps du traitement mais permet de multiplier les points d'entrée, mieux répartir la dose, améliorer la conformation aux volumes à traiter.

### ➤ **Arcthérapie volumétrique modulé (VMAT)**

Le VMAT apparu dans les années 2000 est la directe évolution de l'IMRT. Alors que l'IMRT utilise un faisceau modulé par les MLC et les variations du débit de dose, le VMAT associe en plus une rotation du bras au cours de l'irradiation [40,64].

C'est une technique d'IMRT où plusieurs paramètres évoluent pendant l'émission du rayonnement : les lames du MLC se déplacent de façon continue à vitesse variable lors de l'irradiation avec une variation du débit de dose et un déplacement en rotation continue et à vitesse variable du bras [29,40].

Pendant l'irradiation le bras de l'accélérateur linéaire d'électron décrit un ou plusieurs arcs et le MLC programme une séquence de forme de champs complexes. Le traitement est fait à l'aide d'arcs, qui peuvent être complets ou partiels. Un arc est défini par deux positions extrêmes entre lesquelles le faisceau est présent tout au long de la séquence.

Ce mouvement du bras permet de démultiplier les points d'entrée, multipliant ainsi les possibilités de délivrer la dose, et permettant donc de diminuer la dose aux organes à risque en se conformant au maximum au volume à traiter [3,40].

### ✓ **Les étapes de la dosimétrie en IMRT et en VMAT**

Contrairement à la RC3D où la planification est directe, la planification est inverse ou indirecte en IMRT.

En IMRT la dose qui doit être donnée aux volumes cible et la dose maximale autorisée aux organes à risques sont décidées au départ. A partir de ces données le TPS détermine qu'elle position des faisceaux est optimale pour parvenir à la distribution de dose prescrite sur le volume cible et respecter les contraintes sur les organes à risques [3,40]. Les étapes de la planification sont :

- Placement des couronnes ou rings autour du PTV pour provoquer une forte décroissance de la dose à l'extérieur du PTV.

Le logiciel du TPS déterminera :

- le nombre, la forme et la position des faisceaux ou le nombre d'arcs en cas de VMAT ;
- Le logiciel génère l'intensité en fonction des contraintes dosimétriques .
- Analyse de la distribution quantitative par les HDV en respectant les normes ICRU [12,26].
- Analyse de la distribution qualitative dans les trois plans par les isodoses.
- Calcul de l'index de conformité et d'homogénéité.
- Détermination des faisceaux de positionnement.
- Contrôle qualité des plans de traitement : l'IMRT nécessite pour chaque nouveau patient un contrôle de qualité des plans de traitement avant la mise en route du traitement. Il comporte la vérification de la concordance entre la dose calculée par le TPS et la dose mesurée sous l'accélérateur.
- Transfert des paramètres vers l'appareil de traitement.



**Figure 11 :** Distribution de dose pour une VMAT pelvienne à la dose de 48 Gy avec complément de dose jusqu'à 60 Gy sur la tumeur (CICD 2019).

**A :** plan axial,  
**B :** plan coronal,  
**C :** plan sagittal

Sur la coupe axiale:

- **Violet**= PTV 60 Gy ;
- **Jaune** : courbe isodose 95% ;
- **Vert** = PTV 48 Gy.

## ✓ Les indices dosimétriques

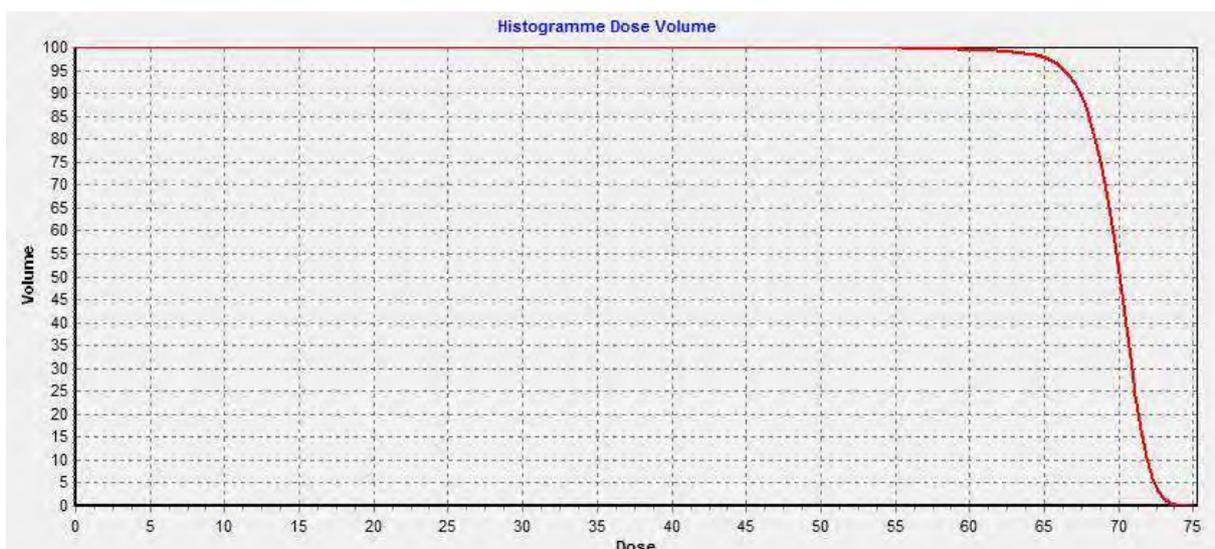
Ce sont des outils permettant l'analyse clinique et de recherche d'une dosimétrie donnée.

Les indices dosimétriques sont les HDV permettant de quantifier la dose à un volume donné et les coefficients, ratio et index.

### ▪ Les Histogrammes Dose Volume (HDV) (figure 7)

L'HDV est la représentation graphique de la distribution de dose dans un volume avec en abscisse la dose et en ordonnée le volume.

- La dose maximale est définie à D2% (dose dans 2% du volume du PTV)  $\leq$  107% de la dose prescrite.
- La dose médiane D50% doit être la dose de prescription et très proche de la dose de référence
- La dose minimale est définie à D98%.
- L'ICRU recommande que l'isodose de référence soit la 95% de la dose prescrite D95% [12,26].
- Le PTV doit recevoir entre 95 et 107 % de la dose prescrite [12,26].



**Figure 12 :** Représentation graphique d'un histogramme dose volume [40].

### ▪ **L'Indice d'homogénéité (IH)**

C'est la différence entre la dose maximale et la dose minimale normalisée par la dose médiane. L'objectif est d'atteindre 0.

$$\text{IH} = \text{D2\%} - \text{D98\%} / \text{D50\%}$$

### ▪ **L'indice de couverture (IC)**

C'est la division de la dose minimale par la dose de référence. L'objectif est de se rapprocher le plus possible de 1.

- Dr = dose de référence
- **IC = D98% / Dr**

## **6) Mise en place sous l'accélérateur linéaire**

Elle comporte plusieurs étapes.

- Positionnement et contention identique à celle de la simulation ;
- Vérification du bon positionnement : le contrôle du positionnement sous l'accélérateur est réalisé au minimum par imagerie portale embarquée de basse énergie, kilovolt (KV) visualisant uniquement les structures osseuses. En radiothérapie guidée par l'image (IGRT) on réalise le contrôle du positionnement et les mouvements des volumes cibles permettant ainsi un repositionnement plus fiable. L'IGRT est réalisée au minimum par tomographie conique, une scannographie de haute énergie ou par l'implantation de marqueurs fiduciels. Il comporte une acquisition d'image, un recalage avec l'imagerie scannographique de planification et une validation des corrections effectuées.
- La délivrance du traitement est effectuée après un positionnement correct.

### **V.2.2. La Curiethérapie**

C'est une technique de traitement en radiothérapie qui consiste à l'application d'une source radioactive au contact ou à l'intérieur de la tumeur. Elle permet de

délivrer des doses importantes sur la tumeur tout en épargnant les organes à risques.

La radiothérapie externe suivie de curiethérapie ne doit pas excéder plus de 56 jours dans la prise en charge des cancers du col utérin [43,49].

L'application de la curiethérapie se fait au bloc opératoire sous anesthésie locorégionale avec des applicateurs de sources spécifiques à la région traitée.

Les sources radioactives les plus utilisés sont l'Iridium 192, le Cobalt 60 et le Césium 137.

### **V.2.2.1. Types de curiethérapie**

#### **❖ Curieithérapie endocavitaire**

La source radioactive est placée au contact du col, des culs de sacs vaginaux et à l'intérieure de la cavité intra utérine. L'applicateur est placé au contact de la tranche de colporrhaphie en cas de curiethérapie post opératoire.

#### **❖ Curieithérapie interstitielle**

Les applicateurs utilisés permettent de placer la source à l'intérieur des paramètres.

### **V.2.2.2. Volumes cibles**

- **GTV** : volume macroscopique au moment de la curiethérapie,
- **CTV haut risque (HR)**: GTV + tout le col utérin+ extension para cervicale au moment de la curiethérapie,
- **CTV risque intermédiaire (IR)** : CTV HR + 5 à 15 mm comprenant l'extension de la tumeur initiale [43].

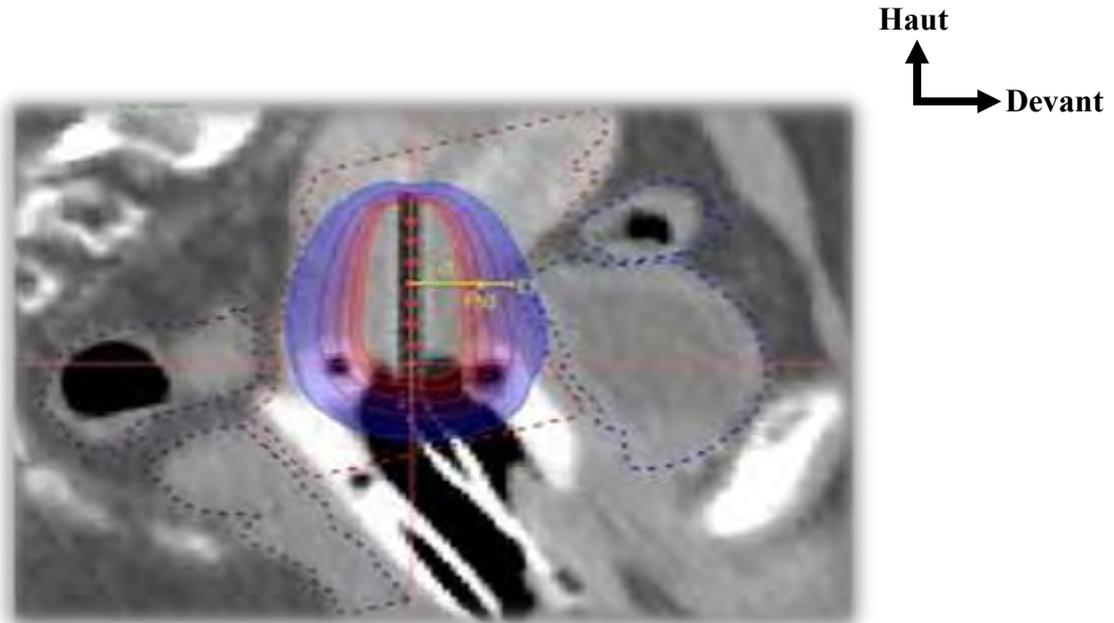
### **V.2.2.3. Dose**

- Après radiothérapie externe col en place : 4 x 7 Gy ou 3x 8Gy
- En postopératoire : après radiothérapie externe : 3 x 4 Gy ou 2 x 5 Gy

La curiethérapie est délivrée à haut débit de dose (HDR) avec une durée de traitement de 10 à 15 mn ou à bas débit de dose (LDR).

Une dose en EQD2 de 80 Gy en moyenne est délivrée dans le CTV HR et 60 Gy en moyenne dans le CTV IR en complément d'une irradiation externe.

- En préopératoire 60 Gy



**Figure 13** : Dosimétrie d'une curiethérapie utérovaginale (coupe sagittale).  
(Code couleur : Rouge= Courbe isodose 90 Gy ; Bleu = Isodose 65 Gy)

### V.2.3. Les Complications de la Radiothérapie

Les complications peuvent être aiguës ou tardives.

❖ **Complications aiguës** : elles peuvent être :

- digestives : Diarrhées dans 60% des cas, ténesmes, douleurs rectales ;
- urinaires : cystalgies dans 30% des cas, brulures mictionnelles, pollakiurie ;
- cutanées : radioépithélite et muqueuse mucite prédominant au niveau vulvo-vaginal, la marge anale, les plis inter-fessiers et inguinaux.

❖ **Complications tardives** : elles peuvent être :

- digestives : Grêle radique qui peut apparaître 6 mois à 24 mois après la radiothérapie, rectocolite radique qui peut apparaître 6 mois à 30 mois après l'irradiation, fistule digestive ;
- urinaire : Cystite radique apparaît généralement après 2 ans ;
- vaginale : dyspareunie, sténose vaginale ;
- vasculaire : thrombose veineuse, lymphoedème.

**V.2.4. Les moyens associés**

**V.2.4.1. La chirurgie**

Les associations radio-chirurgicales regroupent essentiellement les séquences curiethérapie suivie de chirurgie, irradiation externe-chirurgie, chirurgie-irradiation externe.

❖ **Types de chirurgie**

➤ **La Conisation**

La section à la forme d'un cône oblique en haut et en dedans, en regard du canal endocervical. La technique consiste à passer à 5 mm au-delà de la lésion exocervicale et à obtenir au moins 10 mm du canal endocervical. Elle peut se faire au bistouri froid ou électrique, au laser ou à l'anse diathermique [60,62].

➤ **Amputation intra-vaginal du col**

Elle intéresse le col en totalité ou la partie vaginale uniquement.

➤ **Trachélectomie élargie**

L'exérèse emporte le col, les paramètres et le 1/3 supérieur du vagin. L'objectif de cette intervention est de traiter de manière conservatrice les formes invasives du col utérin tout en préservant l'utérus et la fertilité.

## ➤ **Hystérectomie**

C'est l'intervention la plus fréquemment réalisée [31,60]

### - **Par voie abdominale : Pivert** décrit 5 types :

- **Type 1** ou Hystérectomie extra faciale, elle consiste à une simple exérèse de l'utérus, les ligaments sont sectionnés le plus près de l'utérus.
- **Type 2** ou Hystérectomie radicale modifiée avec dissection d'une partie des paramètres, du paracervix et une colpectomie du 1/3 supérieur du vagin.
- **Type 3** ou hystérectomie radicale avec dissection large du paramètre jusqu'à la paroi pelvienne et une colpectomie de la moitié supérieure du vagin.
- **Type 4** il s'agit d'une hystérectomie radicale avec dissection complète de l'uretère jusqu'à l'abouchement vésical et une colpectomie de la moitié supérieure du vagin.
- **Type 5** : exentération antérieure partielle.

