HAL
open science

Implémentation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du col utérin au Centre Alexis Vautrin

Sophie Oldrini

To cite this version:

Sophie Oldrini. Implémentation de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans les cancers du col utérin au Centre Alexis Vautrin. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01734064

HAL Id: hal-01734064

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734064v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2010 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Sophie RENARD-OLDRINI

Le 11 juin 2010

IMPLEMENTATION DE LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE DANS LES CANCERS DU COL UTERIN AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur D.PEIFFERT Président

Monsieur le Professeur T.CONROY Juge

Monsieur le Professeur F.MARCHAL Juge

Madame le Docteur C.CHARRA-BRUNAUD Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT
2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION
1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE
1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ
4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*
3ème sous-section : *(Néphrologie)*
Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : *(Urologie)*
Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY
2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

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

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*

Docteur Laurent MARTRILLE

4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

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

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

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

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur D.PEIFFERT

Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

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

Nous vous témoignons notre grande gratitude pour nous avoir accueillie au sein de votre service et pour la qualité de l'enseignement qui y est prodiguée aux internes.

Nous estimons grandement l'étendue de vos connaissances, votre jugement critique et votre disponibilité. Votre expérience en curiethérapie vous vaut notre plus profond respect.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la gratitude et de l'admiration que nous vous portons.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur T.CONROY,

Professeur de Cancérologie Clinique,

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

Nous vous sommes très reconnaissante de nous avoir accueillie dans notre service lors de notre stage d'oncologie.

Nous avons apprécié tout au long de notre internat l'étendue de vos connaissances bibliographiques, la qualité de vos enseignements et votre jugement critique.

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

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur F.MARCHAL

Professeur de Cancérologie ; radiothérapie : option cancérologie (type mixte : clinique)

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

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour vos compétences chirurgicales et l'étendue de vos connaissances mais aussi votre disponibilité et votre gentillesse.

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

A notre Juge,

Madame le Docteur C.CHARRA-BRUNAUD,

Docteur en Cancérologie-Radiothérapie

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

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre sens clinique, votre rigueur, votre organisation mais aussi vos qualités humaines, votre disponibilité et votre humour.

Nous avons grandement apprécié votre patient enseignement de la curiethérapie et de la radiothérapie externe gynécologique et hématologique.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance qu'il nous permet de vous témoigner.

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

A Madame le Docteur V. Beckendorf, pour la qualité de votre enseignement, en particulier des techniques dosimétriques, et l'étendue de vos connaissances bibliographiques.

A Monsieur le Docteur C. Marchal, pour avoir su éveiller notre intérêt lors de notre externat, grâce à votre enthousiasme communicatif pour la radiothérapie.

A Madame le Docteur V. Bernier, pour nous avoir enseigné les bases de la radiothérapie.

A Madame le Docteur H. Mecellem, pour l'étendue de vos connaissances dont nous avons pu bénéficier au « Grand Duché » puis à Nancy.

A Madame le Docteur Tournier-Rangeard, pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton sens pédagogique et ta patience avec les internes.

A Monsieur le Docteur S. Ruck et à l'équipe d'oncologie d'Epinal, pour votre accueil lors du début de notre internat. Nous avons une profonde estime pour vos compétences professionnelles et vos qualités humaines.

A Monsieur le Docteur Geoffroy et Madame le Docteur Kaminsky, pour votre professionnalisme et vos enseignements.

Aux médecins d'oncologie médicale du Centre Alexis Vautrin, pour ce que chacun nous a apporté.

A Messieurs les Docteur M. Untereiner et D. Burie , Madame le Docteur Y. Lassen et l'équipe de radiothérapie du Centre François Baclesse, pour votre chaleureux accueil lors de notre stage luxembourgeois, riche en enseignements et en rencontres.

Aux médecins de l'équipe de radiologie du Centre Alexis Vautrin, pour votre accueil et votre enseignement de la radiologie

A Madame le Docteur S. Toussaint pour votre disponibilité envers les internes, votre dévouement et votre gentillesse avec les patients.

A Monsieur le Docteur Physicien V. Marchesi, pour l'énorme travail que vous avez effectué pour cette thèse et votre grande expérience en RCMI.

Aux physiciens pour votre disponibilité, votre compétence, la qualité de vos enseignements, votre bonne humeur et la grande patience dont vous faîtes preuve avec les internes concernant les questions physiques mais parfois aussi informatiques…

Aux manipulatrices de radiothérapie pour votre compétence, votre sympathie et votre accueil et votre tolérance avec les jeunes internes ignorants tout de la radiothérapie.

Aux équipes soignantes du Centre Alexis Vautrin, en particulier le 1erD et le 2eG, pour votre professionnalisme, votre dévouement envers les patients et votre gentillesse. Certaines sont devenues des amies.

A l'équipe de radiologie, pour son accueil sympathique.

Aux secrétaires, pour le nombre incalculable de services rendus, merci en particulier à Monique pour votre aide dans ce travail.

A mes « vieux » co-internes : Cédrik, Nicolas, Mohamed, Marie-Virginie, Hélène, Ghizlane et Guillaume pour tout ce qu'ils m'ont appris
Aux « oncologues » Céline, Fabien et Axelle pour leur gentillesse et leur aide précieuse lors de nos stages d'oncologie et de radiothérapie.
Aux plus jeunes, Anne-Sophie, Ronan, Anne-Agathe, Alice, Jean-Christophe, Philippe, François, Charlotte et Leila
Aux internes de passages : Isabelle, Marie, Jean-Baptiste, Laurent, David, Patrice, Stéphanie, Lora, Matthieu, Pascale et Marine
Pour votre aide et les bons moments passés ensemble.

A Guillaume, pour ton amour, tes perpétuels encouragements et ta patience depuis 11 ans.

A notre merveilleuse petite Alice, notre rayon de soleil quotidien.

A mes parents, à qui je dois tout.

A Virginie, pour ton soutien dans les moments de doute et pour les souvenirs inoubliables ensemble. Bravo pour ton parcours.

A mes grands-parents, supporters inconditionnels depuis toutes ces années.

A mes beaux-parents, pour leur accueil chaleureux.

A Olivier et Nadia, pour les bons moments passés et à venir

A Adrien

A Coralie, Lise, Laurence, Emmanuelle, Fabienne, Elise, Laurent, Grégory, Jean-Valéry, Aurélien et David, pour tous les bons souvenirs.

A Amélie, Claire, Anne-Priscille, Romain et Matthieu, le temps a passé bien vite finalement depuis la P1.

A Aurélia, Anna, Aurélie, Benoît, Ludovic et Pierre.

A Renaud, pour tout ce qu'il a enduré les mercredis après-midi

Je dédie cette thèse

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

LISTE DES ABREVIATIONS

CAV : Centre Alexis Vautrin

CTCAE v3 :Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3

CTV: Clinical Target Volume

DMR : Dose Maximale Rectale

DRR : Digital Reconstructed Radiography

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

5FU : 5 Fluor-Uracile

GTV : Growth Target Volume

HDV : Histogramme Dose Volume

hPV : papillomavirus humain

ICRU : International Commission on Radiation Units and Measurements

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

OAR : Organe A Risque

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTV: Planified Target Volume

RCMI: Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

SPECT : Single-Photon Emission Computed Tomography

VADS : voies aérodigestives supérieures

TABLE DES MATIERES

1.INTRODUCTION 20

2.GÉNÉRALITÉS 21

2.1 EPIDÉMIOLOGIE 21
2.1.1 Incidence et mortalité 21
2.1.2 Facteurs de risque 21
2.1.3 Prévention 23
2.2 ANATOMIE 24
2.3 HISTOLOGIE 24
2.3.1 Rappels histologiques 24
2.4 HISTOIRE NATURELLE 26
2.4.1 Envahissement local 26
2.4.2 Envahissement loco-régional 26
2.4.3 Extension à distance 26
2.5 DIAGNOSTIC 28
2.5.1 Circonstances de diagnostic 28
2.5.2 Examen clinique 28
2.6 BILAN PARACLINIQUE 29
2.7 CLASSIFICATION 30
2.7.1 Classification FIGO 30
2.7.2 Classification TNM 30
2.8 TRAITEMENT 31
2.8.1 Chirurgie 31
2.8.2 Radiothérapie externe 32
2.8.3 Curiethérapie 36
2.8.4 Chimiothérapie 39
2.8.5 Indications thérapeutiques 40
2.8.6 Complications 42

3 LA RADIOTHÉRAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITÉ (RCMI) DANS LE CANCER DU COL UTÉRIN 44

3.1 PRINCIPES DE LA RCMI 44
3.1.1 De la radiothérapie classique vers la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité 44
3.1.2 Finalités d'utilisation de la RCMI 45
3.1.3 Principes de la planification inverse 46
3.1.4 Critères et méthodes d'optimisation 47
3.1.5 Méthodes de réalisation des faisceaux modulés 50
3.2 INTÉRÊT DE LA RCMI POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS DU COL UTÉRIN 54
3.2.1 Diminution des toxicités digestives 54
3.2.2 Diminution de la toxicité vésicale 58
3.2.3 Diminution de la toxicité hématologique 58
3.2.4 Epargne des reins 59
3.2.5 Maintien de la couverture du PTV 60
3.2.6 Autre axes de recherche 60
3.3 RÉALISATION PRATIQUE DE LA RCMI AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN 61
3.3.1 Scanner d'acquisition 61
3.3.2 Définition des volumes 61

3.3.3 Dosimétrie *65*
3.3.4 Simulation et traitement *66*
3.3.5 Contrôle de positionnement pendant le traitement *67*
3.3.6 Surveillance clinique pendant le traitement *68*
3.4 RÉSULTATS 68
3.4.1 Patientes *68*
3.4.2 Stratégie de traitement *68*
3.4.3 Contrôle de positionnement *69*
3.4.4 Résultats dosimétriques *69*
3.4.5 Toxicités aigues *77*
3.5 DISCUSSION 78
3.5.1 Définitions des volumes, mise en place de la RCMI *78*
3.5.2 Résultats dosimétriques *78*
3.5.3 Toxicités *79*
3.5.4 Perspectives *79*

4. CONCLUSION GÉNÉRALE 81

5. BIBLIOGRAPHIE 82

6. ANNEXES 87

6.1 DÉFINITION DES VOLUMES CIBLES 87
6.2 DÉFINITION DES ORGANES À RISQUE 87
6.3 ECHELLES CTCAE 3.0 DES TOXICITÉS 88

1.Introduction

Le cancer du col utérin est le cancer gynécologique le plus fréquent dans le monde. Dans les pays industrialisés, son incidence diminue depuis 30 ans : 22,4 cas pour 100000 en 1975 en France, 7,1 cas pour 100000 en 1995. Il représente 1067 décès par an en France.