L'hystérectomie est associée à une annexectomie bilatérale en raison du risque élevé de métastase ovarienne des formes localement avancés.

Cette chirurgie d'exérèse est associée à une lymphadénectomie pelvienne qui concerne les ganglions iliaques externes, obturateurs, iliaques internes et primitifs.

### - **Hystérectomie par voie basse :**

- Il existe deux types d'hystérectomie élargie par voie basse mais ces techniques ne permettent pas de faire le curage par cette voie. Le curage ganglionnaire est alors assuré par voie coelioscopique. La technique de Schauta Stokel correspond au Piver II et celle de Schauta Amrich au Piver III [60].

### ➤ **Exentération pelvienne**

L'exentération pelvienne peut être antérieure comprenant une cystectomie et une dérivation urinaire ou postérieure avec résection rectale et rétablissement de la continuité.

### ➤ **Transposition ovarienne**

Consiste au déplacement des ovaires dans la cavité abdomino-pelvienne en dehors des champs d'irradiation.

## ❖ **Les Complications de la chirurgie**

### ➤ **Complications peropératoires :**

- Hémorragies ;
- Plaies urinaires : vésicale et urétérale ;
- Plaies digestives ;
- Traumatisme neurologique du nerf obturateur.

### ➤ **Complications post opératoires :**

- Complications thromboemboliques : thrombose veineuse des membres inférieurs ;
- Complications infectieuses : cystite ;
- Complications urinaires : fistule vésico-vaginale, sténoses urétrales ;
- Complications digestives : perforation digestive, occlusion ;
- Complications vasculaires : lymphocèle et lymphœdème des membres inférieurs.

## **V.2.4.2. La chimiothérapie**

Les associations radiochimiothérapie regroupent essentiellement l'administration de la chimiothérapie en concomitance à l'irradiation ou en adjuvant.

En concomitance la chimiothérapie à un effet : radio-sensibilisant par supra-additivité, coopération temporelle mais aussi un effet de coopération spatial en agissant sur les micrométastases [60,65].

### ❖ **Drogues**

Le cisplatine est la drogue majeure dans le traitement des cancers du col utérin [31,60].

Autres : carboplatine, 5FU, Ifosfamide, Paclitaxel, Doxorubicine, Gemcitabine, Vinorelbine, Topotécan

### ❖ **Protocoles et schéma**

**En Concomitance :** Cisplatine 40mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines

- Carboplatine hebdomadaire ;
- Gemcitabine 100mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire.

**En néoadjuvant, rechute ou métastase :**

- Cisplatine 50mg/m<sup>2</sup> - Paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> ;
- Carboplatine - Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> ;
- Gemcitabine-Paclitaxel ;
- Cisplatine-Topotécan.

### ❖ **Les complications de la chimiothérapie :**

- **Hématologique :** neutropénie, thrombopénie, anémie ;
- **Digestive :** anorexie, nausée, vomissements, diarrhée ;
- **Rénale :** insuffisance rénale ;
- **Cutanéo-muqueuse :** alopecie, mucite.

- **Neurologique** : neuropathie périphérique
- **Auditive** : baisse de l'audition

### **V.2.4.3. Les thérapies ciblées**

Plusieurs voies ont été étudiées avec des résultats encourageants mais au dépend d'une toxicité digestive et hématologique importante. Les plus utilisées dans le cancer du col sont :

- les antis (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor : Bévacicumab ;
- les antis Epidermal growth factor receptor (EGFR) : Cétuximab qui peut être utilisé en concomitance avec la radiothérapie [29,49].
- Immunothérapie avec les anti PD 1 (Programmed death 1), les anti CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte associated antigen)
- Les nanoparticules.

## **V.3. Les Indications thérapeutiques**

Tous décision thérapeutique doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

### **V.3.1. Stades localisés**

**Stade IA1 et IA2 : le traitement standard est la chirurgie [4,31,69]**

#### **❖ Femme désireuse d'une grossesse**

Sans embolie lympho-vasculaire : conisation ;

Avec embolie lympho-vasculaire : trachélectomie élargie.

#### **❖ Femme non désireuse d'une grossesse :**

Hystérectomie totale ;

Lymphadénectomie pelvienne si IA2

## **Stade IB1 : la chirurgie est privilégiée [4,31,69]**

### **❖ Femme désireuse d'une grossesse**

Trachélectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne.

### **❖ Femme non désireuse d'une grossesse**

Différentes options de traitement sont possibles.

- Colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne (CHL).
- Curiethérapie utérovaginale suivie 6 à 8 semaines après de chirurgie.
- RTE suivie de chirurgie.
- RTE + curiethérapie

**La Radiochimiothérapie adjuvante après CHL** sera proposée en cas de taille tumorale > 4 cm, envahissement ganglionnaire, marge d'exérèse positive au niveau vaginale, envahissement paramétrial, présence d'emboles lympho-vasculaires, invasion stromale > 3 mm [69].

### **V.3.2. Stades localement avancés : IB2 à IVA**

La radiochimiothérapie concomitante (RCC) suivi de curiethérapie utérovaginale est le traitement standard des formes localement avancés depuis 1999 après la publication de 5 essais randomisés [4,69]. Ces essais sont confirmés par les méta-analyses de Green [25] (24 essais randomisés) et du groupe Chemoradiotherapy in cervical cancer [63] (15 essais randomisés) en comparant une RCC utilisant du cisplatine et une radiothérapie seule.

La chimiothérapie apporte à 5 ans un bénéfice en survie globale de 6% [25,40,63].

### **V.3.3. Formes métastatiques (stade IVB):**

Les formes métastatiques sont traitées par une poly-chimiothérapie comportant un sel de platine. L'association Cisplatine-Paclitaxel a montré plus de bénéfice

par rapport aux autres [50]. L'association carboplatine-taxol est indiquée chez les patientes ayant déjà reçu du cisplatine en RCC. Le Topotecan seul est indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Les soins de support doivent être privilégiés en cas de plusieurs facteurs de mauvais pronostic.

Les thérapies ciblées Bévacicumab ou Pembrolizumab en combinaison avec l'association Cisplatine-Paclitaxel.

La radiothérapie pelvienne peut être discutée en cas de bonne réponse après 6 cycles de chimiothérapie ou pour éviter les progressions périnéales.

Une chirurgie d'exérèse des métastases peut parfois être proposée.

#### **V.3.4. Récidives locorégionales**

- Récidive après stade localisé traité par chirurgie seule : chirurgie ou radiochimiothérapie selon l'extension, les possibilités techniques et le souhait de la patiente [14].
- Récidive centropelvienne après radio-chimiothérapie le traitement de référence est la pelvectomie antérieure, postérieure ou totale selon l'extension de la maladie.
- Récidive latérale après radio-chimiothérapie : chimiothérapie exclusive.

### **V.4. Surveillance**

#### **V.4.1. Buts**

Détecter et traiter toutes les manifestations aiguës en rapport avec le traitement ;

Evaluer la réponse tumorale ;

Faire un diagnostic précoce des récurrences.

#### **V.4.2. Moyens**

Les moyens utilisés lors de la surveillance sont :

- l'examen clinique : c'est le moyen de surveillance le plus spécifique [4,31] ;
- le frottis cervico-vaginal : difficile à interpréter après irradiation, il y a un intérêt à être complété par la recherche d'ADN tumorale ;
- la TDM thoraco-abdomino-pelvienne à demander un an après le traitement ;
- l'IRM et la SCC sont à demander en cas de suspicion de récurrence.

### **V.4.3. Rythme**

#### **❖ Au cours du traitement**

La surveillance est hebdomadaire pendant la radiothérapie.

#### **❖ Après le traitement**

Examen clinique : tous les 3 mois la première année, puis tous les 4 mois la deuxième année, puis tous les 6 mois à partir de la troisième année jusqu'à la cinquième année et une fois tous les ans après 5 ans [31,60].

FCU 6 mois après l'irradiation, puis tous les ans.

SCC, TDM un an après le traitement puis en fonction des signes d'appels.

# DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

## **I. MATERIELS ET METHODES**

### **I.1. Cadre de l'étude**

#### **I.1.1. Description des lieux**

Notre étude est réalisée au Centre International de Cancérologie de Dakar (CICD).

Le CICD fait partie d'un groupe de centres dédiés à la cancérologie générale, spécialisés dans les hautes technologies en radiothérapie, et aux traitements médicaux des cancers. Il s'agit d'un centre à vocation régionale et sous-régionale.

Le centre offre également le dépistage et la prévention des cancers dans un cadre de recherche et de formation des spécialistes en cancérologie.

Le centre dispose de trois unités :

- une unité d'accueil et de consultations multidisciplinaires avec un bureau d'accueil, un secrétariat, une salle de RCP et 3 bureaux de consultation.
- Une unité de radiothérapie avec une salle d'attente, 3 bureaux de consultation, une salle de scanner qui comporte un scanner de 16 barrettes pour la simulation et le diagnostic, une salle de planification du traitement, 2 salles de traitements (bunker) avec accélérateur d'électron, 3 cabines de déshabillage ;
- une unité de chimiothérapie avec 7 lits, une salle de préparation avec une hotte à flux laminaire, une pharmacie et un bureau du pharmacien.

#### **I.1.2. L'équipement**

L'équipement de traitement de la radiothérapie est composé :

- d'un accélérateur linéaire de type Elekta avec une puissance de 6 MV, qui comporte un collimateur principal et un collimateur secondaire de 180 lames ;
- un imageur embarqué qui permet d'obtenir des images 2D ou 3D ;
- une table de traitement en carbone avec des mouvements dans les trois dimensions et une rotation axiale.

### **I.1.3. Le personnel :**

Le personnel est composé de :

- 1 Administrateur
- 2 Radiothérapeutes
- 1 Chirurgien cancérologue
- 1 Chimiothérapeute
- 1 Sexologue Andrologue
- 2 Médecins Internes
- 1 Médecin Généraliste
- 1 Physicien
- 3 manipulateurs en radiothérapie
- 1 infirmière
- 1 Psychologue médical
- 2 Secrétaires
- 2 Réceptionnistes
- 1 Technicien supérieur en maintenance Elekta

### **I.1.4. Le mode de fonctionnement**

Le mode de recrutement des malades se fait à partir de la consultation des différents spécialistes du centre mais aussi des références des autres praticiens hospitaliers et privés. Le recrutement se fait aussi à partir des références de la sous-région, notamment le Burkina, la Guinée, le Bénin, le Mali etc. Le dossier des malades est informatisé et chaque patient à une carte magnétique personnalisée.

## **I.2. Objectif de l'étude**

Ce travail est une étude prospective descriptive portant sur 20 patientes atteintes de carcinome invasif du col utérin traitées par radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie sélectionnées sur une période de 12 mois de juillet 2019 à Juin 2020.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la technique de traitement du boost intégré simultané dans les cancers du col localement avancés en évaluant la dosimétrie, la toxicité du traitement et la réponse précoce.

### **I.3. Critères d'inclusion**

Les patientes étaient retenues dans notre étude selon les critères suivants :

- carcinome invasif du col de l'utérus confirmé par un examen histologique ;
- traitées par une radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie ;
- irradiation de la tumeur ou du lit opératoire associée à une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires ;
- utilisation de la technique du boost intégré simultané ;
- dose totale d'irradiation de 60 Gy en 25 fractions ;
- durée de suivi supérieure à 6 mois après la radiothérapie.

### **I.4. Critères d'exclusion**

- Cancer du col utérin traité pour une radiothérapie néoadjuvante ;
- Cancer du col utérin traité pour une radiothérapie palliative.

### **I.5. Paramètres étudiés**

Nous avons étudié les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des différentes patientes atteintes de carcinome invasif du col utérin traitées par radiothérapie avec boost intégré simultané.

### **I.6. Recueil et analyses des données**

#### **I.6.1. Méthodes de recueil**

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutique sont recueillies dans un logiciel informatique d'enregistrement et de suivi des malades du CICD appelé Onchronos. Les données concernant l'évaluation

dosimétrique des différents plans de traitement des patientes sont obtenues grâce au logiciel de planification du traitement en radiothérapie du CICD appelé Pinnacle avec sa dernière version 1.3.

Toutes les données recueillies sont enregistrées sur une fiche d'exploitation (voir annexes).

L'état général des patientes a été évalué par l'échelle de statut de performance de l'OMS (PS).

- PS 0 : patiente capable d'une activité identique à celle précédant la maladie.
- PS1 : patiente avec activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- PS 2 : patiente ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps.
- PS 3 : patiente capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.
- PS 4 : patiente incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.

La taille tumorale était appréciée lors de l'examen gynécologique et avec les résultats de l'IRM et du scanner.

Nous avons considéré comme anémie tout taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl. Les anémies ont été réparties en anémie légère si le taux d'hémoglobine est compris entre 11 et 11,9 ; anémie modérée si le taux d'hémoglobine est compris entre 8 et 10,9 et anémie sévère si le taux est inférieur à 8 g/dl.

Nous avons considéré comme une élévation du taux de la créatininémie si sa valeur est supérieure à 14 mg/l.

Nous avons utilisé la classification FIGO 2009 pour classer les malades en fonctions du Stade de la maladie [46 ].

La chimiothérapie était néoadjuvante chez toutes les patientes qui ont reçu une chimiothérapie avant la réalisation de la radiothérapie. La chimiothérapie était considérée comme concomitante à la radiothérapie chez toutes les patientes qui ont reçu pendant la radiothérapie une chimiothérapie. Le protocole de chimiothérapie utilisé pendant la radiothérapie était le cisplatine à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine durant tout l'étalement de la radiothérapie.

La radiothérapie était considérée comme exclusive chez toutes les patientes qui n'avaient pas une indication de chirurgie. La radiothérapie était considérée comme adjuvante chez les patientes qui ont bénéficié d'une hystérectomie suivie de radiothérapie.

La dose de 48 Gy était utilisée sur les aires ganglionnaires pelviennes, les paramètres sains, et la dose de 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy sur le col et les extensions macroscopiques de la tumeur ou le lit opératoire pour les patientes opérées.

Toutes les patientes avaient une dose prescrite en boost intégré simultané (SIB) de 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy par fraction pour atteindre une dose de 70 Gy en équivalent de dose de 2Gy sur la tumeur et 48 Gy en 25 fractions.

Les patientes étaient simulées en décubitus dorsal, bras croisés sur la poitrine, avec utilisation de repose genou et cal pieds. Les images scannographique étaient obtenues sur un scanner 16 barrettes avec des coupes axiales de 2,5 mm et reconstruction sur le plan sagittal et coronal. Les patientes étaient simulées et traitées avec une vessie pleine et rectum vide.

Deux CTV étaient délinés :

CTV 60 qui comprend : la tumeur macroscopique cervicale et ganglionnaire, tout le col, l'utérus et les fornix vaginaux.

CTV 48 : les aires ganglionnaires iliaques communes, externes et internes ; obturatrices et présacrées. Les paramètres sains, le vagin.

Les PTV étaient obtenus en ajoutant une marge de 7 mm aux CTV.

**Tableau III** : Limites de contourage des volumes cibles

<b>Volumes cibles</b>	<b>Définition</b>	<b>PTV</b>	<b>Définition</b>
<b>CTV 60</b>	GTV T ou N, tout le col, l'utérus, la tranche de colporraphie jusqu'à 3cm du vagin.	<b>PTV 6</b>	CTV+7 mm
<b>CTV 48</b>	Aires ganglionnaires iliaques communes, internes, externes, présacrées. Paramètres, Vagin	<b>PTV 48</b>	CTV+7 mm

Les organes à risques comprenaient le rectum, la vessie, l'intestin grêle et les têtes fémorales.

La technique de traitement utilisée était la RCMI par VMAT avec guidage par l'imagerie scannographique de contrôle (CBCT). Le traitement était réalisé avec un accélérateur linéaire d'électron type Elekta Synergy Linac avec des photons d'énergie 6 MV.

La dose était délivrée par deux arcs pour une rotation de 340 degrés. Le premier arc fait une rotation de 160° à 200° dans le sens antihoraire et le deuxième fait une rotation de 200° à 160° dans le sens horaire.

Les données dosimétriques ont été obtenues avec le logiciel Pinnacle version 1.3.

- En analysant les histogrammes doses volumes (HDV) des volumes cibles prévisionnels de la dose totale (PTV 60) et des organes à risques.
- La dose minimale est évaluée à D98%.
- Les 95% du volume des PTV doivent recevoir entre 95 et 107 % de la dose prescrite.
- Nous avons retenu comme indice de conformation des volumes traités l'indice homogénéité (IH) et l'indice de couverture (IC).
- L'analyse qualitative de la couverture était réalisée en appréciant les courbes de l'isodose 95 % des volumes des PTV dans les coupes axiales, transversales et coronales.

Les patientes ont été suivies une fois par semaine durant tout le long du traitement pour rechercher des effets secondaires. Le premier contrôle clinique post irradiation était réalisé à un mois après la fin du traitement et puis tous les 3 mois. La toxicité du traitement était recherchée lors des consultations hebdomadaires et des consultations de suivi post irradiation.

La toxicité du traitement était classée en fonction de la gravité des effets secondaires en cinq grades en utilisant la dernière version de l'échelle du Common Terminology Criteriae for Adverse Events (CTCAE) version 5.0

- **Grade 1 : légère** : asymptomatique ou légèrement symptomatique, ne nécessite aucune intervention.
- **Grade 2 : modérée** : nécessite un traitement médical local ou léger.
- **Grade 3 : Sévère** : nécessite un traitement médical, pas de mortalité immédiate, peut nécessiter un arrêt du traitement et une hospitalisation.
- **Grade 4 : potentiellement mortelle**, nécessite une hospitalisation et/ou un traitement en urgence.
- **Grade 5 : Décès** liés aux effets secondaires.

La réponse au traitement était obtenue lors des consultations de suivi post thérapeutique par l'examen clinique et l'imagerie.

- La réponse complète consiste à une disparition de toutes lésions cliniquement apparentes.
- La réponse partielle consiste à une diminution d'au moins 30% du plus grand diamètre de la lésion tumorale.
- La progression a consisté à une augmentation d'au moins 20% du plus grand diamètre de la tumeur ou apparition d'une nouvelle lésion tumorale.
- La stabilité a consisté à l'absence de réponse et de progression.

### **I.6.2. Méthodes d'analyses**

La saisie et l'analyse des données étaient réalisées avec le logiciel SPSS 20.0.

Toutes les variables quantitatives ont été analysées en déterminant le maximum, le minimum, la moyenne et l'écart-type et classées en normales et anormales. Toutes les variables qualitatives ont été analysées en déterminant la fréquence et le pourcentage.

Les histogrammes et les figures étaient réalisés avec Microsoft office Excel 2010.

## II. RESULTATS

### II.1. Epidémiologie

#### II.1.1. Fréquence

Durant la période de notre étude allant de juillet 2019 à Juin 2020 nous avons suivi au centre international de cancérologie de Dakar 20 cas de cancer du col utérin confirmés histologiquement et traités par Radiothérapie avec boost intégré simultané.

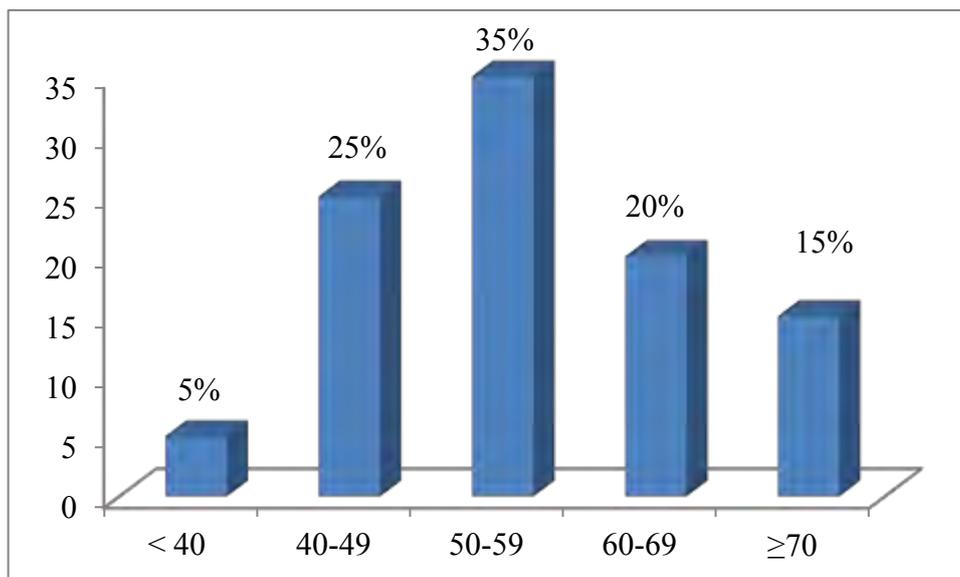
Les cancers du col utérin suivis au CICD représentaient durant cette période 12% des cancers après celui du Sein 28,5% et de la prostate 13,4%.

#### II.1.2. Age

L'âge moyen de nos patientes était de 55 ans avec des extrêmes allant de 33 ans à 79 ans. La tranche d'âge la plus représentée était de 50-59 ans comprenant 7 patientes soit 35 % des cas, suivie des tranches d'âges 40-49 ans comprenant 5 patientes soit 25% des cas, la tranche 60-69 ans comprenant 4 patientes, soit 20% des cas et de la tranche 70 ans et plus chez 3 patientes soit 15% et les moins de 40 ans chez 1 patiente soit 5% des cas.

Nous avons retrouvé 12 patientes soit 60% âgées entre 40 et 65 ans.

La figure 8 montre la répartition des patientes par tranche d'âge de 10 ans.



**Figure 14 :** Répartition des patientes par tranche d'âge de 10 ans

## II.2. Données cliniques

### II.2.1. Performance statut de l’OMS

Le score de performance moyen était de 1 avec des extrêmes allant de 0 à 3. Le score 1 était retrouvé chez 11 patientes soit 55% des cas, suivi du score 0 chez 7 patientes soit 35% des cas puis les scores 2 et 3 comprenant chacun 1 patiente soit 5 % des cas.

**Tableau IV** : Répartition des malades selon le Performance statut de l’OMS

PS	Effectifs	Pourcentage
0	7	35,0
1	11	55,0
2	1	5,0
3	1	5,0
Total	20	100,0

### II.2.2. Durée d’évolution des signes cliniques

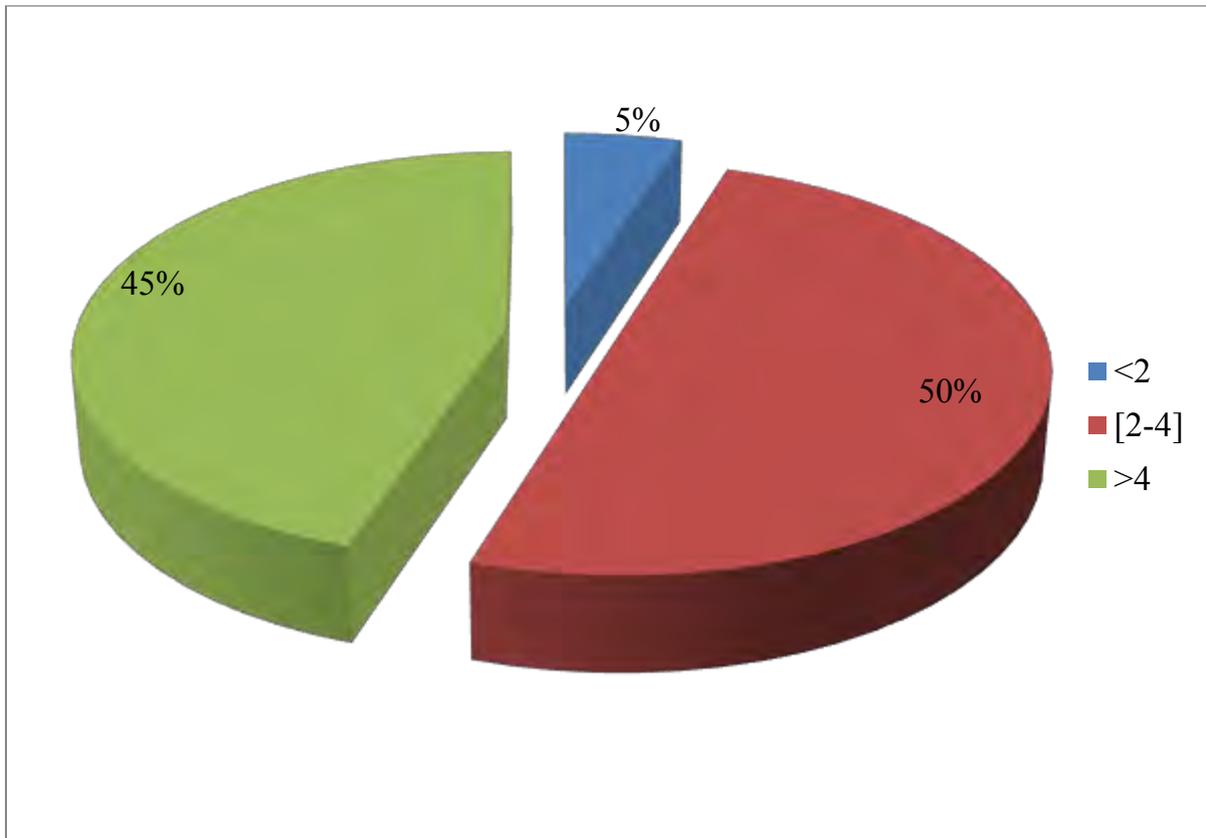
La durée dévolution moyenne des signes cliniques avant le début de la prise en charge était de 5 mois avec des extrêmes allant de 1 à 12 mois. Une durée d’évolution inférieure à 3 mois était retrouvée chez 6 patientes soit 30% des cas. Une durée d’évolution entre 3 et 6 mois était retrouvée chez 10 patientes soit 50% des cas et une durée d’évolution supérieure à 6 mois était retrouvée chez 4 patientes soit 20 % des cas.

**Tableau V** : Répartition de la durée d’évolution des signes cliniques

Durée d’évolution (mois)	Effectifs	Pourcentage
< 3	6	30
3 - 6	10	50
> 6	4	20
Total	20	100,0

### II.2.3. Taille tumorale

La taille tumorale moyenne était de 4,5 cm avec des extrêmes allant de 1 à 8 cm. La taille tumorale inférieure à 2 cm était retrouvée chez 1 patiente soit 5 % des cas, la taille tumorale comprise entre 2 et 4 cm chez 10 patientes soit 50 % des cas et la taille tumorale supérieure à 4 cm était retrouvée chez 9 patientes soit 45% des cas.

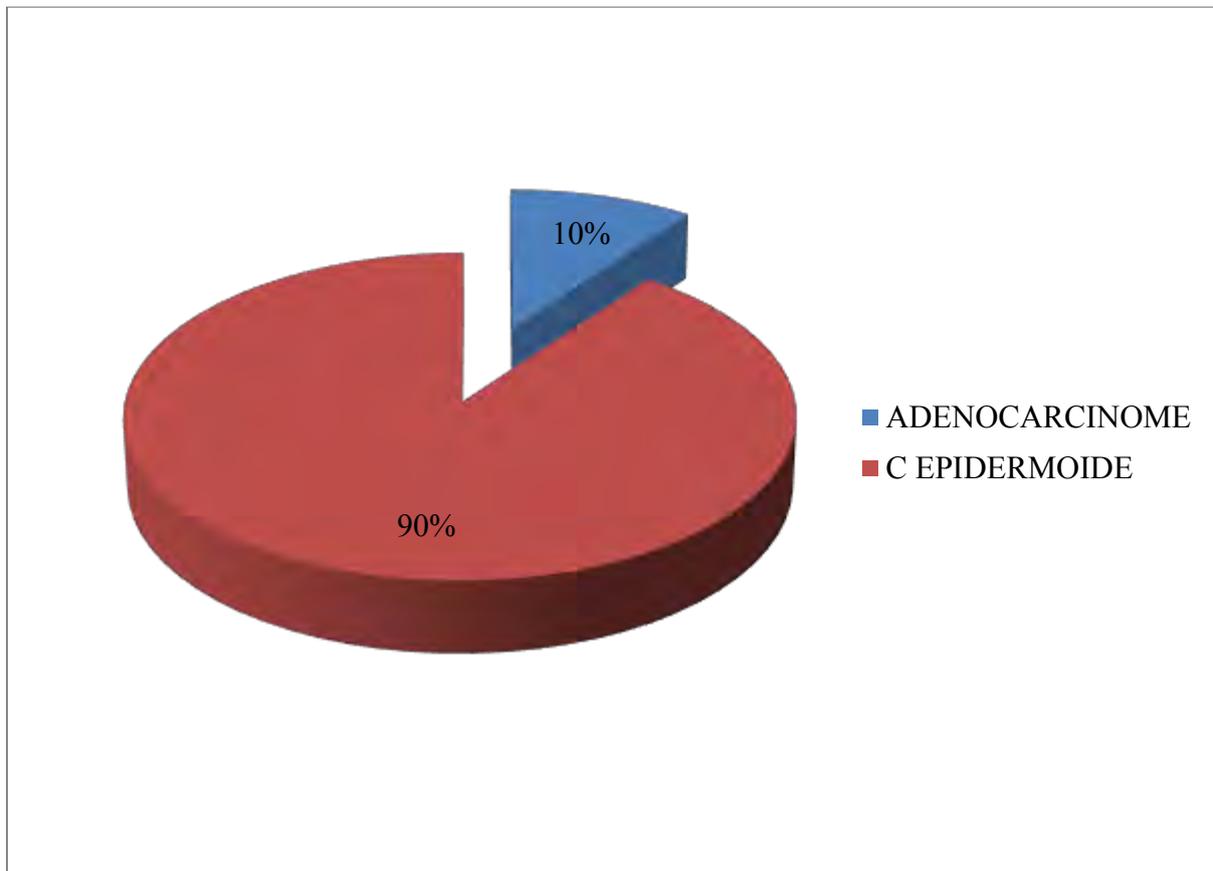


**Figure 15 :** Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale

## II.3. Données paracliniques

### II.3.1. Histologie

Le type histologique était précisé chez toutes les patientes. Le carcinome épidermoïde était retrouvé chez 18 patientes soit 90% des cas et l'adénocarcinome était retrouvé chez 2 patientes soit 10 % des cas.