Depuis 1999, la radiothérapie et chimiothérapie à base de sels de platine, concomitantes est le traitement standard des cancers du col évolués. Cette association améliore la survie au prix d'une majoration des toxicités de la radiothérapie pelvienne.

Afin de diminuer cette toxicité, sans nuire à l'efficacité du traitement, la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) semble une technique prometteuse. Cette technique est utilisée depuis 1995 pour traiter des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) et des cancers prostatiques. Elle permet une meilleure couverture et homogénéité de la dose dans les volumes cibles, ainsi qu'une meilleure épargne des tissus sains.

Les débuts de l'utilisation de la RCMI dans les cancers du col utérin datent des années 2000. Elle semble confirmer ses objectifs quant à la diminution des toxicités, en particulier digestive.

Au Centre Alexis Vautrin (CAV), les premiers traitements par RCMI ont débuté en 2001 pour les patients atteints de cancer de la prostate et en 2002 pour les patients atteints de cancer des VADS.

Cette thèse a pour objectif la mise en place de la technique de RCMI pour le traitement des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus au CAV et l'évaluation de la toxicité chez les premières patientes traitées par cette technique.

2.Généralités

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Incidence et mortalité

En France, l'incidence du cancer du col de l'utérus est de 3068 patientes en 2005 , soit le 22e rang des cancers et le 10e rang des cancers chez la femme. Avec 1067 décès par an, soit le 21e rang des décès par cancers et le 15e rang chez la femme, il représente 0,7% des décès par cancer tous sexes confondus.

L'incidence de ce cancer est en forte diminution : le taux d'incidence baisse de 2,9% par an entre 1980 et 2005 (14,9 cas pour 100000 personnes-années en 1980 versus 7,1 cas en 2005).

L'évolution de la mortalité est plus marquée avec une diminution du taux de 4% par an entre 1980 et 2005 (1).

2.1.2 Facteurs de risque

Le risque cancer du col de l'utérus est considéré comme une maladie sexuellement transmissible. Les facteurs de risque sont les suivants (2) :

- Papillomavirus humain

Le papillomavirus humain (hPV) représente le facteur de risque de loin le plus important de cancer du col et est même considéré comme une cause de la maladie.

Plus de 80 types de hPV sont connus, dont au moins 30 sont présents dans les voies génitales. Les hPV de types 16 et 18 sont carcinogènes dans l'espèce humaine, des études ont montré que les protéines de ces virus interfèrent sur les fonctions des voies cellulaires de régulation.

La primo-infection suit le début de l'activité sexuelle et chaque rencontre augmente le risque d'infection. A la phase aigüe, l'infection se manifeste par l'apparition de lésions cutanées, ayant l'aspect de verrues génitales. Les taux d'infection les plus élevés sont observés chez les jeunes adultes de 18 à 28 ans.

Le hPV a un effet promoteur sur la prolifération cellulaire, il est inducteur d'instabilité chromosomique et permet l'immortalisation cellulaire *in vitro*. En outre, deux oncoprotéines, E6 et E7, interfèrent sur les fonctions normales des régulateurs cellulaires négatifs p53 et pRB.

- Vie sexuelle

Plus la femme est jeune lors de son premier rapport, plus le risque de cancer ultérieur du col de l'utérus est élevé, du fait de l'immaturité de la jonction exocol-endocol.

Les partenaires sexuels multiples (plus de 4) de la femme et du conjoint sont un facteur de risque , ceci est directement lié à l'infection par hPV.

- Tabac

Plusieurs études ont démontré une relation entre le tabagisme et les néoplasies cervicales de haut grade. Dans une étude relative au cancer du col invasif, ce rapport est maintenu, même après avoir tenu compte d'une infection par hPV. En fait, le risque lié au tabac est plus élevé pour les femmes hPV positives que pour les femmes hPV négatives. Le tabagisme pourrait agir par son effet immunosuppresseur, conduisant à une infection chronique plus active accompagnée d'une inflammation.

- Autres facteurs de risque

Ce sont les mauvaises conditions socio-économiques, le faible niveau d'instruction, l'infection par le VIH, l'immunosuppression et l'immunodépression.

2.1.3 Prévention

2.1.3.1 Dépistage par frottis

Le dépistage par frottis cervico-vaginal permet un diagnostic précoce de la transformation cellulaire, au stade de dysplasie ou de carcinome un situ, avant l'invasion et les risques de diffusion ganglionnaire et à distance (3).

Il est à l'origine de la diminution importante des cancers invasifs du col dans les pays industrialisés.

2.1.3.2 Vaccination

Les hPV 16 et 18 sont responsables des deux tiers des cancers du col dans le monde. Les condylomes acuminés, induits par les hPV6 et 11 sont fréquents chez les jeunes et difficiles à prendre en charge.

Le fait que ces lésions soient la conséquence ultime de l'infection chronique à hPV procure l'opportunité de les prévenir par la vaccination. L'efficacité vaccinale n'est démontrée que chez les jeunes filles jamais exposées aux virus et seulement pour les lésions associées aux types viraux du vaccin. La vaccination est efficace chez les femmes qui ont, dans le passé, éliminé naturellement leur virus. Elle n'a pas d'effet thérapeutique sur les lésions existantes ni chez les porteuses saines des virus. Actuellement est instaurée une vaccination systématique des jeunes filles âgées de 14 ans, avec un rattrapage progressif des cohortes de jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans, en l'absence de rapports sexuels ou en cas de rapport inférieur à 1an. Parce que les vaccins ne protégeront pas de tous les hPV associés au cancer du col, le dépistage par frottis doit être poursuivi.

2.2 Anatomie

L'utérus est un organe impair et médian, situé dans le petit bassin entre la vessie en avant et le rectum en arrière. C'est un organe sous-péritonéal.

Il est composé du corps en haut et du col en bas, l'isthme est la zone de transition entre ces deux régions.

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

Le col présente une lèvre antérieure et une lèvre postérieure. Autour du col se situent les culs-de-sac vaginaux.

2.3 Histologie

2.3.1 Rappels histologiques

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

- l'exocol est la portion du col visible à la partie haute du vagin. Il comporte à sa partie centrale l'orifice externe. Il est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé (épithélium malpighien), comme le vagin.
- l'endocol relie l'orifice externe à l'isthme utérin. Il est revêtu d'un épithélium glandulaire mucosécrétant, qui s'invagine dans le chorion sous-jacent, réalisant les glandes endocervicales.
- la zone de jonction est la zone de transition entre l'épithélium malpighien et l'épithélium glandulaire. Cette transition se fait de manière abrupte. Elle est située à l'orifice externe.

2.3.1.1 Les carcinomes épidermoïdes ou malpighiens

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes (85% des cas). Ils se présentent sous forme d'îlots ou de travées épithéliales tumorales, de forme et de taille variables, qui infiltrent plus ou moins largement la paroi cervicale. D'une manière générale, les tissus néoplasiques reproduisent, avec une prédominance variable, toutes les structures de l'épithélium malpighien. On distingue différents sous-groupes : kératinisant, non kératinisant, à cellules basales, verruqueux, condylomateux, papillaire, lymphoépithélial et à cellules transitionnelles (4).

2.3.1.2 Les épithéliomas glandulaires ou adénocarcinomes

Ce sont des tumeurs moins fréquentes (5% à 10% des cas) qui naissent aux dépens de l'épithélium de revêtement ou des glandes endocervicales. On distingue différents sous-groupes : mucineux, endométrioïdes, à cellules claires, séreux, mésonéphroïdes.

2.3.1.3 Les tumeurs rares

Ce sont les tumeurs neuroendocrines (carcinoïdes, carcinoïdes atypiques, carcinoïdes à petites cellules, neuroendocrines à grandes cellules), les mélanomes, les sarcomes, les tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives (carcinosarcomes, adénosarcomes), les autres tumeurs épithéliales (carcinome adénosquameux, carcinome à cellules vitreuses, carcinome adénoïde kystique, carcinome adénoïde basal).

2.4 Histoire naturelle

2.4.1 Envahissement local

Le carcinome épidermoïde nait à la jonction exocol-endocol. Quand il se développe sur l'exocol, cas le plus fréquent, en général des carcinomes épidermoïdes, la tumeur s'étendra vers la cavité vaginale. On observe alors une tumeur bourgeonnante ou ulcéro-bourgeonnante. Lorsque le développement est endocervical, en général les adénocarcinomes, la prolifération se fait essentiellement vers la profondeur. On parle alors de col « en barillet ».

2.4.2 Envahissement loco-régional

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

2.4.3 Extension à distance

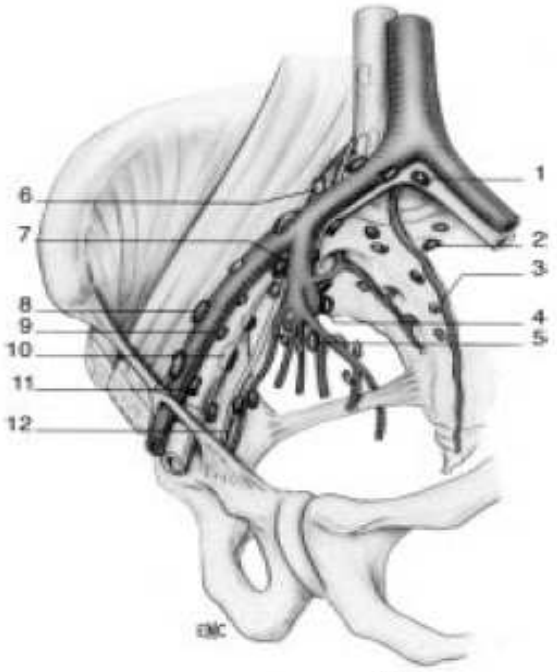
Elle se fait par voie sanguine et lymphatique.

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

- propagation le long des vaisseaux utérins vers les ganglions du paramètre, les chaines iliaques externes et obturatrices.
- propagation en arrière le long des ligaments utéro-sacrés vers les ganglions présacrés.

Le drainage lymphatique se fait vers les chaines iliaques externes et iliaques internes puis vers les chaines iliaques primitives et lombo-aortiques (figure 1). Les ganglions des chaines iliaques primitives, voire lombo-aortiques, peuvent être envahis sans atteinte d'autre relai. La fréquence d'envahissement ganglionnaire croit avec le volume tumoral et ce risque est assez précoce. L'envahissement des chaines ganglionnaires extra-pelviennes est associé à un risque métastatique élevé. Un envahissement ganglionnaire inguinal peut être observé en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin ou associé à une atteinte lombo-aortique.

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



33 *Lymphocentres du petit bassin (d'après Kamina [32]). 1. Nœuds subaortiques ; 2. nœuds du promontaire ; 3. nœuds sacraux ; 4. nœuds glutéaux supérieurs ; 5. nœuds glutéaux inférieurs ; 6. nœuds iliaques communs intermédiaires dans la fosse iliolombaire ; 7. nœuds interiliaques ; 8. nœuds iliaques externes latéraux ; 9. nœuds iliaques externes intermédiaires ; 10. nœuds iliaque externes médiaux ; 11. nœuds rétrolacunaires ; 12. nœuds obturateurs.*

Figure 1. Les lymphatiques pelviens d'après Kamina

2.5 Diagnostic

2.5.1 Circonstances de diagnostic

Les lésions non invasives sont asymptomatiques et sont découvertes suite à un frottis de dépistage.

Les symptômes les plus courants sont les métrorragies provoquées par les rapports sexuels et les leucorrhées, en cas de lésion infectée.

Devant une forme évoluée, il faut rechercher des signes d'extension pelvienne, un retentissement urinaire ou plus rarement digestif, et des signes de compression vasculo-nerveuse (5).

2.5.2 Examen clinique

L'examen clinique initial complet recherche notamment une hépatomégalie et un ganglion de Troisier.

L'examen gynécologique :

- l'examen au spéculum permet de visualiser l'aspect et les dimensions du col utérin, la situation de l'orifice externe et d'effectuer une biopsie. Au retrait du spéculum, les parois vaginales sont examinées à la recherche d'une extension vaginale.
- Les touchers vaginal, rectal et la palpation abdomino-pelvienne permettent d'apprécier l'extension néoplasique aux parois vaginales, aux structures para-cervicales et para-vaginales (cloisons vésico-vaginale et recto-vaginale), aux culs de sacs et aux paramètres. Le toucher combiné permet d'évaluer l'extension postéro-latérale le long des ligaments utéro-sacrés . Cet examen doit être effectué en position gynécologique, vessie et rectum vides.

- L’examen sous anesthésie générale permet un bon relâchement et une meilleure exploration des structures pelviennes. Une évaluation par différents médecins et la réalisation de prélèvements supplémentaires peuvent être effectués si nécessaire. Cet examen est complété par une cystoscopie si il existe un doute sur un envahissement vésical. Une rectoscopie est effectuée en cas de symptomatologie évocatrice.

Les constatations de l’examen clinique sont reportées sur un schéma daté et signé.

2.6 Bilan paraclinique

Le bilan d’extension loco-régional est réalisé par une IRM pelvienne.

Le bilan d’extension à distance n’est pas consensuel : un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique.

Un Tep-scan est systématique à partir du stade IB2, optionnel au stade IB1.

2.7 Classification

2.7.1 Classification FIGO

C'est la classification la plus utilisée **(**tableau 1**).** Le stade tumoral est défini cliniquement par la taille de la tumeur et son extension pelvienne. L'extension ganglionnaire n'est pas prise en compte.

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

2.7.2 Classification TNM

Elle est définie en fonction de la taille de la tumeur (T), du statut ganglionnaire (N) et de la présence de métastases à distance (M) (tableau 1)

TNM	Col utérin	FIGO
Tis	*In situ*	0
T1	Limitée à l'utérus	I
T1a	Diagnostic seulement histologique	IA
T1a1	Profondeur <3mm, extension horizontale <7mm	IA1
T1a2	Profondeur entre 3 et 5mm, extension horizontale <7mm	IA2
T1b	Lésion cliniquement visible ou microscopique et plus grande que T1a2	IB
T1b1	Lésion <4cm	IB1
T1b2	Lésion >4cm	IB2
T2	Lésion s'étendant au-delà de l'utérus, sans extension aux parois pelviennes, ni au tiers inférieur du vagin	II
T2a	Paramètres respectés	IIA
T2b	Atteinte des paramètres	IIB
T3	Extension au tiers inférieur du vagin, aux parois pelviennes, hydronéphrose	III
T3a	Extension au tiers inférieur du vagin	IIIA
T3b	Extension aux parois pelviennes et/ou hydronéphrose	IIIB
T4	Extension à la vessie et/ou au rectum ou au-delà du petit bassin	IVA
N1	Ganglions régionaux	-
M1	Métastases à distance	IVB

Tableau 1. Classifications TNM et FIGO (résumées)

2.8 Traitement

2.8.1 Chirurgie

La chirurgie a été la première méthode thérapeutique appliquée aux cancers du col utérin. Elle doit être radicale et intéresser tout le volume tumoral et ses prolongements infra-cliniques potentiels, c'est-à-dire l'utérus, le dôme vaginal, les paramètres et les ganglions ilio-pelviens. Elle est donc, selon le stade plus ou moins élargie aux tissus péri-utérins (de l'hystérectomie extra-faciale jusqu'à l'hystérectomie élargie de type Piver III) (tableau 2)

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

Tableau 2. Classification de Piver(6)

On distingue les hystérectomies des gestes d'exérèse localisés que sont les conisations, les amputations intravaginales du col et les trachélectomies élargies, qui peuvent être réalisés à visée diagnostique ou à visée thérapeutique en fonction du stade de la lésion.

Toute hystérectomie débute par un temps d'exploration. L'hystérectomie par voie abdominale est le standard, les techniques par voie basse ou par coeliochirurgie peuvent être réalisées par des équipes entrainées. Les exentérations pelviennes sont envisagées pour des tumeurs centro-pelviennes atteignant la vessie ou le rectum.

Des lymphadénectomies ilio-pelviennes, parfois étendues aux ganglions lombo-aortiques, sont généralement associées au geste d'exérèse. Elles permettent de disposer d'un élément pronostique de première importance, mais leur valeur thérapeutique est controversée. Le développement des techniques de coeliochirurgie a conduit à proposer de plus en plus souvent

la lymphadénectomie à visée pronostique dés le bilan préthérapeutique, afin d'orienter au mieux la stratégie thérapeutique.

2.8.2 Radiothérapie externe

2.8.2.1 Volumes cibles

Le volume tumoral macroscopique (GTV pour Gross Tumor Volume) englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir de l'examen clinique et des données de l'imagerie (5).

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

Le volume ganglionnaire inclus dans le CTV dépend du bilan d'extension initial :

- En l'absence d'atteinte ganglionnaire visible, le CTV inclut les ganglions iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitifs bas
- En cas d'envahissement ganglionnaire, les ganglions iliaques primitifs hauts et éventuellement les lombo-aortiques peuvent être inclus dans le CTV.

Le volume cible prévisionnel (PTV pour Planified Target Volume) tient compte des mouvements des organes et des incertitudes de repositionnement de la patiente. Ces incertitudes dépendent du matériel utilisé, des contrôles effectués et du système de contention. Une marge de 10mm dans toutes les directions permet de prendre en compte le mouvement des organes. Une marge de 5 à 10mm est prise pour tenir compte des incertitudes de repositionnement.