**Figure 16 :** Répartition des patientes en fonction du type histologique

### II.3.2. Radiologie

Parmi les bilans d'extensions locorégionaux et à distances l'IRM était retrouvée chez 13 patientes soit 65% des cas, la TDM chez 18 patientes soit 90 % des cas. Nous avons retrouvé 12 patientes qui avaient réalisé une IRM et une TDM soit 60 % des cas.

La cystoscopie était retrouvée chez 5 patientes soit 25% des cas.

**Tableau VI** : Répartition des patientes selon le bilan d'extension

	Effectifs	Pourcentage
TDM	18	90
IRM	13	65
Cystoscopie	5	25
RX thorax	1	5

### II.3.3. Biologie

- Le taux d'hémoglobine moyen était de 10,7 g/dl, avec des extrêmes allant de 6,4 à 13,2 g/dl.

Un Taux d'hémoglobine inférieure à 12 g/dl était retrouvé chez 13 patientes soit 65 % des cas. Un taux d'hémoglobine supérieure ou égal à 12 g/dl était retrouvé chez 7 patientes soit 35 % des cas. Une anémie légère était retrouvée chez 5 patientes soit 25 % des cas, une anémie modérée chez 7 patientes soit 35 %, une anémie sévère chez 1 patiente soit 5% des cas.

**Tableau VII** : Répartition des patientes en fonction du taux d'hémoglobine.

Taux hémoglobine (g/dl)	Effectifs	Pourcentage
< 12	13	65
≥ 12	7	35
Total	20	100,0

- Le Taux de créatinémie moyen était de 11,2 mg/l avec des extrêmes allant de 6 mg/l à 33 mg/l.

Le taux de créatininémie inférieur ou égal à 14 mg/l était retrouvé chez 17 patientes soit 85% des cas et le taux de créatininémie supérieur à 14 mg/l était retrouvé chez 3 patientes soit 15% des cas.

**Tableau VIII** : Répartition des patientes selon le taux de la créatininémie

<b>Taux Créatinémie (mg/l)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
≤ 14	17	85
> 14	3	15
Total	20	100,0

- La sérologie rétrovirale au virus de l’immunodéficience acquise était retrouvée chez 10 patientes soit 50% des cas et 10 patientes soit 50% avaient une sérologie non précisée.

Une sérologie positive était retrouvée chez 1 patiente soit 5 % des cas et 9 patientes 45 % des cas avaient une sérologie négative.

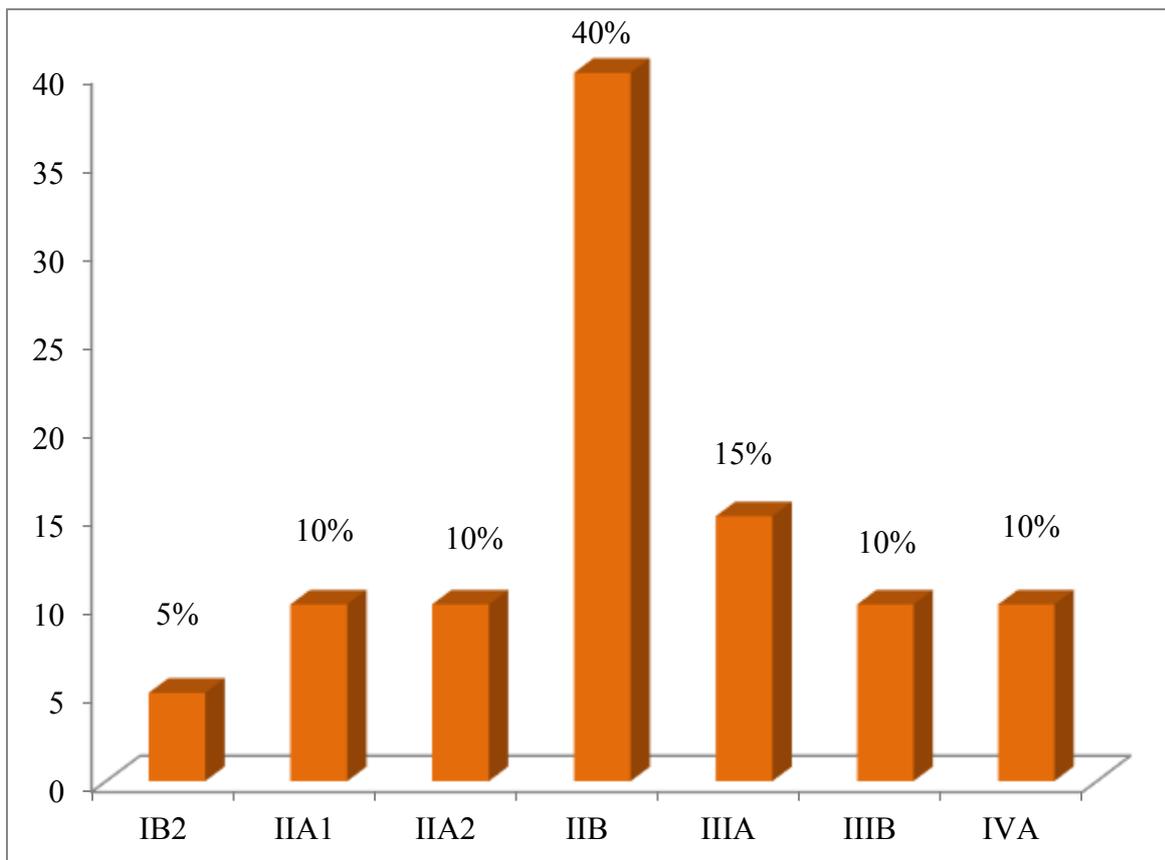
**Tableau IX** : Répartition des patientes selon la sérologie au VIH

<b>Sérologie VIH</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
NEGATIVE	9	45,0
NON Précisée	10	50,0
POSITIF	1	5,0
Total	20	100,0

#### II.4. Classification par stade FIGO

Le stade IB2 était retrouvé chez 1 patiente soit 5 % des cas. Le stade IIA1 était retrouvé chez 2 patientes soit 10%, le stade IIA2 chez 2 patientes soit 10 % des cas.

Le stade IIB était retrouvé chez 8 patientes soit 40 % des cas. Le stade IIIA était retrouvé chez 3 patientes soit 15% des cas et le stade IIIB et IVA chez 2 patientes chacun soit 10% des cas.



**Figure 17 :** Répartition des patientes en fonction du stade de la maladie

## II.5. Traitement

### II.5.1. Les indications thérapeutiques

Les différentes indications thérapeutiques retrouvées étaient au nombre de quatre :

- une radiothérapie seule retrouvée chez 03 patientes soit 15% des cas ;
- une radiochimiothérapie concomitante retrouvée chez 11 patientes soit 55% des cas ;
- une chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiochimiothérapie concomitante retrouvée chez 04 patientes soit 20 % des cas ;
- une chirurgie première suivie de chimiothérapie et de radiochimiothérapie concomitante était retrouvée chez 02 patientes soit 10% des cas.

**Tableau X** : Répartition des patientes en fonction de la stratégie thérapeutique

<b>Modalités de la radiothérapie</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Chimio + RCC	04	20
Chirurgie+chimiothérapie+RCC	02	10
RCC d'emblée	11	55
Radiothérapie seule	03	15
Total	20	100

### ❖ La chirurgie

La radiothérapie adjuvante à une chirurgie était retrouvée chez 2 patientes soit 10 % des cas.

La radiothérapie exclusive associée ou non à une chimiothérapie était retrouvée chez 18 patientes soit 90% des cas.

**Tableau XI** : Répartition des patientes en fonction de l'indication de la radiothérapie

Indication de la radiothérapie	Effectifs	Pourcentage
Adjuvante	2	10,0
Exclusive	18	90,0
Total	20	100,0

### ❖ La chimiothérapie

La radiothérapie associée à une chimiothérapie était retrouvée chez 17 patientes soit 85 % des cas et 3 patientes soit 15 % n'avaient pas reçu de chimiothérapie.

La chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiochimiothérapie était retrouvée chez 6 patientes soit 30% des cas.

## II.5.2. La Radiothérapie Externe

Toutes les patientes de l'étude avaient bénéficié d'une radiothérapie externe par VMAT au niveau du pelvis avec surimpression au niveau de la tumeur chez 18 patientes soit 90 % des cas et surimpression au niveau du lit tumoral chez 2 patientes opérées soit 10% des cas.

### II.5.2.1. Dose- fractionnement-Etalement

Deux niveaux de dose étaient délivrés chez toutes les patientes : 60 Gy en 25 fractions sur les lésions macroscopiques (CTV 60) et 48 Gy en 25 fractions sur les aires ganglionnaires et les paramètres sains (CTV 48) sur 5 semaines.

## II.5.2.2. Analyse Dosimétrique

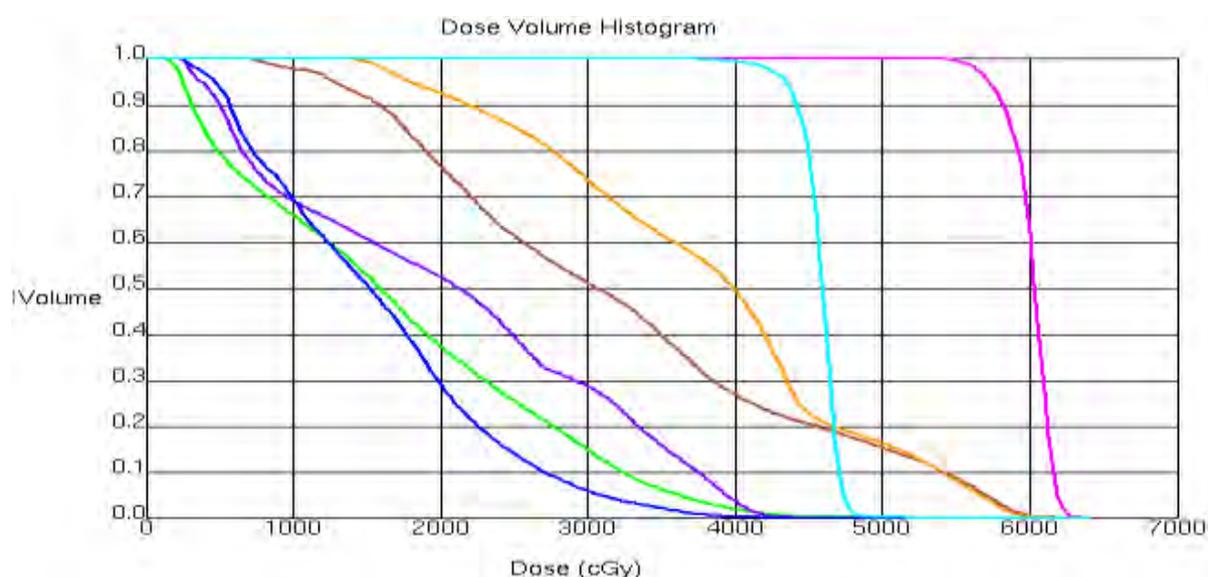
### ❖ Analyse dosimétrique des volumes cibles prévisionnels (PTV)

- La dose maximale reçue par les PTV était de 63,8 Gy, la dose moyenne était de 60 Gy et la dose minimale était de 55 Gy.

**Tableau XII** : Répartition des doses aux niveaux des PTV

Dose RTH	N	Minimum	Maximum	Moyenne
60	20	55	63,8	59,8

- La dose dans 95% du volume cible prévisionnel (D 95%) était supérieure à 95 % de la dose prescrite chez toutes les patientes.
- La dose dans 95% du volume cible prévisionnel (D 95%) était inférieure à 107 % de la dose prescrite chez toutes les patientes.
- La dose dans 50% du PTV (D 50%) était égale à la dose prescrite chez toutes les patientes.



**Figure 18** : Histogramme dose volume chez une patiente

Code couleur :

**Violet**= PTV 60Gy ;

**Bleu**= PTV 48Gy,

**Marron**= Rectum,

**Orange** = Vessie,

**Bleu clair**= Grêle,

**Bleu foncé** = Tête fémorale droite ;

**Vert** = tête fémorale gauche)

### ❖ Calcul des indices dosimétriques

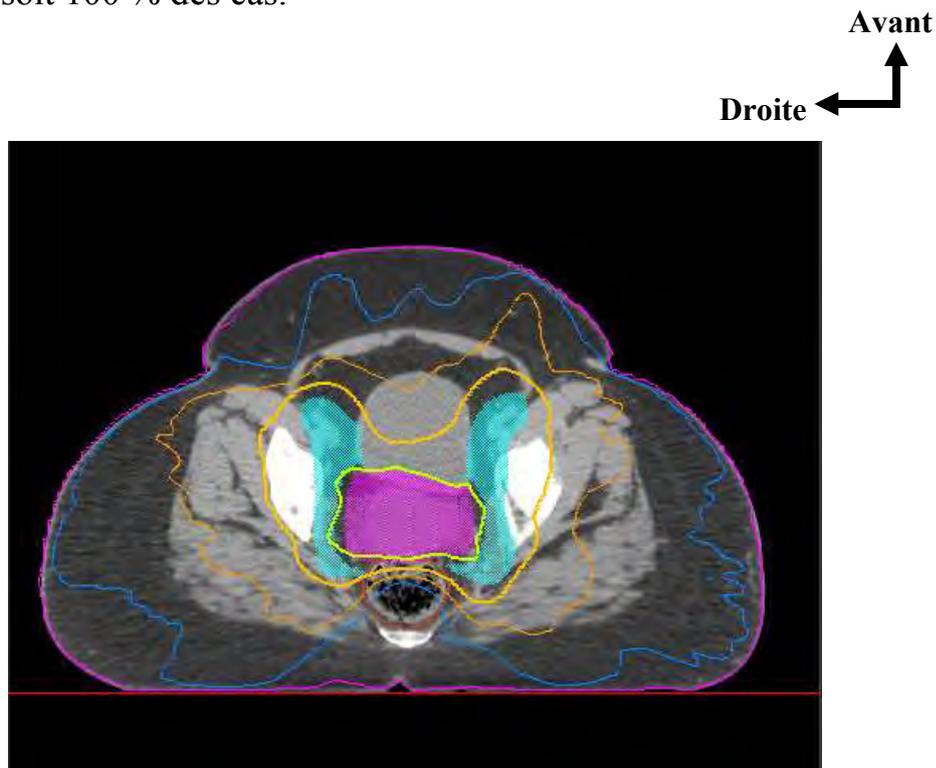
- L'indice de couverture moyenne était de 0,98 avec des extrêmes allant de 0,99 à 0,96.
- L'indice homogénéité moyen était de 0,08 avec des extrêmes allant de 0,11 à 0,05

**Tableau XIII** : Description des indices de conformation

Indice dosimétrique	Minimum	Maximum	Moyen
Couverture	0,96	0,99	0,98
homogénéité	0,05	0,11	0,08

### ❖ Analyse qualitative de la couverture des PTV

La conformation de l'isodose 95 % au volume des PTV était bonne chez toutes les patientes soit 100 % des cas.