2.8.2.2 Type de rayonnement, dose, étalement, fractionnement

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

La dose délivrée sur la tumeur (T) varie de 40 à 50Gy en 25 fractions avec des doses par fraction de 1.8 ou 2Gy. L'étalement se fait classiquement sur 5 semaines.

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

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

2.8.2.3 Technique à 4 faisceaux « en boîte »

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

Les patientes sont traitées vessie non vide pour éloigner les anses grêles de l'utérus, et pour diminuer le volume de vessie irradiée.

Certaines équipes optent pour un traitement en procubitus, le ventre étant comprimé sur une plaque de positionnement (belly board) afin de repousser les anses grêles vers le haut.

Le traitement de référence est réalisé avec 2 faisceaux antéro-postérieurs et 2 faisceaux latéraux, avec protections plombées personnalisées ou par collimateur multilames des organes à risque. Les limites des faisceaux et la position des caches ou des lames peuvent être définies d'après des radiographies standard ou une imagerie tridimensionnelle.

2.8.2.3.1 Radiothérapie en 2 dimensions (historique)

Les limites des champs sont définies à partir de repères osseux sur des radiographies standard

- Les limites supérieures sont l'interligne L5-S1 en cas de formes limitées sans envahissement ganglionnaire, l'interligne L4-L5 en cas de formes plus évoluées et/ou avec envahissement ganglionnaire et l'interligne T12-L1 en cas d'irradiation lombo-aortique
- La limite inférieure dépend de l'extension de la lésion et est choisie après visualisation du vagin par un tampon imbibé de produit radio-opaque. Elle est au minimum au niveau des ischions et au maximum au niveau de la vulve
- Les limites latérales des faisceaux antéro-postérieurs sont 1.5cm en dehors du détroit moyen
- Les limites antéro-postérieures des faisceaux latéraux sont : la mi-symphyse pubienne en avant, le mi-sacrum ou le bord postérieur du sacrum en arrière en fonction de la présentation clinique. S'il existe une extension dans les paramètres ou les ligaments utéro-sacrés, il faut couvrir la face antérieure du sacrum ; dans les autres cas, la face postérieure du rectum doit être épargnée

Les protections sont ensuite dessinées sur les clichés radiologiques. En règle générale, des caches sont positionnés dans les 4 angles des faisceaux antéro-postérieurs afin de protéger l'intestin grêle en haut et les têtes fémorales en bas. Dans les faisceaux latéraux, l'intestin grêle est protégé en avant dans la partie supérieure du faisceau.

2.8.2.3.2 Radiothérapie conformationnelle

Elle est préférable car elle permet de couvrir dans tous les cas le volume cible en totalité et de diminuer d'environ 10% les volumes de vessie et de rectum irradiés. Les contours du volume cible anatomo-clinique et des organes à risque que sont la vessie, le rectum sont tracés sur chaque coupe scanographique. Les têtes fémorales sont visualisées sur les Digital Reconstructed Radiography (DRR). Le volume cible prévisionnel puis la position des caches ou des lames sont ensuite générés automatiquement autour du volume cible anatomo-clinique par les logiciels de dosimétrie avec une marge adaptée (figure 2).

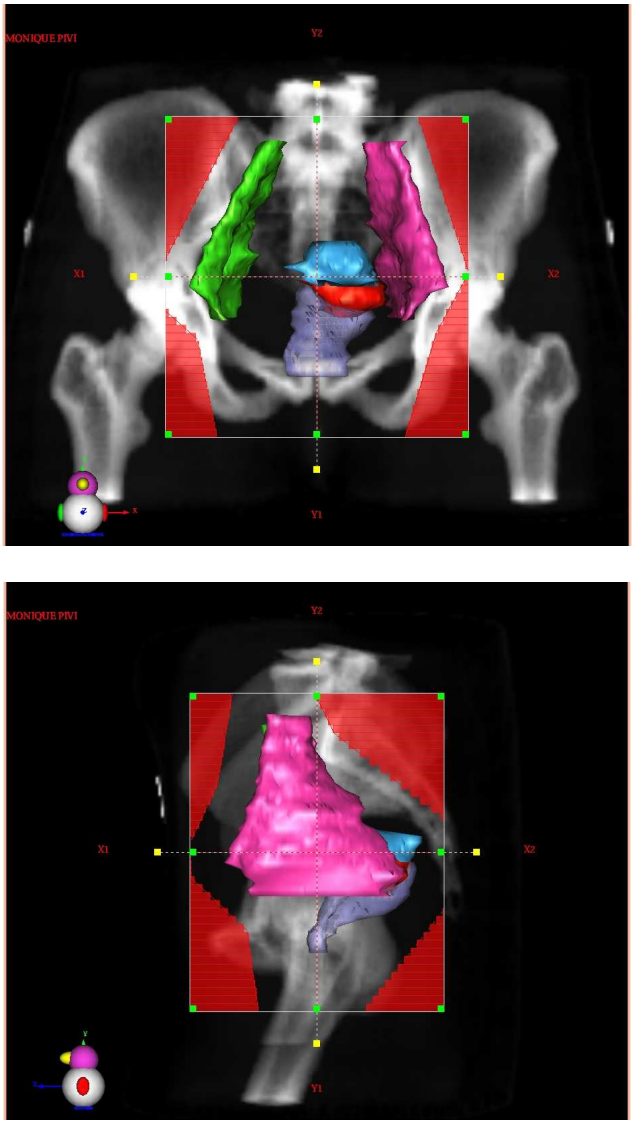


Figure 2. Champs de radiothérapie conformationnelle

2.8.3 Curiethérapie

La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du col utérin. L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale puisqu'elle va permettre la mise en place de sources radioactives en situation endocavitaire. La curiethérapie peut être délivrée seule , avant la chirurgie, ou en association avec la radiothérapie externe. Dans ce dernier cas, l'étalement total, c'est-à-dire la durée entre le premier et le dernier jour du traitement, ne doit pas dépasser 55 jours, ce qui implique que la curiethérapie soit réalisée le plus tôt possible après l'irradiation externe. Les techniques de curiethérapie varient en fonction des équipes.

2.8.3.1 Application

On utilise différents applicateurs pour la curiethérapie endocavitaire : des applicateurs personnalisés (applicateurs moulés de Chassagne et Pierquin) ou des applicateurs standardisés (applicateurs de Flechter, tandem and ring, cylindre vaginal…).

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

Pour la curiethérapie interstitielle, les vecteurs sont des aiguilles creuses dont l'extrémité est obturée. Leur application se fait dans le vagin, les paramètres et les tissus para-vaginaux, en respectant les règles du système de Paris. Leur immobilisation est réalisée par différents systèmes. La curiethérapie interstitielle est utilisée dans certains cas particuliers (résidus paramétriaux ou vaginaux par exemple).

En France, la curiethérapie est souvent réalisée à bas débit de dose, avec un débit moyen de 0.5 Gy/h, ou par une technique dite à débit pulsé, qui reproduit des conditions

radiobiologiques proches du bas débit continu. Les radioéléments utilisés sont le Césium 137 et l'Iridium 192.

2.8.3.2 Curiethérapie à bas débit de dose continu

En curiethérapie à bas débit continu de type Césium 137, les longueurs de sources radioactives sont choisies en fonction de la taille du col utérin, de l'extension tumorale initiale et des stocks de sources disponibles. En cas d'atteinte vaginale étendue, le Césium 137 est remplacé par des fils d'Iridium 192, coupés à la longueur désirée.

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

2.8.3.3 Curiethérapie de débit pulsé (PDR)

Cette nouvelle technologie utilise le principe d'une source ponctuelle unique d'iridium 192 ayant une activité maximale de un Curie (0.5 Curie en France). L'irradiation se fait par pulses, la source se déplace dans les cathéters pas à pas, avec une longueur de pas réglable et des temps d'arrêts programmables. On peut obtenir un débit proche du débit continu en utilisant des temps d'arrêts identiques, des positions d'arrêt proche, un pulse par heure et un débit de dose d'environ 0.5Gy/h. La source miniaturisée se déplace pas à pas dans les différents cathéters, afin de réaliser la distribution de dose souhaitée. La durée des pulses est inférieure à une heure, laissant ainsi le temps au personnel soignant de réaliser les soins avec une radioprotection optimale. Le nombre de pulses dépend de la dose à délivrer, de l'activité de la source et du volume d'irradiation.

2.8.3.3 Prescription, dosimétrie

La dosimétrie est réalisée soit sur des clichés orthogonaux de face et de profil, en décubitus dorsal, et après opacification du ballonnet de la sonde vésicale (dosimétrie 2D), soit sur des coupes transversales scanographiques ou sur des coupes IRM, afin de réaliser une dosimétrie 3D.

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

Les points d'intérêts relevés sont les repères suivants, avec la technique du moule vaginal :

- le col (CA : col antérieur et CP : col postérieur), correspondant à 2 grains d'argent insérés au niveau de la lèvre antérieure et postérieure du col, lors de l'examen gynécologique per curiethérapie
- le moule (MA : moule antérieur et MP : moule postérieur) correspondant à 2 billes métalliques insérées sur la face antérieure et postérieure du moule lors de sa fabrication
- le col construit (CCA : col antérieur construit et CCP : col postérieur construit), situé 1 cm au dessus des points MA et MP dans l'axe de la sonde utérine
- la vessie (V), située au centre de la paroi postérieure du ballonnet de la sonde vésicale
- la Dose Maximale Rectale (DMR), situé au milieu des sources vaginales, à 5mm en arrière de la paroi vaginale postérieure, conformément au rapport 38 de l'ICRU (7)

La dosimétrie 3D nécessite la délinéation des organes à risque (vessie, rectum et sigmoïde) et du volume cible tumoral. Les cathéters sont reconstruits à partir des images transversales. Les

points précédemment décrits sont mis en place. Le logiciel fournit alors une dosimétrie prévisionnelle.