**Figure 19** : Courbes isodoses chez une patiente

**Code couleur** : Violet : PTV 60Gy ; Bleu : PTV 48Gy ; Jaune : isodose 95%

## ❖ **Analyse dosimétrique des organes à risques**

### ➤ **Rectum**

La proportion du volume rectal recevant 40 Gy (V40 Gy) : moyen était de 42,2%, maximum 64%, minimum 18%.

V 40 Gy < 65 % chez toutes les patientes de l'étude.

La proportion du volume rectal recevant 60 Gy (V60 Gy) : moyen était de 3,5%, maximum 22%, minimum 0%.

V 60 Gy < 50 % chez toutes les patientes de l'étude.

### ➤ **Vessie**

Le volume recevant 40 Gy (V40 Gy) : moyen était de 57%, maximum 64%, minimum 23 %.

V40 Gy < 65% chez toutes les patientes.

Le volume recevant 60 Gy (V60Gy) : moyen était de 3,7%, maximum 48%, minimum 0%.

V60 Gy < 50% chez toutes les patientes.

### ➤ **Cavité péritonéale**

Le volume recevant 40 Gy (V40 Gy) : moyen était de 12 %, maximum 24%, minimum 0%.

V40 Gy < 50% chez toutes les patientes de l'étude.

Le volume recevant 45 Gy (V45 Gy) : moyen était de 84,4 cc, maximum 201 cc, minimum 0 cc.

V45 Gy < 250 cc chez toutes les patientes de l'étude.

### ➤ **Têtes fémorales**

Le volume de la tête fémorale droite recevant 40 Gy : moyen était de 11,4% avec des extrêmes allant de 0% à 29%.

V40 Gy < 30% de la tête fémorale droite.

Le volume de la tête fémorale gauche recevant 40 Gy : moyen était de 10,5 avec des extrêmes allant de 28% à 0%.

V 40 Gy < 30% de la tête fémorale gauche.

V 50 Gy < 10% des têtes fémorales droites et gauches.

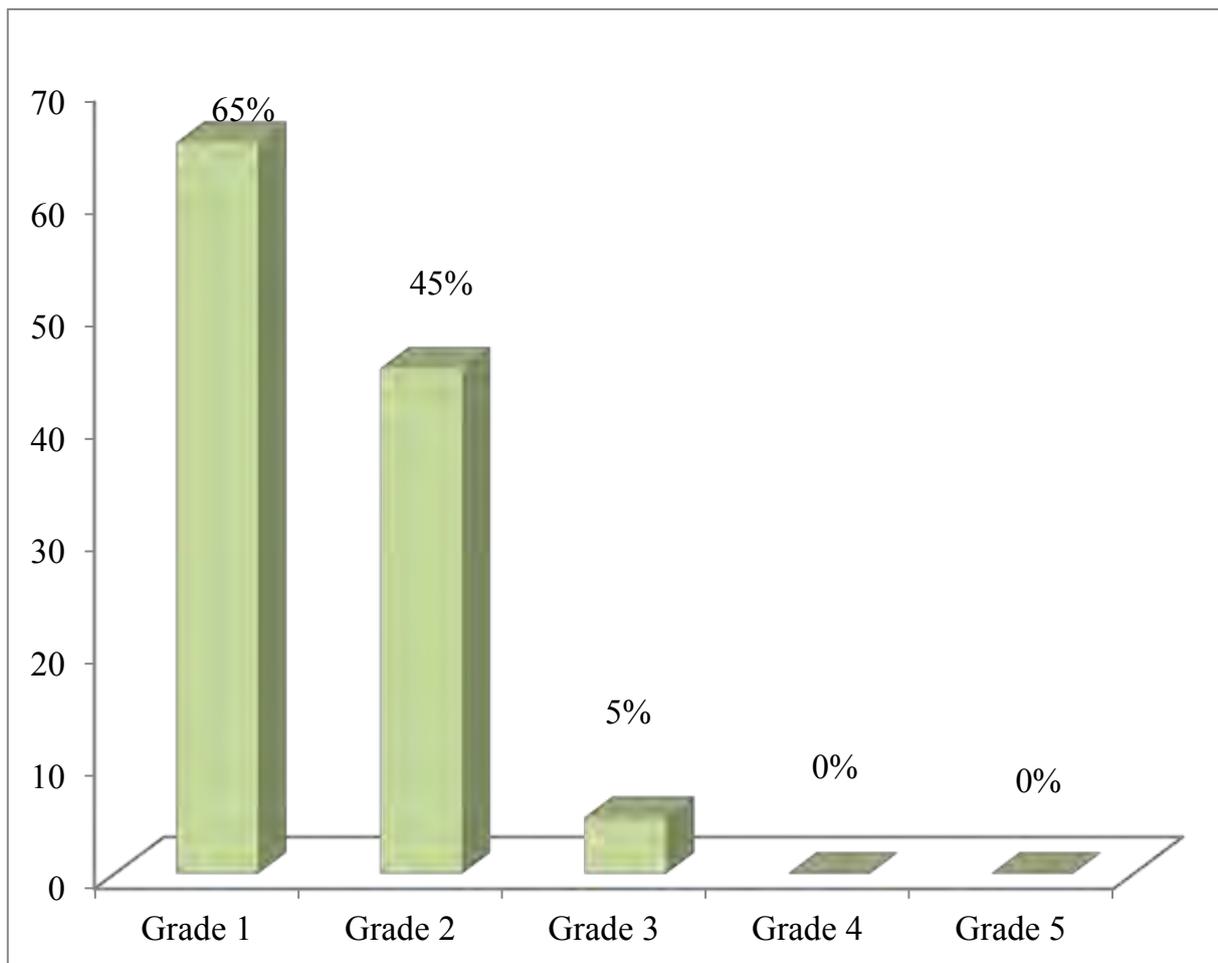
**Tableau XIV** : Résultats dosimétriques des volumes cibles et des organes à risques

Volumes d'intérêts	Objectif	Moyen	Min-Max
<b>PTV 60</b>			
IH	0	0,08	0,05-0,11
IC	1	0,98	0,96-0,99
D95%	≥57 et ≤64,2	57,6Gy	57-58,3Gy
<b>Rectum</b>			
V40Gy	≤ 65%	42,2%	18-64%
V60Gy	≤ 50%	3,5%	0-22%
<b>Vessie</b>			
V40Gy	≤ 65%	57%	23-64%
V60Gy	≤ 50%	3,7%	0-48%
<b>Cavité péritonéale</b>			
V40Gy	≤ 50%	12%	0-24%
V45Gy	≤ 250cc	84,4cc	0-201cc
<b>Têtes fémorales droites</b>			
V40Gy	≤ 30%	11,4%	0-29%
V50Gy	≤ 10%	0%	0%
<b>Têtes fémorales gauches</b>			
V40Gy	≤ 30%	10,5%	0-28%
V50Gy	≤ 10%	0%	0%

### II.5.3. Toxicité aigüe du traitement

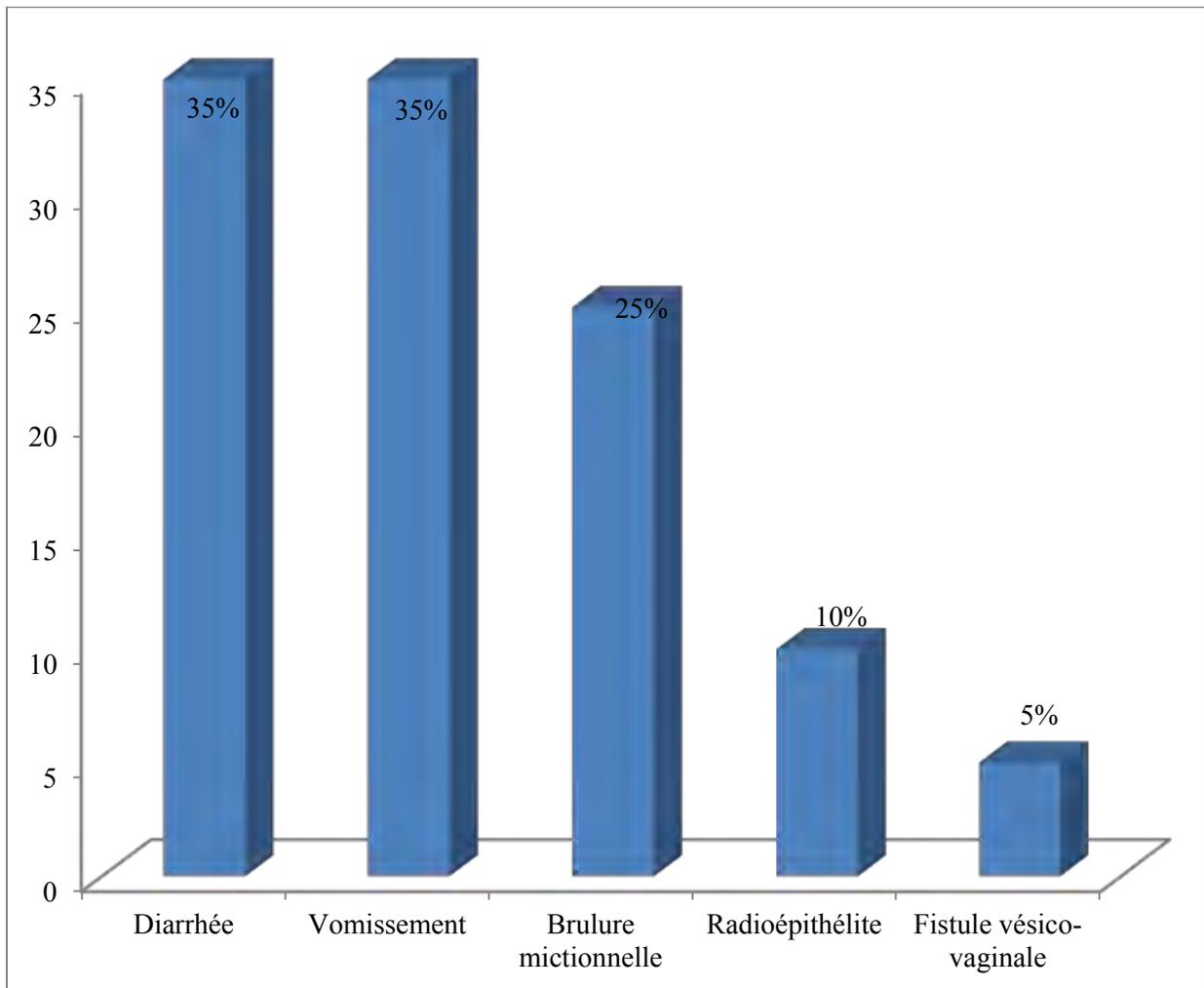
Le suivi médian de nos patientes était de 11,2 mois avec des extrêmes allant de 6 à 18 mois.

La toxicité de grade 1 était retrouvée chez 13 patientes soit 65% des cas, la toxicité de grade 2 chez 09 patientes soit 45% des cas et la toxicité de grade 3 chez 1 patiente soit 5 % des cas. La toxicité de grade 4 et grade 5 n'avaient pas été retrouvée dans notre étude.



**Figure 20 :** Répartition des complications en fonction du grade de toxicité

Les principales complications étaient : la diarrhée et les vomissements retrouvés chacun chez 7 patientes soit 35%, les brûlures mictionnelles retrouvées chez 5 patientes soit 25% des cas. La radioépithélite chez 2 patientes soit 10% des cas et la fistule chez 1 patiente soit 5 % des cas.



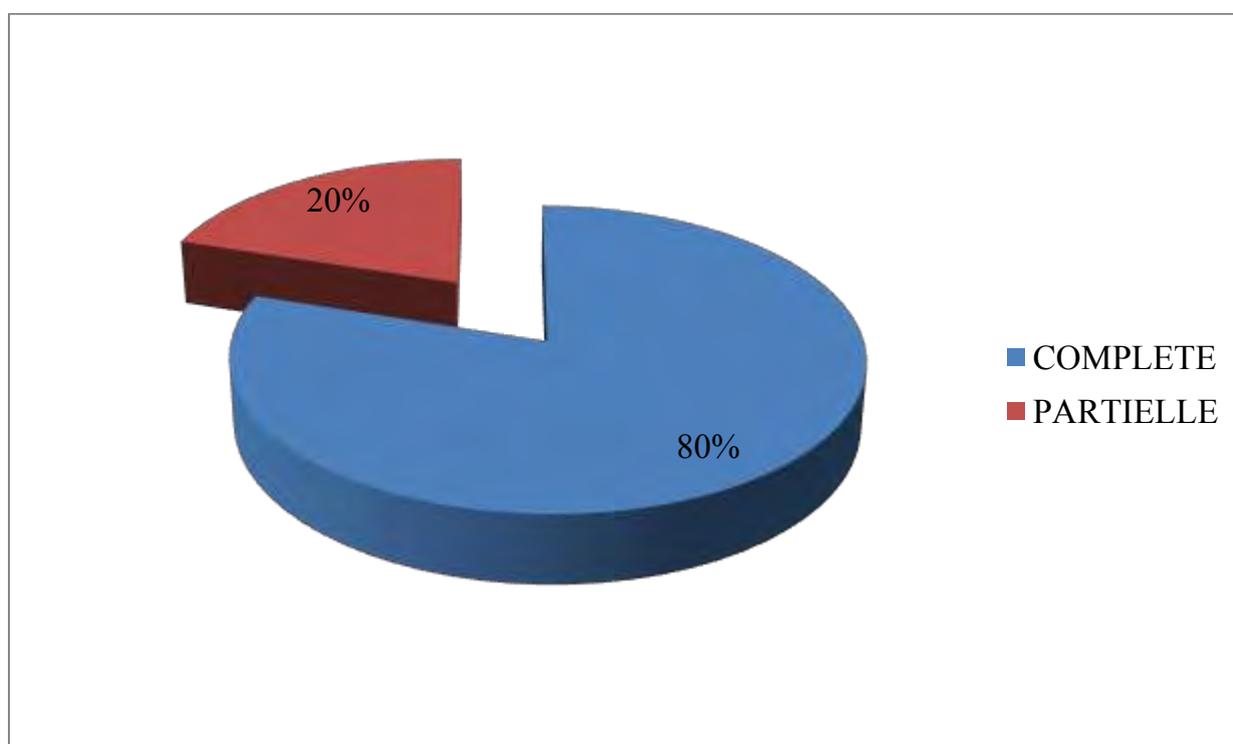
**Figure 21 :** Répartition des différentes complications.

**Tableau XV** : Représentation de la tolérance des patientes selon le type de toxicité

Type de toxicité Grade Toxicité	Type de toxicité				
	Diarrhée	vomissement	Brulure mictionnelle	Radioépithélite	Fistule
Toxicité grade 1	7	5	3	1	00
Toxicité grade 2	00	1	2	1	1
Toxicité grade 3	00	1	00	00	00
Toxicité grade 4	00	00	00	00	00
Toxicité grade 5	00	00	00	00	00

#### II.5.4. Réponse précoce du traitement

La réponse précoce du traitement était objective chez toutes les patientes, dont 16 patientes soit 80% des cas de réponse complète et 4 patientes soit 20% des cas de réponse partielle.



**Figure 22** : Réponse précoce du traitement

### **III. DISCUSSION**

#### **III.1. Epidémiologie**

##### **❖ Fréquence**

Dans le monde le cancer du col utérin est le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec 569000 nouveaux cas et de mortalité avec 274000 décès en 2018 [23].

Au Sénégal le cancer du col utérin est au premier rang des cancers à la suite des estimations du Globocan 2018 [23]. Cependant les résultats de l'évaluation du registre des cancers de l'Institut Joliot Curie de Dakar, de 2017 à nos jours le classent au deuxième rang des cancers après celui du sein avec respectivement 20% et 35% pour l'année 2019. Durant la période de notre étude les cancers du col utérin traités au CICD (12%) étaient au deuxième rang des cancers féminins après celui du sein (28,5%).

##### **❖ L'Age**

L'âge moyen au diagnostic était de 55 ans et la tranche d'âge la plus représentée était de 50-59 soit 35% des cas. Ces résultats sont proches de l'étude réalisée dans le col par Yomi [66] qui retrouvait un âge moyen de 56 ans. L'âge moyen au diagnostic de la population de notre étude était un peu plus élevé que celui des études de Echimane [21] qui trouvaient dans la sous-région un âge moyen de 50,4 ans avec des pics de fréquence entre 40 et 55 ans. Dans les séries occidentales l'âge moyen est plus élevé, il est d'environ 58 ans selon Sasco [53].

#### **III.2. L'Histologie**

Dans les carcinomes invasifs du col utérin le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde retrouvé dans plus de 90% des cancers du col utérin [24,54,62]. L'adénocarcinome représente 7 à 10% dans les séries [15,20,54].

Dans notre étude 90% des types histologiques étaient des carcinomes épidermoïdes et 10 % des adénocarcinomes. La difficulté rencontrée dans l'étude anatomopathologique était de préciser l'origine endométriale ou endocervicale des adénocarcinomes. Drescher et al. [18] avaient retrouvé un envahissement important du corps utérin dans les adénocarcinomes endocervicales contrairement aux carcinomes épidermoïdes, posant le problème de l'origine de la tumeur primitive des adénocarcinomes. Il y'a un intérêt à faire une analyse moléculaire dans les adénocarcinomes à la recherche de l'ADN du HPV [18].

### **III.3. Bilan d'extension**

Le bilan d'extension radiologique était demandé en complément de l'examen clinique. Il nous avait permis d'avoir des informations supplémentaires sur la taille tumorale, le statut ganglionnaire, l'extension locale et à distance. L'IRM est le meilleur moyen d'imagerie pour le bilan d'extension locorégional [51, 52,57]. L'IRM nous permet en radiothérapie de mieux apprécier les limites de la tumeur macroscopique pour un bon contourage des volumes cibles. Dans notre étude l'IRM n'était retrouvée que dans 65% des cas. Le coût élevé de l'IRM, l'insuffisance des appareils et la longue durée des rendez-vous ont fait que 35% des patientes de notre étude n'avaient pas réalisé l'IRM.

La TDM est nécessaire pour apprécier l'extension à distance thoracique, abdominale, urinaire, ganglionnaire et osseuse [4,8]. La TDM est utilisée pour apprécier l'extension locorégionale de la tumeur à l'absence d'IRM. Camilien et al. [8] avaient retrouvé dans leur étude portant sur 67 patientes atteintes de cancer du col utérin une bonne sensibilité de la TDM dans la détection des adénopathies. Ils avaient conclu que 97% des patientes qui n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire à la TDM n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire à l'histologie après curage [8].

La cystoscopie est recommandée en cas de suspicion d'atteinte vésicale à l'examen clinique et à l'IRM ou à la TDM [4,15]. Toute suspicion d'envahissement vésical nécessite la réalisation d'une cystoscopie avec biopsie [4,60].

Dans notre étude la cystoscopie était réalisée chez 25% des patientes, elles avaient toutes une suspicion d'envahissement vésical.

La TEP-CT est le moyen d'imagerie actuelle le plus performant pour la détection des lésions métastatiques viscérales et surtout ganglionnaires [4,10,48]. Les adénopathies de moins de 1 cm peuvent être bien détectées à la TEP-CT. La TEP-CT peut à elle seule modifier la stratégie thérapeutique de 10 à 32% et améliorer ainsi la survie sans maladie [10,48,32].

Yuan et al [67] dans une étude comparant la TDM et la TEP-CT dans le bilan d'extension ganglionnaire des patientes atteintes de cancer du col utérin retrouvaient avec la TDM 20 atteintes ganglionnaires dont 7 au niveau lomboaortique, avec la TEP 67 dont 21 au niveau lomboaortique. La survie sans récurrence à 5 ans était de 80% si TEP négatif et 20% si TEP positif au niveau ganglionnaire lomboaortique.

La TEP-CT est entrain de prendre la place du scanner en occident dans le bilan d'extension ganglionnaire. Aucune des patientes de notre étude n'avait réalisé la TEP-CT car elle n'est pas disponible au Sénégal et dans la sous-région.

#### **III.4. Classification par stade**

Nous avons utilisé la classification FIGO 2019 pour classer nos patientes car celle de FIGO 2018 n'est pas encore retrouvée dans les publications. La survie des patientes varie en fonction du stade de la maladie [49].

Dans notre étude toutes les patientes présentaient un carcinome invasif du col localement avancé. Le stade le plus précoce retrouvé était IB2 et le plus avancé IVa. Le stade IIB était le plus représenté, retrouvé chez 40% de nos patientes.

Yatuka et al et al. [68] avaient retrouvé parmi 70 patientes de stade IIB et IIIB traités par radiothérapie seule une faible survie sans maladie à 5 ans à 28,6 % si la taille tumorale est  $\geq$  à 60 mm.

Neerja et al. [46] avaient retrouvé en cas de stade IB2 et IIA2 traités par hystérectomie un nombre élevé d'envahissement ganglionnaire, de localisation à distance et un faible taux de survie.

### **III.5. Traitement**

#### **III.5.1. Les indications thérapeutiques**

Les méta-analyses de Green et al. [25] et du groupe Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMA) [63] ont validé l'indication d'une radiochimiothérapie concomitante comme traitement standard des carcinomes invasifs du col utérin localement avancé avec une amélioration jusqu'à 10% des taux de survie [69]. Dans notre étude la radiochimiothérapie concomitante était réalisée chez 17 patientes soit 85 % des cas et 3 patientes soit 15 % avaient reçu une radiothérapie seule. Les études de Vicent P [65], et des Méta-analyses sur la radiochimiothérapie retrouvent une perte de gain de la survie à cause d'une toxicité élevée chez les patientes avec une comorbidité et un mauvais état général [25,63,65]. Dans notre étude une patiente était traitée par radiothérapie seule à cause d'une insuffisance rénale qui contre indiquée la réalisation d'une chimiothérapie néphrotoxique à base de sels de platine. Deux autre patientes étaient traitées aussi par radiothérapie seule devant un mauvais état général et un âge avancé 76 ans et 79.

Une chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiochimiothérapie concomitante était retrouvée dans 30% des patientes. Une hystérectomie première suivie de chimiothérapie et de radiochimiothérapie adjuvante était retrouvée dans 2 cas. La chirurgie était une colpohystérectomie + lymphadénectomie pelvienne. L'histologie de la pièce opératoire retrouvait chez les deux patientes des facteurs de mauvais pronostic qui indiqués une radiothérapie adjuvante.

Cheng et al. [13] dans une étude multicentrique de 388 patientes suivie pour un cancer localement avancé ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie ou de radiochimiothérapie à une radiochimiothérapie seule. La survie globale à 5 ans ne montrait pas une différence significative entre le bras chimiothérapie suivi d'une hystérectomie 92,5% avec le bras standard radiochimiothérapie 84,9%. Cependant ces deux groupes avaient une survie globale meilleure que le bras chimiothérapie suivie de radiochimiothérapie (75,6%)  $p < 0.005$  [13]. L'étude conclut que la chimiothérapie néoadjuvante à une radiochimiothérapie n'apporte pas de bénéfice par contre une chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie peut-être bénéfique. Plusieurs études prospectives n'avaient pas retrouvé de bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante à une radiochimiothérapie [13,15,65].

### **III.5.2. Résultats dosimétriques**

Dans notre étude la dose était délivrée en VMAT. Les doses délivrées étaient de 48 Gy en 25 fractions de 1,9 Gy sur le pelvis et 60 Gy en 25 fractions de 2,4 Gy sur le boost (CTV macroscopique). L'étalement du traitement était de 5 semaines, ceux qui donnent une durée totale de traitement (DTT) de 35 jours.

Les doses que nous avons utilisées sont identiques à celles utilisées par les travaux de Guerrero et al [27] qui avaient comparé en SIB des doses de 60 Gy en 25, 70 Gy en 25 fractions et 80Gy en 25 fractions à un traitement par boost séquentiel. Les résultats retrouvaient pour la dose de 60 Gy une bonne couverture des volumes cibles et un respect des contraintes au niveau des organes meilleurs que le boost séquentiel. La DTT était réduite de 54 jours à 35 Jours pour le SIB.

Cette même dose était retrouvée dans l'étude de Sukhikh et al. [59] qui avaient comparé le SIB-VMAT et le SB par VMAT.

Mazzola et al. [42] dans un essai clinique sur la radiochimiothérapie concomitante seule avec cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire a traité les patientes avec la technique VMAT-SIB. Il avait utilisé des doses plus élevées que celle de notre étude 54 Gy sur le pelvis et 66 Gy en 30 fractions de 2,2 Gy sur la tumeur. Schefter et al [55] avaient réalisé l'une des premières études en IMRT avec SIB dans le traitement des cancers du col et ils avaient utilisé une dose plus faible que celle de notre étude 55 Gy en 25 fractions de 2,2 Gy.

Huang Z et al. [33], et Tanderup K et al. [61] retrouvent dans leurs essais cliniques sur la repopulation cellulaire en fonction de la durée du traitement et de la dose totale une durée totale du traitement inférieure à 50 jours apporte un taux de contrôle local  $\geq 94\%$ . Une réduction de l'étalement associée à une dose totale tumoricide améliore le contrôle local de la maladie [5,33,61].

L'ICRU 62 et 83 recommandent que 95% du volume des PTV doit recevoir 95% à 107% de la dose prescrite [12,26].

Dans notre étude l'analyse des HDV retrouve une dose maximale qui ne dépasse pas 107% de la dose prescrite et une dose moyenne qui est égale à la dose prescrite de 60 Gy.

La dose minimale retrouvée dans 95% du volume des PTV était égale à 57 Gy, donc toutes les patientes de notre étude avaient une dose reçue dans 95% du volume des PTV supérieure à 95% de la dose prescrite.

L'analyse qualitative des courbes des isodoses 95% de la dose prescrite couvre bien les volumes des PTV. Les résultats de calcul des indices de conformité le démontrent avec un indice homogénéité moyen proche de 0 (0,08) et un indice de couverture moyenne proche de 1 (0,9).

Les contraintes au niveau des organes à risques étaient respectées chez toutes les patientes de l'étude.

L'étude de Sukhikh et al. [59] comparant SIB-VMAT et SB VMAT dans le col, publiée en 2020 a utilisé la dose de 60 Gy en 25 fractions. La couverture du volume cible était correcte avec une D 95%  $>$  à 95% et  $<$  107 % de la dose

prescrite. Les contraintes de doses au niveau des organes à risques étaient respectées. Ils avaient conclu que le SIB-VMAT est la meilleure technique de traitement chez les patientes qui ne peuvent pas faire une curiethérapie.

Guerrero et al. [27] qui avaient utilisé une dose de 60 Gy, 70 Gy et 80 Gy en 25 fractions avaient retrouvé une bonne couverture du volume cible et un respect des contraintes au niveau des organes à risques. Ils avaient conclu que la réduction de la durée du traitement permet d'améliorer le contrôle local. Le boost par SIB est faisable sur le plan dosimétrique et radiobiologique. Le raccourcissement du temps de traitement permet une meilleure protection des organes à risques [27].

Huang et al. [33] avaient étudié les temps de repopulation des carcinomes du col utérin. Ils avaient retrouvé un temps de doublement de 19 jours pour des carcinomes du col utérin, beaucoup plus rapide que les cancers ORL 28 jours et les cancers de la prostate 36 jours. Ils conclurent que le SIB en réduisant le temps de traitement permet d'avoir un meilleur contrôle local dans les cancers du col utérin par rapport au boost séquentiel.