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

2.8.4 Chimiothérapie

Les stratégies de chimiothérapies néoadjuvantes et adjuvantes s'étant avérées plus toxiques qu'efficaces, les recherches se sont orientées vers les associations de radiochimiothérapie concomitante, où la chimiothérapie est administrée surtout à visée radio-sensibilisante. Le 5-fluoro-uracile, l'hydroxyurée et le cisplatine et ses dérivés sont les plus utilisés. Les schémas de chimioradiothérapie concomitante qui ont démontré leur efficacité sur le contrôle local et la survie dans les essais de phase III comportaient soit 40 mg/m2 de cisplatine chaque semaine pendant 5 semaines, soit une cure de cisplatine (50 à 75 mg/m2 à J1) et 5 fluoro-uracile (1g/m2 de J1 à J4) la première et la cinquième semaine d'irradiation (5). Cette association se fait au prix d'une majoration des toxicités digestives et hématologiques. (8). Elle est devenue un standard depuis 1999 pour les patientes atteintes d'un cancer évolué du col.

Les dernières méta-analyses confirment un avantage en survie en faveur de la radiochimiothérapie concomitante, comparativement à la radiothérapie seule, avec un bénéfice absolu de taux de survie à 5 ans de 6% (60-66%) et de taux de survie sans maladie à 5 ans de 8% (50-58%)(9-13). Même si le cisplatine reste le médicament de choix, un bénéfice a également été retrouvé en cas de protocole sans platine. Une polychimiothérapie n'apparaît pas plus efficace qu'une monochimiothérapie et les patientes qui en bénéficient le plus sont

celles qui étaient atteintes d'un petit stade. Il est apparu récemment que la chimiothérapie adjuvante permettrait d'améliorer l'effet de la radiochimiothérapie concomitante mais cela reste à confirmer par des études complémentaires (14). Le développement de nouvelles stratégies d'association de la radiothérapie et de thérapies ciblées, comme le Cétuximab fait actuellement l'objet d'études comparatives.

2.8.5 Indications thérapeutiques

2.8.5.1 Stade IA

La chirurgie est le traitement standard (15). La conisation est nécessaire pour le diagnostic et l'appréciation des facteurs histopronostiques (profondeur de l'invasion et emboles vasculaires).

- les stades IA1 avec invasion de moins de 3mm relèvent d'une conisation *in sano* pour les tumeurs sans embole vasculaire et les patientes désireuses de grossesse. L'hystérectomie simple extra-faciale est proposée dans les autres cas. La lymphadénectomie est recommandée en cas d'emboles vasculaires.
- Les stades IA2 avec invasion de 3 à 5mm sont traités par hystérectomie élargie de type II et lymphadénectomie en cas d'emboles vasculaires ou par trachélectomie après curage ganglionnaire préalable

2.8.5.2 Stades IB

- Stade IB1 : curiethérapie utérovaginale associée, soit à une colpohystérectomie type Piver II ou III et lymphadénectomie pelvienne, soit à une radiothérapie externe sur les aires ganglionnaires pelviennes.

- Stade IB2 : radiothérapie pelvienne associée à une chimiothérapie concomitante puis curiethérapie utérovaginale puis en option chirurgie type Piver III avec lymphadénectomie pelvienne.

En cas de lymphadénectomie, si une adénopathie est retrouvée à l'examen anatomo-pathologique, une radiothérapie pelvienne est réalisée si cela n'avait pas été le cas initialement, avec la possibilité d'irradier également l'aire ganglionnaire lombo-aortique.

2.8.5.3 Stades II et III

Le traitement comporte une radiothérapie pelvienne associée à une chimiothérapie concomitante puis une curiethérapie utérovaginale.

En cas d'absence d'extension au-delà du tiers supérieur du vagin et aux paramètres, une chirurgie de type Piver III avec lymphadénectomie pelvienne peut être proposée en cas de stade peu avancé.

En cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne sur le bilan d'imagerie, l'aire ganglionnaire lombo-aortique peut être traitée par radiothérapie, et un complément de dose de radiothérapie est effectué sur l'adénopathie.

2.8.5.4 Stade IVA, avec extension à la vessie et/ou au rectum

Le traitement peut comporter, après concertation pluridisciplinaire et selon l'état général de la patiente : une exentération pelvienne et/ou de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie ou une prise en charge symptomatique non spécifique.

2.8.5.5 Stade métastatique IVB

Le traitement est palliatif et peut comporter de la chimiothérapie, de la radiothérapie à visée symptomatique et différents soins de support non spécifiques.

2.8.6 Complications

Les complications aigues surviennent au cours ou au décours immédiat du traitement et leur durée d'observation est inférieure à 6 mois (5). Les complications tardives sont observées au-delà de 6 mois et constituent les véritables séquelles du traitement.

2.8.6.1 Complications de la chirurgie

Les complications aigues sont essentiellement les complications thromboemboliques et vésicales. Les séries rapportent 2.5% de plaies vésicales et 0.8% de plaies digestives comme complications péri-opératoires les plus fréquentes. Les iléus postopératoires sont fréquents, les occlusions vraies sont plus rares.

Les complications tardives :

- l'incontinence urinaire est décrite avec une fréquence de 10 à 70% dans la littérature (16).
- les sténoses urétérales : doivent faire éliminer en premier lieu une récidive tumorale
- les lymphocèles et lymphoedèmes doivent faire éliminer en premier lieu une récidive tumorale.

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

2.8.6.2 Complications des associations radiochimiothérapie

La toxicité aiguë et les effets précoces des associations de la radiothérapie avec le platine, le 5 FU et l'hydroxyurée comprennent une toxicité digestive sévère (grade 3 et 4) survenant dans 10% à 15% des cas et une toxicité urinaire de l'ordre de 4%[1].

Une méta-analyse récente montre une augmentation de la toxicité digestive (p=0.000002) en cas de radiochimiothérapie concomitante utilisant un sel de platine par rapport à la radiothérapie seule (12). Il n'y a cependant pas de différence en cas de chimiothérapie sans sel de platine. Elle montre une augmentation du taux de neutropénie.

Cette méta-analyse ne montre pas de différence concernant les toxicités aigues en terme d'anémie, de thrombopénie, de toxicité génito-urinaire et de toxicité cutanée.

Les toxicités tardives posent le problèmes de leur cotation, il faut utiliser une échelle commune d'où la proposition de l'échelle SOMA-LENT, fruit de la collaboration de groupes de travail de l'EORTC et du RTOG (17). Cependant elle est peu utilisée car très complexe. Actuellement, l'échelle CTCAE v3 semble adaptée à l'évaluation des toxicités aigues et tardives et utilisable en pratique courante. L'enregistrement incomplet, le suivi insuffisant et l'utilisation d'échelles de cotations différentes rendent les comparaisons entre les différents bras de traitement difficiles (9, 18). Dans l'étude de Tseng, 36% des patientes ayant reçu une radiochimiothérapie, à base de platine ont une toxicité tardive de grade 3 ou 4 contre 11% des patientes ayant reçu une radiothérapie seule (12, 19). Il semble donc impératif de suivre à long terme les patientes traitées afin de mieux connaître, détecter et si possible prévenir les toxicités à long terme.

[1] Maingon, P., I. Barillot , G.Houvenaeghel, *Polycopié National de Cancérologie*,2005

3 La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans le cancer du col utérin

3.1 Principes de la RCMI

3.1.1 De la radiothérapie classique vers la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité

En France l'évolution vers la radiothérapie conformationnelle remonte à l'année 1995(20). Depuis cette date, volumes « cibles » et volumes « à risque » sont directement dessinés sur les images scanographiques. La mise en place des faisceaux est aussi « virtuelle », réalisée soit directement sur console selon un protocole bien établi, soit en optimisant la géométrie des faisceaux par rapport à la position des volumes à traiter ou à épargner. La répartition du rayonnement est calculée en 3 dimensions, permettant de quantifier la dose reçue par les différents volumes grâce aux histogrammes dose volume (HDV). Ce concept a permis de définir des règles « dose-volume » pouvant être liées à des résultats cliniques. La réalisation des traitements a été facilitée par de nouvelles technologies telles que le collimateur multilames.

La planification inverse constitue une nouvelle évolution. Elle part de la définition de règles doses-volumes pour différentes structures définies par le radiothérapeute (volumes et organes à risque). La RCMI va permettre de créer des isodoses élevées de forme concave ajustées au plus près du volume cible. La modulation d'intensité se caractérise par une modification volontaire de la dose délivrée à travers le champ d'irradiation. Ainsi, en plus d'une modulation binaire (en tout ou rien) à deux dimensions réalisée à l'aide de caches, la modification de la dose délivrée en profondeur dans le plan perpendiculaire au faisceau va

apporter une troisième dimension à la modulation, permettant ainsi de maitriser avec précision la dose délivrée au patient lors de la superposition de chaque faisceau d'irradiation.

On devrait plutôt parler de modulation de la fluence en énergie, qui est directement proportionnelle à la dose, mais le terme « intensité » est généralement conservé car plus facile à appréhender.