Mahmoud et al [39] et Mazzola et al. [42] avaient étudié les possibilités de remplacer la curiethérapie par le SIB dans la prise en charge des cancers du col utérin. Ils avaient retrouvé une bonne couverture des volumes cibles et les organes à risques étaient bien épargnés. Le taux de contrôle local à 3 ans était de 80% (91% pour les stades II et 67% pour les stades III). Ces résultats obtenus par Mazzola et Mahmoud sont similaires à ceux obtenus par Tanderup et al. [61] dans son étude sur la radiothérapie externe suivie de curiethérapie avec un contrôle local de 85% pour les stades II et 67% pour les stades III et IV. Le SIB apporte un contrôle local similaire à celui de la curiethérapie.

Les études de Stephens [58], Mezera [44], Jensen [34] et Hassan [30] montrent que même en cas d'utilisation d'une curiethérapie la technique du SIB doit être utilisée pour apporter le boost sur les adénopathies pelviennes et lomboaortiques.

Daley LA [16] avait conclu dans son étude que l'utilisation du SIB dans le boost paramétrial et la paroi pelvienne latérale chez les patientes qui sont traitées par radiothérapie externe suivie de curiethérapie apporte un bon contrôle local 89% et 82,1% respectivement.

### **III.5.3. Toxicité aigüe du traitement**

Le suivi médian de nos patientes était de 11 mois avec des extrêmes allant de 6 à 18mois.

La tolérance globale du traitement était bonne. Seule la toxicité aiguë était évaluée dans notre étude à cause de la durée de suivi limitée à 6 mois chez certaines patientes.

La toxicité de grade I était la plus fréquente 65% des cas avec la diarrhée chez 7 patientes, les vomissements retrouvés chez 5 patientes, les brûlures mictionnelles chez 3 patientes et la radioépithélite chez 1 patiente.

La toxicité de grade 2 était retrouvée dans 45% des cas, représentée par les brûlures mictionnelles chez 2 personnes et les vomissements, la radioépithélite, la fistule chez 1 patiente.

La toxicité de grade 3 était retrouvée seulement chez 1 patiente soit 5% des cas. Cette toxicité était des vomissements surtout en rapport avec la chimiothérapie concomitante.

Aucune patiente de notre étude n'avait arrêté son traitement à cause d'une toxicité sévère, car la toxicité de grades 4 et 5 n'était pas retrouvée dans notre étude.

Une fistule était retrouvée chez 1 patiente qui présentait un cancer du col stade IVa vésicale.

Ces résultats sont similaires à ceux de Mezera et al. [44] qui avaient retrouvé sur une étude de 30 patientes une bonne tolérance du traitement. Ils avaient retrouvé une prédominance des toxicités de grade I et II représentées essentiellement par la diarrhée (16cas) et les vomissements (9 cas). Ils avaient retrouvé 1 cas de

toxicité de grade 3 (radioépithélite). Aucune des patientes de cette étude ne présentait une toxicité de grade 4 et 5.

Des résultats similaires étaient retrouvés aussi dans les travaux de Daley et al [16], Mazzola et al. [42] , Boyle et al. [7] et Barrilot [2] avec une prédominance des toxicités gastro-intestinales 50 à 55,8 % suivies des toxicités génito-urinaires 19 à 23,8% .

#### **III.5.4. Réponse précoce du traitement**

La réponse précoce du traitement était évaluée par l'examen clinique. Toutes les patientes de l'étude présentaient une réponse objective. Nous avons retrouvé 80% de réponse clinique complète et 20% de réponse clinique partielle.

Boyle J et al. [7] avaient retrouvé chez 39 patientes traitées par SIB un taux de contrôle local de 77,2% après 18 mois de suivi.

Mazzola et al [42] avaient retrouvé un taux de contrôle local après 36 mois de suivi, de 80% (91% pour les stades II et 67% pour les stades III). Ces taux de contrôle local sont proches des résultats des méta-analyses sur la radiochimiothérapie externe suivie de curiethérapie 85% à 3 ans et 79 % à 5 ans [25,63].

# CONCLUSION

Au cours des dernières années, la prise en charge des patientes traitées pour un cancer du col utérin s'est progressivement améliorée avec l'intégration de la curiethérapie guidée par l'imagerie, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et puis la modulation d'intensité.

Des études importantes ont été conduites qui confirment la place de la radiochimiothérapie suivie d'un boost par curiethérapie comme traitement de première intention en cas de tumeur localement évoluée.

En l'absence d'une curiethérapie ou en cas de contre-indications à la curiethérapie le boost est apporté de façon séquentielle par la radiothérapie externe en deux temps.

La radiothérapie par modulation d'intensité avec boost intégré simultané (SIB) commence à devenir aujourd'hui le traitement de référence dans les formes localement évoluées en cas de contre-indication ou à l'absence de plateau technique de curiethérapie. Ces changements sont dus aux progrès de la technique en radiothérapie externe avec une meilleure couverture des volumes cibles, un meilleur contrôle de la dose dans les organes à risques et une forte diminution des complications sévères.

Notre travail est une étude prospective descriptive menée au Centre International de Cancérologie de Dakar de juillet 2019 à juin 2020 qui a colligé les patientes traitées par radiothérapie externe sans curiethérapie avec la technique Boost Intégré Simultané (SIB).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la dosimétrie, la toxicité du traitement et la réponse précoce de la radiothérapie externe avec boost intégré simultané dans l'irradiation des cancers du col localement avancés en l'absence d'une curiethérapie.

Il ressort de notre étude que les cancers du col utérin traités au CICD étaient au deuxième rang des cancers féminins (12%) après celui du sein (28,5%).

L'âge moyen au diagnostic était de 55,5 ans et la tranche d'âge la plus représentée était de 50-49 ans soit 35% des cas.

Le score de performance statut OMS moyen était de 1 avec des extrêmes allant de 0 à 3.

La durée dévolution moyenne des signes cliniques avant le début de la prise en charge était de 5 mois avec des extrêmes allant de 1 à 12 mois

La confirmation du diagnostic était apportée par l'examen histologique chez toutes les patientes. Dans notre étude 90% des types histologiques étaient des carcinomes épidermoïdes et 10 % des adénocarcinomes.

Plus de la moitié de nos patientes présentait une anémie soit 65% des cas avec un taux d'hémoglobine moyen de 10,7 g/dl et des extrêmes allant de 6,4 à 13,2 g/dl. Un taux de créatininémie supérieur à 14 mg/l était retrouvé chez 3 patientes soit 15% des cas.

Le bilan d'extension locorégional et à distance était dominé par la TDM thoraco abdomino-pelvienne retrouvée dans 90% des cas. L'IRM pelvienne dans le cadre du bilan d'évaluation locorégional était pratiquée dans 65% des cas. La cystoscopie était réalisée chez 25% des patientes qui avaient une suspicion d'envahissement vésical.

Aucune des patientes de notre étude n'avait bénéficié de la TEP-CT car elle n'est pas disponible au Sénégal et dans la sous-région.

La classification par stade de la FIGO 2009 montrait une prédominance du stade IIB retrouvé dans 8 cas soit 40%, suivi des stades IIIA dans 3 cas puis des autres stades IIA, IIIB, IVA vésical et IB2. Toutes les patientes de l'étude présentaient un carcinome invasif du col localement avancé.

Trois patientes étaient traitées par radiothérapie seule dont deux à cause de l'âge élevé (76 ans et 79 ans) associé à une anémie sévère et une patiente à cause d'une insuffisance rénale. La radiochimiothérapie concomitante qui est le standard dans la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés était retrouvée dans 17 cas soit 85 %. Une chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiochimiothérapie concomitante était retrouvée dans 6 cas soit 30%.

La radiochimiothérapie concomitante adjuvante était retrouvée dans 2 cas suite à une colpohystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne.

Toutes les patientes de l'étude étaient traitées par arc thérapie volumétrique modulée avec boost intégré simultané à la dose de 48 Gy sur le pelvis et 60 Gy sur la tumeur, ses extensions macroscopiques et les adénopathies. L'étalement du traitement était de 5 semaines, ceux qui donnent une durée totale de traitement (DTT) de 35 jours. Cette DTT est inférieure à celle de la curiethérapie et du boost séquentiel.

Les résultats dosimétriques montraient que toutes les contraintes au niveau du volume cible prévisionnel étaient respectées. Les 95% des volumes des PTV avaient reçu entre 95% et 107% de la dose prescrite. Toutes les contraintes de dose au niveau des organes à risques étaient bien respectées. Pour le rectum et la vessie V60 Gy < 50%, la cavité péritonéale V45 Gy < 250cc, les têtes fémorales V50 Gy < 10%.

La conformation de la dose aux volumes cibles était bonne avec des indices de couvertures et d'homogénéités proches des valeurs de référence.

Le suivi médian de nos patientes était de 11,2 mois avec des extrêmes allant de 6 à 18 mois. Seule la tolérance précoce du traitement était évaluée.

Nous avons retrouvé une tolérance globale du traitement qui était bonne.

La répartition de la gravité de la toxicité du traitement selon l'échelle du Common Terminology Criteriae for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 retrouve une prédominance de la toxicité de grade 1 dans 13 cas soit 65%. Il n'y avait aucune patiente qui présentait une toxicité sévère de grades 4 et 5.

Les complications aiguës les plus fréquentes étaient gastro-intestinales, suivies des complications génito-urinaires et dermiques.

L'évaluation de l'efficacité du traitement nous avait permis de retrouver 16 cas soit 80% de réponse clinique complète et 4 cas soit 20% de réponse clinique partielle.

Ainsi l'analyse descriptive des 20 patientes de notre étude traitées par radiothérapie avec boost intégré simultané par arc thérapie volumétrique modulée pour des cancers du col utérin localement avancés était cohérente avec les données de la littérature.

La faisabilité et les avantages du boost intégré simultané étaient démontrés par le respect des contraintes dosimétriques chez toutes les patientes avec une bonne tolérance du traitement et une réponse clinique précoce satisfaisante.

Comparé à la radiothérapie externe avec boost séquentiel le boost intégré simultané apporte une plus grande dose au volume tumoral et une meilleure protection des organes à risques.

Par rapport à la radiothérapie externe suivie du boost par curiethérapie le SIB apporte un contrôle tumoral équivalant à la curiethérapie avec une bonne protection des organes à risques.

Le boost intégré simultané permet d'augmenter la dose au niveau des volumes cibles tout en épargnant les organes à risques améliorant ainsi le contrôle local.

Le boost intégré simultané permet de réduire la durée totale du traitement de 2 semaines permettant ainsi d'améliorer le contrôle local et de réduire la longue durée d'attente des malades dans les services de radiothérapie.

Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour l'utilisation de l'IMRT ou du VMAT avec boost intégré simultané comme technique de traitement standard dans la radiothérapie des cancers du col utérin localement avancés.



# REFERENCES

**1. Baque P**

Manuel Pratique d'anatomie. Ellipses, Paris 2008 : 476-479.

**2. Barillot I, Maingon G, True J et al.**

Complications des traitements des cancers invasifs du col utérin sur utérus intact Résultats et prévention. Cancer Radiother 2000 ; 4 : 147-58.

**3. Barret A, Dobbs J, Morris S et al.**

Practical Radiotherapy planing. Fourth Edition. Hachette, United kingdom 2009 :379-3391.

**4. Bekhouche A, Pottier E, Cendos A W**

Nouvelle classification et recommandation de prise en charge du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO). Imagerie de la Femme 2019 ; (29) :187-194.

**5. Bernard T**

Action biologique et chimique des rayonnements ionisants. Frisson Roche, Paris 2012 : 255-279.

**6. Bishop A, Alle PK, Klopp AH et al.**

Relationship between low hemoglobine levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer : has the impact of anemia been overstated ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015 ; 91(1) :196-205.

**7. Boyle J, Craciunescu O, Steffey B et al.**

Methods, safety, and early clinical outcomes of dose escalation using simultaneous integrated and sequential boosts in patients with locally advanced gynecologic malignancies. Gynecology Oncology 2014 ; 135 :239-243.

**8. Camilien L, Gordon D, Fruchter R**

Predictive value of computerized tomography in the presurgical evaluation of primary carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology* 1988 ; 30 (2) :209-215.

**9. Capdevila RV, Varo A, Manas M et al.**

Clinical outcomes of dose escalation using simultaneous integrated boost in cervical cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2016 ; 1 : 621-622.

**10. Caresia A, Delgado B, Alvarez R et al.**

18F-FDG PET/CT in locally advanced cervical cancer : A Review. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019 ; 38 :59-68.

**11. Chargari C, Gouys S, Pautier P et al.**

Cancers du col de l'utérus : nouveautés dans la prise en charge en oncologie radiothérapie. *Cancer Radiothérapie* 2018 ; 22 :502-508.

**12. Chavaudra J , Bridier A**

Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62  
*Cancer Radiother* 2001 ; 5 : 472-8.

**13. Cheng G, He M, Su X et al.**

Neoadjuvant Chemotherapy Followed By Surgery/ Chemoradiotherapy Versus Radical Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Carcinoma: A Retrospective Multicenter Study of 388 Patients.  
*Int J Radiation Oncology Biol. Phys* 2018 ; 102(3) :619-620.

**14. Cho O, Chun M**

Management for locally advanced cervical cancer : new trends and controversial issues. *Radiat Oncol J.* 2018 ; 364(4) :254-264.

**15. Cohen P, Hingran A, Oaknin A et al.**

Cervical cancer. *Lancet* 2019 ; 393(167) : 169-182.

**16. Daley LA, Craciunescu OI, Suneja G**

Simultaneous Integrated Parametrial/Sidewall boost for cervical cancer : Late Toxicity and Outcomes. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2017 ; 99(2) :288-300.

**17. Datta NR, Rogers S, Hutton B et al.**

Network meta-analysis in locally advanced cervical cancer : Evaluation of outcomes with chemoradiation therapy or thermoradiation therapy versus radiation therapy alone. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2016 ; 96(2) :324-333.

**18. Drescher CW, Hopkins MP, Roberts JA.**

Comparison of the pattern of metastatic spread of squamous cell cancer and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1989;33:340–343.

**19. Dupont N**

Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. France Repro-Maison, Paris 2007 : 10-100.

**20. Durand R, Aquino P S**

Predicting response to treatment in human cancers of the uterine cervix. Sequential biopsies during external beam radiotherapy. *I J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 ; 58 : 555-560.

**21. Echimane A K, Ahnoux A A, Aboudi I et al.**

Cancer Incidence in Ivory Coast. First results from registry, 1995-1997.  
J A Cancer 2000; 89(3): 653-663.

**22. Eifel PJ, Winter K, Morris M et All**

Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus Pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer : An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol. 2004 ; 22 :872-880.

**23. Ferlay J, Ervik M , Lam F et al.**

International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence world-wide. Fact Sheets by Population, 2018. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.asp](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.asp) .Accessed May 1, 2019.

**24. Gnep K, Mazon R**

Délimitation des volumes cibles anatomiques pour la radiothérapie des cancers du col utérin. Cancer Radiothérapie. 2013 ; 17: 486-492.

**25. Green JA, Kirwan JM, Thierney JF**

Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781–86.

**26. Grégoire V, Mackie T R**

State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83).  
Cancer Radiothérapie 2011 ; (10) : 555–559.

**27. Guerrero M, Allen Li X, Ma L et al.**

Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer : radiobiology and dosimetric considerations. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2005 ; 62(3) :939-2005.

**28. Guy J B, Falk A T, Auberdiac P**

Dosimetric study of volumetric arc modulation with Rapid Arc and intensity-modulated radiotherapy in patients with cervical cancer and comparison with 3-dimensional conformal technique for definitive radiotherapy in patients with cervical cancer. Medical Dosimetry 2016 ; 41: 9-14.

**29. Halperin C, Wazer E, Perez B**

Principles and practices of Radiation Oncology. Fifth Edition. Wolters Kluwers, Philadelphia 2017 : 5190-5364.

**30. Hassan S, Mezera M A, Sager L**

Intensity Modulated radiation therapy utilizing dose escalated simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) to PET avid gross nodal disease in gynecologic malignancies. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2018 ; 102(3) :623-624.

**31. Hennequin C, Alexandre J, Fournier L et al.**

Référentiel cancer du col utérin Assistance Publique-Hopitaux de Paris. Available at : [https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel\\_cancers\\_du\\_col\\_uterin\\_-juin\\_2016\\_0.pdf](https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_col_uterin_-juin_2016_0.pdf) [accessed May 2016].

**32. Hricak H, Gatsonis C**

Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer : results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network. J Clin Oncol. 2005 ; 23 :9329-9337.

**33. Huang Z, Mayr NA, Gao M et al.**

Onset time of tumor repopulation for cervical cancer: First evidence from clinical data. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84(2):478–484.

**34. Jensen GL, Mezera MA**

Dose Escalated Concurrent Concomitant Boost To gross adenopathy in gynecologic malignancies. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2020 ; 108 (3) :464-665.

**35. Kamina P, Demondio X., Richer J.P et al.**

Anatomie clinique de l'appareil génital féminin.  
Encycl. Méd.Chir.Gynécologie 2003 :10-28.

**36. Langlet P M, Raoul Y, Martin D**

Abrégés en Oncologie Radiothérapie.  
Elsevier-Masson, Paris 1997 : 260-289.

**37. Lim K, Small W, Portelance L**

Consensus Guidelines for delineation of clinical target volume for intensity modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. Int J Radiation Oncology Biol Physic. 2011 ; 79(2) : 348-355.

**38. Mahé M A, Azria D, Rochefordière A**

Évaluation de la toxicité aiguë de la tomothérapie et de l'arthérapie volumétrique modulée pour les cancers pelviens : premiers résultats de l'étude « Artpelvis ». *Cancer Radiothérapie* 2014 ; 18 :583–590.

**39. Mahmoud O, Kilic S, Khan AJ et al.**

External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not and option. Theories and applications. *Ann Transl Med.* 2017 ; 5(10) 150-160.

**40. Mazon J J, Maugis A, Christian B et al.**

Techniques d'irradiation des cancers 3ème édition. Maloine, Paris 2019 :447-461.

**41. Mazon R, Martin V, Benhabib W et al.**

Actualités et innovations dans la radiothérapie des cancers du col de l'utérus. *La lettre du cancérologue* 2014; 22(1):384-401.

**42. Mazzola R, Fiorentino A, Richetti F et al.**

Weekly cisplatin and volumetric modulated arc therapy with simultaneous integrated boost for radical treatment of advanced cervical cancer in elderly patients : Feasibility and clinical preliminary result. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2016 ; 96(2):323-324.

**43. Meder C H, Breton C, Crevoisier R, et al.**

Curiethérapie dans des cancers du col utérin. Quelles orientations thérapeutiques ? *Cancer Radiother.* 2000 ; (4) : 133-139.

**44. Mezera MA, EL-Ghamry**

Intensity modulated radiation therapy utilizing dose-escalated integrated simultaneous boost to PET Avid Gross Nodal disease in gynecologic malignancies : Analysis of disease response and Toxicity. . Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2014 ; 90(1) : 504-5050.

**45. Miriyala R, Rai B, Ballari NR et al.**

Prospective study to quantify expansion volumes around the involved pelvic lymph nodes to plan simultaneous integrated boost in patients with cervical cancer undergoing pelvic intensity modulated radiation therapy  
Practical Radiation Oncology 2019 ; 9 :349-399.

**46. Neerja B, Daisuke A, Daya N S et al.**

Cancer of the cervix uteri : Figo cancer report 2018. Int J Gynecol Obstet. 2018 ; 143(2) :22-36.

**47. Ouahioune W, Djedeat B, Oukrif S et al.**

Manuel de prise en charge des cancers du col de l'utérus. El Maarif Alger 2016 : 65-100.

**48. Palma M D, Gregianin M, Fiduccia P et al.**

PET/CT iimagin in gynecologic malignancies : A critical overview of its clinical impact and our retrospective single center analysis. Critical Review in Oncology Hematology 2012 ; 83 :84-98.

**49. Perez AC, Brady LW, Wazer D et al.**

Perez and Brady's : Principles and Practice of Radiation Oncology. Sixième Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia 2019 : 5190-5400.

**50. Resbeut M**

Cancer du col inopérable : perspectives thérapeutiques. Cancer Radiotherapy 1996; 83:385-387.

**51. Sahdev A, Sohaib SA, Wenaden A et al.**

The performance of magnetic resonance imaging in early cervical carcinoma: a long-term experience. Int J Gynecol Cancer 2007;17 (3):629-636.

**52. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ et al.**

The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Oncology Radiology 2013; 266(3):717-40.

**53. Sasco A**

Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.  
Encycl. Méd.Chir Gynécologie 2002 ; 605(10) : 5-10.

**54. Saslow D, Solomon D, Lawson H**

American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the prevention and Early Detection of cervical cancer. A.J.C.P. 2012 ; 134(4): 516-542.

**55. Schefter TE, Kavanagh BD, Wu Q et al.**

Technical considerations in the application of intensity modulated radiotherapy as a concomitant integrated boost for locally advanced cervix cancer. Medical Dosimetrists 2002 ; 27(2) :177-184.

**56. Servagi-Vernata S, Giraud P, Fenoglietto F et al.**

Apport de la RCMi rotationnelle et de la tomothérapie hélicoïdale dans les cancers pelviens : étude dosimétrique prospective sur 51 patients.

Cancer Radiothérapie 2014 ; 18:111-118.

**57. Sheu M H, Chang CY, Wang J H.**

Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. Eur Radiol. 2001; 11(9) : 1828 -33.

**58. Stephens S J, Williamson H, Niedzwiecki D**

Toxicity and Early clinical outcomes for sequential and simultaneous integrated nodal boost in patients with locally advanced cervical cancer. Int J Radiation Oncology Biol. Phys. 2019 ; 105(15) :336-337.

**59. Sukhikh ES, Sukhikh LG, Lushnikova PA et al.**

Dosimetric and radiobiological comparison of simultaneous integrated boost and sequential boost of locally advanced cervical cancer. E J of Medical Physica. 2020 ; 73 :83-88.

**60. Tahri A, Hadadi K, Acharki K et al.**

Manuel de cancérologie : connaissances fondamentales et pratiques. El Maârif Al Jadida, Rabat 2017 :693-715.

**61. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A et al.**

Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical. Cancer Radiotherapy Oncol. 2016;120 (3):441–446.

**62. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B et al.**

Cervical cancer : screening, diagnosis and staging. *J Buon.* 2016, 21(2) : 320-325.

**63. Vale C, Thierney JF, Stewart LA et al.**

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 8285(1):3-10.

**64. 64 : Vergalaso I, Ligth K, Chino J et al.**

Simultaneous integrated boost (SIB) for treatment of gynecologic carcinoma : intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs volumetric-modulated arc therapy (VMAT) radiotherapy. *Medical Dosimetrists* 2017 ; 42 :230-237.

**65. Vincent P, Chauvet b, Serin D et al.**

Associations radiothérapie-chimiothérapie dans les cancers du col localement avancés. *Bull Cancer Radiotherapy* 1996; 83:377-384.

**66. Yomi J**

Prise en charge thérapeutique des cancers du col utérin à Yaoundé.

A propos d'une série de 111malades. *Med. Trop.* 1996 ; 56 (2) :159-162.

**67. Yuan J, Grigsby PW**

The role of PET Imagin in gynecologic Radiation Oncology.

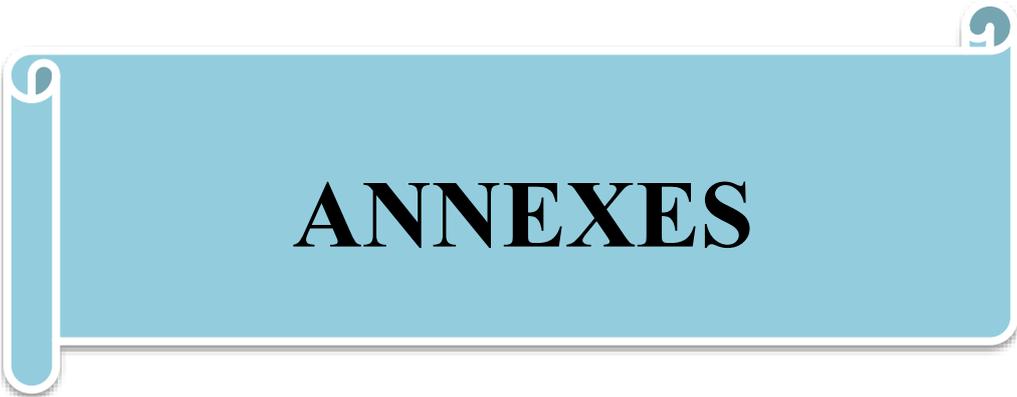
*PET Clin.*2018 ; 13 : 225-237.

**68. Yutaka N, Hirakawa M, Inamine M et al.**

Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecologic Oncology* 2008 ; 108 : 126-130.

**69. Zudovic A, Cibula D, Planchamp F et al.**

The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology : guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Radiother. Oncol* 2018 ;127:404–416.



# **ANNEXES**

N° Fiche

N° Dossier

### 1- ETAT CIVIL

Q.1.1- Prénom :

Q1.2- Nom :

Q.1.3- Age de la patiente (ans) :

Q.1.4- Age au diagnostic (ans) :

Q.1.5- Date de sa 1ère consultation :

Q.1.6- Adresse :

Q1.7- Pays :

### 2- ANTECEDENTS

Q.2.1- Gestité :

Q.2.2- Parité :

Q.2.3- Age 1ère Rapport Sexuel  
sexuel

Q.2.4- Nombre de partenaire

Q.2.5- Ménopause  
hormonale

Q.2.6- Contraception

Q.2.7- Antécédents familiaux de cancer du col utérin

### 3- CLINIQUE

Q.3.1- Durée d'évolution des signes cliniques

Q3.2- Métrorragie OUI/NON

Q.3.3- Hydrorrhées OUI/NON

Q.3.4- Douleurs pelviennes OUI/NON

Q.3.5- PSOMS 0 1 2 3 3 5

Q.3.6- Taille tumorale (cm)

Q.3.6- Extension paramétrial OUI/NON

#### 4- PARACLINIQUE

##### Q.4.1- Biologie

Q.4.1.1- Taux HB (g/dl)

Q.4.1.2- Créatinémie (mg/l)

Q.4.1.3- Sérologie VIH

positif

négatif

##### Q.4.2- Radiologie

Q.4.2.1- IRM OUI/NON

Q.4.2.2-

TDM

OUI/NON

Q.4.2.3- Cystoscopie : OUI/NON

Q.4.2.4- Radiographie du thorax

OUI/NON

Q.4.2.5- Echographie abdominale

OUI/NON

Q.4.2.6- TEP-CT

OUI/NON

##### Q.4.3- ANATOMIE PATHOLOGIE

Q.4.3.1- Méthodes diagnostiques

1 Biopsie

2 Pièce opératoire

Q.4.3.2- Types histologiques

1 Carcinome épidermoïde

2 Adénocarcinome

3 Autres

Q.4.3.3- Grade

1 bien différencié

2 Moyennement différencié

3 indifférencié

#### 5. Classification

Q.5.1- Classification TNM

Q.5.2- Classification FIGO

5- Traitement :

Q.6.1- Chirurgie

Q.6.1.1- Stratégie néoadjuvante OUI/NON

Q.6.1.2- Type de chirurgie 1 CHL

2 Hystérectomie

Q.6.1.3- Résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire

Q.6.1.3.1- Type histologique

Q.6.1.3.2- Taille

Q.6.1.3.3- Emboles Présents / Absents

Q.6.1.3.4- Limites 1 atteintes

2 Saines

3 Non précisé

Q.6.1.3.5- Nombres de ganglions prélevés

Q.6.1.3.6- Nombres de ganglions envahis

Q.6.1.3.7- Grade bien différencié moyennement

différencié indifférencié

Q.6.1.4- Complication de la chirurgie

Q.6.2- Chimiothérapie

Q.6.2.1- Types

Q.6.2.1.1- Néoadjuvante OUI/NON

Q.6.2.1.2 Concomitante OUI/NON

Q.6.2.2- Séquences

Q.6.2.3- Nombres de cures

Q.6.2.4- Protocoles

Q.6.2.4- Tolérances

Q.6.2.5- Réponse

Q.6.3- RADIOTHERAPIE

Q.6.3.1 - RTE exclusive OUI/NON

Q.6.3.2- RTE post opératoire OUI/NON

Q.6.3.3 Radiochimiothérapie concomitante OUI/NON

Q.6.3.4- Dose (Gy)

Q.6.3.4- Fractionnement (Séances)

Q.6.3.5- Etalement (semaine)

Q.6.3.6- Dosimétrie

Q.6.3.6.1- D98% du PTV

Q.6.3.6.2- D95% du PTV

Q.6.3.6.3- D50% du PTV

Q.6.3.6.4 Dmax

Q.6.3.6.5- Dmoyenne

Q.6.3.6.6- Indice couverture

Q.6.3.6.7- Indice homogénéité

Q.6.3.6.8- V 60Gy Rectal, V60 Gy Vésical

Q.6.3.6.9- V 40 Gy cavité péritonéale

Q.6.3.6.10- V 50 Gy

Q.6.3.7- Toxicité de la radiothérapie OUI/NON

Q.6.3.8- Grade de toxicité 1 2 3 4 5

Q.6.3.9- Réponse du traitement

Q.6.3.9.1- R objective OUI/NON

Q.6.3.9.2- R complète OUI/NON

Q.6.3.9.3- R partielle OUI/NON

Q.6.3.9.4- Progression OUI/NON

Q.6.3.9.5- Stabilité OUI/NON