L'étape de planification va permettre de simuler sur ordinateur le traitement prévu et de connaître la distribution de dose délivrée au patient. Pour la radiothérapie classique ou conformationnelle, le processus est appelé planification directe alors que la RCMI utilise principalement la planification inverse. Le système de calcul de dose détermine alors des paramètres de dose « profils de fluence ». C'est l'évolution des appareils de traitement qui permet de délivrer des « fluences modulées ». La modulation d'intensité possède un potentiel supérieur à la radiothérapie conformationnelle standard dans sa capacité à épargner les organes à risque et à couvrir de façon plus efficace les volumes cibles. C'est notamment le cas lorsque les volumes cibles présentent une forme concave autour des organes à risque.

Les éléments spécifiques nécessaires à la pratique de la RCMI sont :

- un système de planification inverse
- un algorithme de séquençage
- un collimateur multilames
- un contrôle de qualité important

3.1.2 Finalités d'utilisation de la RCMI

La RCMI peut être utilisée dans deux cas : pour compenser les obliquités de surface et l'hétérogénéité avec des compensateurs physiques ou avec un collimateur multilames et pour optimiser la distribution de dose dans le volume irradié avec éventuellement une escalade de dose dans le volume irradié, tout en protégeant un ou plusieurs organes à risque.

3.1.3 Principes de la planification inverse

En RCMI, l'étape de dosimétrie diffère radicalement de celle de radiothérapie conventionnelle ou conformationnelle car elle fait appel au processus de dosimétrie inverse[2].

Pour les traitements non modulés, la dosimétrie est dite directe où il revient à l'utilisateur de trouver la géométrie d'irradiation (nombre et orientations des faisceaux, limites du champ d'irradiation, avec ou sans filtre en coin, pondération des faisceaux…) qui satisfera les contraintes dosimétriques fixées. Dans les cas complexes, l'utilisateur peut être amené à modifier plusieurs fois les paramètres d'irradiation jusqu'à atteindre un plan de traitement jugé satisfaisant. Cette méthode d'essais successifs se révèlerait impossible à faire par un être humain dans le cas de la RCMI car le nombre de possibilités de modulation est infini, il est donc fait appel à des algorithmes automatiques de recherche de solutions.

En dosimétrie inverse, le point de départ de la planification est la distribution de dose à atteindre, elle est représentée par les contraintes de doses. Le système va chercher la géométrie de faisceaux, la modulation dans ce cas, qui permettra d'atteindre ces objectifs à l'aide d'algorithme d'optimisation (voir figure 3**)**. A l'heure actuelle, l'optimisation ne concerne que la modulation, l'utilisateur doit déterminer au préalable le nombre et l'orientation des faisceaux. Des systèmes permettant l'optimisation simultanée de la géométrie et de la modulation commencent à être disponibles sur les systèmes commercialisés.

[2] Maingon, P., V.Marchesi, *Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité*, à paraître 2010

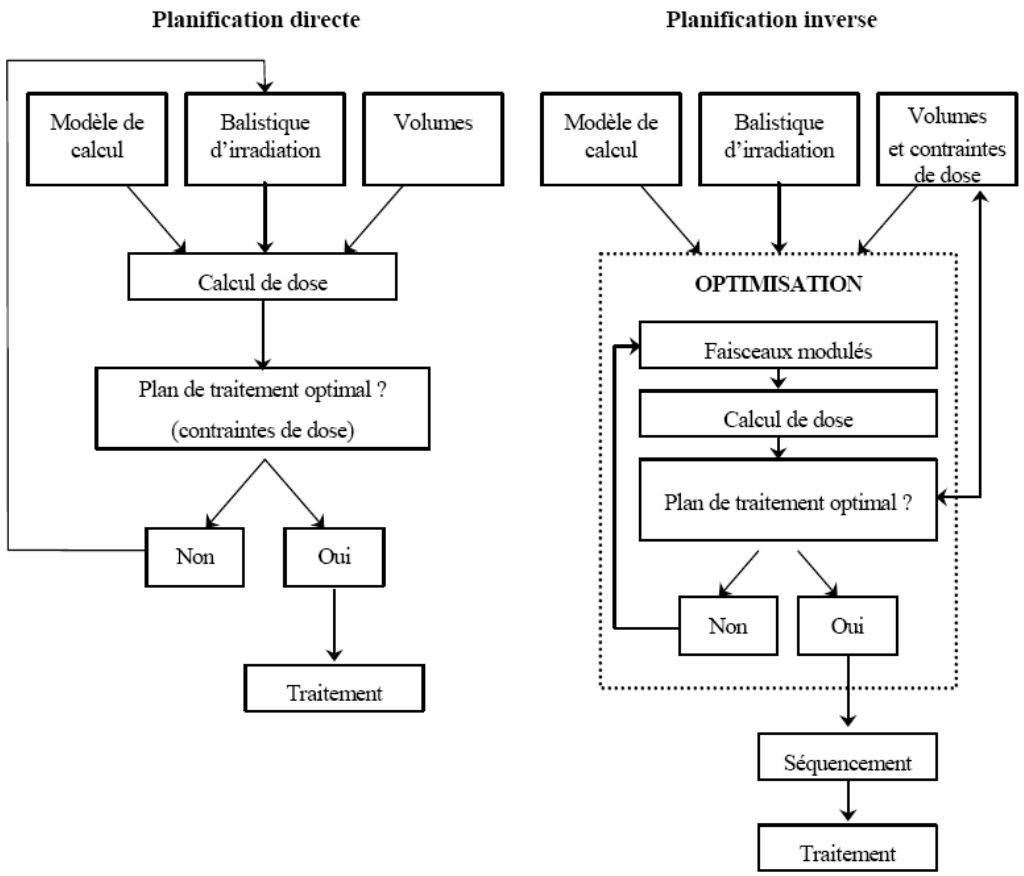


Figure 3. Processus de planification inverse utilisé en RCMI (à droite) et de planification directe utilisé en radiothérapie conformationnelle (à gauche).

3.1.4 Critères et méthodes d'optimisation

Quatre critères principaux regroupent l'essentiel des considérations :

- la dose appliquée à la cible doit être la plus proche de la dose prescrite
- la dose doit être distribuée de façon homogène dans toute la cible
- la dose à un organe à risque doit être inférieure à une valeur maximum tolérable et la moins élevée possible
- dans les tissus environnants de la cible, la dose doit être faible

Pour les volumes cibles (PTV), les contraintes de doses seront de type Dmin ou Dmax. Pour les organes à risques les contraintes seront de types Dmax (dose maximale ponctuelle) ou dose maximale sur un volume : x% du volume ne doit pas recevoir plus de y Gy. Les

contraintes de doses doivent être définies pour tous les organes à risques susceptibles d'être irradiés à une dose significative.

Afin d'aider le système à atteindre les objectifs, il est possible de définir des volumes dits d'optimisation, qui sont des volumes fictifs ne représentant pas un organe en particulier, sur lesquels des contraintes seront appliquées. Ces ajouts permettent d'affiner la sculpture des isodoses et d'éviter que des points chauds apparaissent en dehors des volumes cibles ou dans les organes à risques**.**

Les contraintes de doses employées pendant l'optimisation peuvent différer des contraintes finales d'acceptation du plan de traitement. Notamment dans les cas favorables, il peut être souhaitable de chercher à minimiser au maximum l'irradiation d'organes à risques bien en deçà des limites de tolérance de l'organe. Au contraire, dans les cas complexes, un dépassement des limites de tolérances de certains organes peut être consenti afin d'assurer une couverture satisfaisante des volumes cibles.

Lorsque l'ensemble des contraintes de doses est défini, l'étape suivante est l'optimisation des fluences de faisceau. Pratiquement, chaque faisceau est découpé en une multitude de faisceaux élémentaires de petites surfaces, la modulation étant obtenue en faisant varier les pondérations de chacun de ces faisceaux élémentaires. Le processus d'optimisation doit rechercher dans l'espace des solutions, la solution de modulation qui permettra d'obtenir une distribution de dose la plus proche possible de la distribution de dose prescrite. Mathématiquement, cet écart est représenté par la fonction objectif qui est calculée par la formule suivante présentée ici sous une forme simplifiée pour l'exemple :

$$F_{obj} = \alpha . \sum_{i \in Volumes\ Cibles} \left(D_i(x) - D_p \right)^2 + \beta . \sum_{i \in Organes\ à\ Risque} \left(D_i(x) - D_t \right)^2$$

Di(x) est la distribution de dose calculée pour une modulation *x* et Dp et Dt les distributions de dose prescrite pour les volumes cibles et la distribution de dose tolérée pour les organes à

risques. Alpha et beta sont les pénalités appliquées à chaque contrainte pour leur donner un ordre de priorité.

La recherche de la meilleure solution consiste donc à chercher la solution Di(x) qui permet d'avoir la valeur de Fobj la plus faible possible, c'est-à-dire se rapprocher d'une dose calculée égale à la dose prescrite**.**

Cette recherche fait appel à des méthodes mathématiques de recherche de solutions qui peuvent être classées en deux catégories : les méthodes déterministes et les méthodes stochastiques.

Les méthodes déterministes présentent l'avantage d'atteindre rapidement une bonne solution mais sans garantir qu'il s'agit de la meilleure solution. La méthode du gradient est la plus répandue. Elle consiste à chercher le point le plus bas de l'espace des solutions en suivant la pente (= gradient en terme mathématique) de la fonction objectif. La solution va être améliorée à chaque pas effectué jusqu'à atteindre le point où la fonction objectif ne varie plus, c'est-à-dire où l'écart entre la distribution de dose calculée et prescrite est minimal.

Les méthodes stochastiques, telle que la méthode du recuit simulé, permettent une recherche exhaustive de la solution idéale mais au prix d'une durée de calcul plus importante. L'espace des solutions est parcouru en faisant varier aléatoirement la modulation par des pas de recherche plus ou moins importants en fonction de l'état d'avancement de l'optimisation. La solution obtenue est retenue si la fonction objectif diminue, sinon elle est conservée avec une probabilité d'autant plus importante que la solution était bonne pour une possible utilisation si un changement de direction est nécessaire dans les itérations suivantes.

L'arrêt de la recherche de la solution peut se faire soit lorsque la différence entre la solution trouvée et la solution recherchée est inférieure à une valeur seuil déterminée, soit par l'utilisateur si la solution obtenue est satisfaisante ou si, au contraire, il estime qu'aucune

solution acceptable ne peut être obtenue sans modifier les paramètres initiaux (balistique et/ou contraintes de doses).

La quasi-totalité des systèmes de planification actuels utilisent la technique du gradient ou une de ses améliorations car cette méthode représente le meilleur compromis entre l'obtention d'une solution satisfaisante et un temps de calcul raisonnable.

3.1.5 Méthodes de réalisation des faisceaux modulés

Le résultat du processus d'optimisation inverse est la fluence de faisceau idéal afin d'obtenir une distribution de dose optimale. L'étape suivante dans la chaine de traitement par modulation d'intensité consiste en la transformation de cette fluence afin de procéder à l'irradiation. Différentes méthodes sont utilisées pour réaliser des irradiations de faisceaux modulés. Les modulateurs physiques et la technique par faisceau balayé ont été abandonnés.

3.1.5.1 Modulation avec le collimateur multilames (CML)

Il existe deux grandes méthodes pour moduler l'intensité des faisceaux avec un collimateur multilame : la méthode segmentée et la méthode dynamique

3.1.5.1.1 Méthode segmentée (SMLC, segmented multileaf collimation)

La méthode segmentée, également appelée step and shoot (littéralement « avance et tire ») consiste en une irradiation du faisceau modulé par une succession de petits champs irradiés à faibles doses entrecoupées par des déplacements de lames. Le faisceau modulé est donc obtenu par la superposition de champs élémentaires, appelés segments.

3.1.5.1.2 Méthode dynamique (DMLC, dynamic multileaf collimation)

La méthode dynamique consiste en un mouvement continu des lames pendant l'irradiation. La variation de vitesse de déplacement va créer les différences de dose en chaque point du faisceau modulé. La méthode la plus courante est celle de la collimation par technique de la fenêtre glissante qui utilise un déplacement unidirectionnel des lames.

Elle implique un séquenceur qui produit un fichier électronique dans lequel sont données, à différents instants de l'irradiation (exprimés en fraction de la durée totale d'irradiation), les positions de chaque lame. Cela constitue des points de passage obligatoires au cours de l'irradiation avec des positions intermédiaires qui sont interpolées linéairement entre ceux-ci.

Dans notre étude la méthode utilisée est la méthode du collimateur multilame dynamique.

3.1.5.2 Arcthérapie dynamique

3.1.5.2.1 Rapidarc® et VMAT®

Cette technique associe :

- une irradiation avec rotation continue du bras (et non une succession de plusieurs champs d'angle fixe)
- un mouvement des lames du collimateur multilames, la forme de champ est adaptée au volume cible, tel qu'il est vu depuis la source (Beam Eyes View)(21)
- une variation de la vitesse de rotation du bras permettant également une modulation.

A la fin de l'irradiation d'une coupe, la table de traitement est déplacée de la largeur de coupe pour réaliser la rotation suivante. Le traitement est accompli par une succession de coupes axiales jointives. Cette méthode d'irradiation est appelée « tomothérapie séquentielle ».

3.1.5.2.2 Tomothérapie

Lorsque l'accélérateur est capable de réaliser une irradiation circulaire continue couplée à une translation de la table de traitement, on parle de « tomothérapie spiralée » par analogie à l'acquisition tomodensitométrique basée sur le même concept. Une source de rayon X et un détecteur associé sont également présents dans l'anneau de la machine afin de réaliser une acquisition volumétrique en même temps que l'irradiation et permettre un contrôle immédiat de l'irradiation.

3.1.5.3 Contrôle qualité

Les techniques employées pour le contrôle des faisceaux standards se révèlent inadaptées avec les faisceaux modulés. En effet, les protocoles de mesures considèrent un faisceau stable et homogène pour obtenir une mesure fiable et précise. Or ces conditions ne sont plus remplies avec les faisceaux modulés.

De nouvelles méthodologies ont été mises au point afin de vérifier la concordance entre la dose délivrée et celle calculée lors de la planification inverse. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation internationale publiée pour le contrôle des faisceaux modulés.

L'utilisation de faisceaux hétérogènes en dose ne permet plus l'utilisation d'un point de mesure unique dans le faisceau comme pour les faisceaux standards. Avec ce type de faisceau, il est impératif de contrôler la dose sur la totalité de la surface du champ d'irradiation. Les techniques de dosimétrie in vivo par un détecteur positionné sur le patient ne peuvent être directement appliquées, c'est pourquoi la RCMI passe préférentiellement par des mesures sur fantômes.

La première méthode proposée consiste à contrôler chaque faisceau indépendamment dans un fantôme simple, généralement parallélépipédique. Le faisceau est irradié en position fixe à la

verticale du fantôme. Dans cette configuration, l'objectif est de vérifier l'exactitude du déplacement des lames. Cette méthode est simple et rapide à mettre en œuvre.

La seconde méthode consiste à faire un contrôle global en simulant l'ensemble de la séance de traitement sur un fantôme dont la géométrie s'approche de celle du patient (cylindrique ou elliptique, voire anatomique). Un des intérêts de cette vérification est de pouvoir reproduire l'incidence des faisceaux utilisés lors du traitement et, en conséquence, prendre en compte la variation de la dose par unité moniteur et « l'effet de gravité » des lames selon l'orientation du bras de l'accélérateur.

La mesure de référence de la dose absorbée reste celle effectuée à l'aide d'une chambre d'ionisation. Pour les faisceaux modulés, le détecteur choisi doit avoir un volume de mesure réduit afin que la mesure ne soit pas trop perturbée par la présence d'une modulation importante autour du point de mesure.

Le détecteur de choix pour réaliser une mesure sur l'ensemble du champ est le film radiographique. Après développement, celui-ci donne un noircissement proportionnel à la dose reçue. Après numérisation du film, des logiciels spécifiques vont permettre de superposer la distribution de dose mesurée à celle calculée et d'effectuer une analyse de l'accord entre ces deux distributions de dose. Cette analyse peut être qualitative, par simple observation de la similitude des deux images, ou quantitative à l'aide d'outils numériques tels que l'indice Gamma.

Le film radiographique présente des inconvénients majeurs qui limitent son utilisation. Cette technique est longue et fastidieuse : irradiation, développement, numérisation… De plus, les résultats peuvent fortement varier d'un contrôle à l'autre si les conditions de développement ou de lecture varient légèrement.

Afin de palier à ces inconvénients, l'utilisateur se tournera vers des systèmes d'acquisition plus pratiques tels que les matrices de détecteurs ou les imageurs portals utilisés pour la

mesure de dose. Ils présentent l'avantage de donner un résultat immédiat, donc de diminuer fortement le temps passé au contrôle et ainsi de pouvoir faire bénéficier davantage de patients de traitements RCMI.

La mise en œuvre de la technique de RCMI demande donc un investissement humain et en matériel supérieur aux traitements standards.

3.2 Intérêt de la RCMI pour le traitement des cancers du col utérin

La prise en charge des cancers du col utérin par radiothérapie et curiethérapie est limitée en terme de dose par la présence d'organes sensibles tels que l'intestin grêle, la vessie, le rectum et les têtes fémorales. La toxicité est encore aggravée par la chimiothérapie concomitante.

3.2.1 Diminution des toxicités digestives

3.2.1.1 Intestin grêle

L'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes conduit à l'irradiation d'un important volume d'intestin grêle. Les séquelles intestinales sont à l'origine des toxicités aigues et chroniques les plus importantes chez ces patientes. Elles se manifestent par des occlusions intestinales, des entérites ou de la diarrhée. Des problèmes de malabsorption de vitamine B12, d'acides biliaires et de lactose ont également été rapportés après irradiation de l'intestin grêle (22, 23). Il a été démontré que la toxicité aigue de grade 2 est corrélée au volume intestinal recevant 40-50Gy (24, 25).

Différentes solutions ont été testées, avec plus ou moins de succès, pour réduire cette toxicité (26) :

- augmentation du nombre de champs (de deux à quatre en radiothérapie classique)
- utilisation de rayonnements de haute énergie
- diminution de la dose par fraction
- utilisation d'agents radioprotecteurs
- mécanismes pour déplacer l'intestin grêle pendant le traitement (belly board)
- chirurgie dans le but de déplacer l'intestin grêle dans la partie supérieure de l'abdomen

Les premiers essais de RCMI pour le traitement des cancers du col utérin datent du début des années 2000. Leur principal objectif était de diminuer la toxicité intestinale par une diminution du volume intestinal irradié, tout en maintenant une bonne couverture du PTV. L'étude de Roeske comparait la simulation de traitement de 10 patientes en radiothérapie conformationnelle et en RCMI(26). Le volume d'intestin grêle recevant 45Gy passait de 25% en traitement conformationnel à 13% en RCMI. Cependant, le volume recevant des doses faibles (<17Gy) et intermédiaires (de 17 à 30 Gy) était plus important avec la RCMI. La dose maximum était de 50Gy en radiothérapie conformationnelle versus 52.3Gy en RCMI.

Ces résultats laissaient espérer une diminution de toxicité lors de l'utilisation de la RCMI pour traiter les patientes. L'étude de Mundt a suivi 40 patientes traitées par RCMI (puis curiethérapie) et comparé l'importance des toxicités avec un groupe de patientes traitées de façon contemporaine par radiothérapie conformationnelle classique(27). Les toxicités digestives de grade 2 représentaient 53.4% versus 96% (p=0.001) des patientes. Et 20% contre 73% des patientes avaient dû recourir à un traitement antidiarrhéique. Ces résultats semblent donc confirmer l'intérêt de la RCMI au moins sur la toxicité intestinale aigue.

L'étude de Chen suivait 54 patientes, de stade IB à IIA, recevant une radiochimiothérapie concomitante par Cisplatine hebdomadaire, en utilisant la RCMI (28). On ne retrouvait aucune toxicité intestinale de grade 3 et seulement 12% de grade 2, avec par ailleurs de bons résultats : 93% de contrôle locorégional et 78% de survie sans progression à 3 ans.

Un intérêt est également porté à l'utilisation de la RCMI dans les champs étendus, incluant la chaine lombo-aortique afin de diminuer la toxicité digestive majeure lors de l'utilisation de la radiothérapie classique. L'essai 79-02 du RTOG avec traitement radiothérapie classique seule retrouvait 8% de toxicité intestinale de grade 3 à 4 (29). Des études associant radiothérapie conformationnelle avec champs étendus et chimiothérapie concomitante observent 24% de toxicité de grade 3 à 4 et 24% d'interruptions de traitement (30, 31). L'essai de phase II du RTOG de traitement par radiochimiothérapie concomitante avec champs étendus montrait 49% de toxicités gastro-intestinales aigues de grade 3 à 4 et 12% de toxicités tardives (32, 33). Là encore une étude comparant la simulation des différentes techniques de traitement conclut à une diminution du volume d'intestin grêle irradié à 45 Gy avec la RCMI, tout en maintenant une bonne couverture du PTV (34).

Différentes études cliniques utilisant la RCMI avec traitement de la chaine lombo-aortique, jusqu'au bord inférieur de T12 (champs étendus) ont été publiées :

- L'étude de Salama (35) suivait 13 patientes. Une chimiothérapie par cisplatine était réalisée chez 12 patientes, mais concomitante chez seulement 5 d'entre elles. Toutes les patientes ont présenté une toxicité intestinale aigue de grade 1 à 2 mais pas de grade 3. Une patiente, aux multiples antécédents de chirurgie abdominale, a présenté une toxicité digestive tardive, à savoir une occlusion intestinale.

- L’étude de Gertzen (36), suivant 22 patientes traitées par radiochimiothérapie concomitante (cisplatine hebdomadaire), ne retrouve aucune toxicité digestive aigue de grade 3.

- L’étude de Beriwal (37) suivait 36 patientes de grade IB2 à IVA, traitées par radiochimiothérapie concomitante (cisplatine hebdomadaire). Elle retrouve 23 toxicités intestinales aigues de grade 1 à 2 et 1 de grade 3. Deux toxicités tardives de grade 3 sont rapportées : une occlusion intestinale et une sténose du sigmoïde.

La RCMI semble donc confirmer son aptitude à diminuer les toxicités intestinales aigues, et probablement tardives, de la radiothérapie. Son intérêt est renforcé en cas de radiochimiothérapie.

Le remplissage vésical favoriserait l’épargne de l’intestin grêle lors d’un traitement par RCMI (38).

3.2.1.2 Rectum

La toxicité rectale est un problème moindre lors d’un traitement par radiothérapie à 45Gy du pelvis (25).

Cependant, l’ensemble des études comparant la radiothérapie classique et la RCMI dans le traitement des cancers du col conclut à une épargne du rectum avec la RCMI pour les doses supérieures à 25Gy. Par exemple, l’étude de Roeske (26) montre un V45 de 77% en irradiation conformationnelle contre 52% en RCMI et des doses maximum de respectivement 47.7 et 51.1Gy.

3.2.2 Diminution de la toxicité vésicale

Une dose de 45Gy pose en fait peu de problème de toxicité vésicale (25).

L'étude de Roeske (26) montre une diminution de la V45 de la vessie, 99% pour la radiothérapie classique versus 54% en RCMI et des doses maximum de respectivement 49.5 et 52.5Gy.

L'étude de Mundt (27) montre une différence non significative (p=0.38) de toxicité urinaire de grade 2 entre la radiothérapie classique (16%) et la RCMI (6.7%).

3.2.3 Diminution de la toxicité hématologique

La toxicité hématologique est également un problème en cas de radiochimiothérapie concomitante. A la toxicité hématologique due à la chimiothérapie, s'ajoute celle liée à la radiothérapie pelvienne. En effet, la moelle osseuse est, après les ovaires, un des organes les plus radiosensibles et environ 40% de la moelle osseuse active est contenue dans les os du bassin chez l'adulte (39).

Cette toxicité peut être à l'origine de complications immédiates : infections dues aux neutropénie, anémie et thrombopénie nécessitant des transfusions. Mais elle a aussi des conséquences, en cas de toxicité chronique, avec une diminution des possibilités de traitement par chimiothérapie de rattrapage, si nécessaire, à moyen ou long terme.

Une V10 supérieure à 90% et une V20Gy supérieure à 80% de la moelle osseuse serait un facteur prédictif de neutropénie et anémie, la V20 semble être la plus prédictive(38, 40).

La toxicité hématologique la plus fréquente est la neutropénie. Il y a pas de différence de taux de neutropénie de grade 2 ou plus entre les deux techniques de radiothérapie en l'absence de chimiothérapie concomitante. Par contre en cas d'association à une chimiothérapie concomitante, le taux de lymphopénie (de grade 2 ou plus) passe de 60% avec la

radiothérapie conformationnelle à 31.2% (p=0.08) avec la RCMI, et le taux de neutropénie de 23.5 à 15.3% dans l'étude de Brixey (39). Il n'y a pas de différence en terme de thrombopénie et d'anémie.

La diminution de la toxicité hématologique est observée même en l'absence de contraintes demandées sur la moelle osseuse (39). Ceci peut être dû à une épargne des crêtes iliaques visibles sur les coupes de dosimétrie. Des études ont simulé la réalisation de RCMI en ajoutant la moelle osseuse en tant qu'organe à risque, afin de diminuer la toxicité hématologique (41, 42). Se posent les problèmes de la définition du volume de la moelle osseuse, sur lequel nous reviendrons ultérieurement, et de la contrainte de dose. En effet, la moelle osseuse est un organe très radiosensible et la définition du seuil de dose de toxicité clinique n'est pas évident. Les deux études avaient pour objectif de diminuer le volume de moelle osseuse recevant respectivement 16.4 et 18 Gy. Ces objectifs étaient atteints tout en maintenant une bonne couverture du PTV et une épargne des OAR cités plus haut. Mais nous n'avons pas pour l'instant de données cliniques confirmant l'intérêt sur la toxicité hématologique.

3.2.4 Epargne des reins

Ils sont en partie irradiés lors de l'irradiation lombo-aortique. Dans l'étude de Salama(35), aucune des 13 patientes étudiées n'a reçu une dose supérieure à 18 Gy au niveau de l'un des deux reins, alors que la distribution de dose classique délivrait plus de 18Gy à 40% de leur volume en moyenne(43).

3.2.5 Maintien de la couverture du PTV

L'objectif de la RCMI est d'améliorer la protection des organes à risque, dans le but de diminuer la toxicité, tout en maintenant une couverture du PTV satisfaisante, au moins égale à celle de la radiothérapie classique.

Les différentes études montrent une bonne couverture du PTV, avec par exemple 98.4% du PTV recevant la dose prescrite dans l'étude de Mundt (39). On note que la dose du point maximum est plus haute en RCMI qu'en radiothérapie conformationnelle.

3.2.6 Autre axes de recherche

Les autres intérêts potentiels de la RCMI dans le traitement du cancer du col utérin sont :

- la réalisation d'une escalade de dose sur les adénopathies lombo-aortiques tout en diminuant la dose aux OAR(44)
- la réalisation d'un boost intégré en remplacement de la curiethérapie intracavitaire, cette technique n'étant pas disponible pour tous les centres. Cependant, contrairement à la curiethérapie, la RCMI doit prendre en compte les mouvements internes au pelvis, le PTV doit donc être plus volumineux. La curiethérapie est donc préférable (45, 46)
- la réalisation de boost en complément de la curiethérapie intracavitaire et en remplacement de la curiethérapie interstitielle, qui est une technique complexe (47)
- la réalisation d'un boost intégré sur les adénopathies pelviennes (48)

3.3 Réalisation pratique de la RCMI au Centre Alexis Vautrin

3.3.1 Scanner d'acquisition

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

En effet, dans le cas de la RCMI, la position en procubitus avec belly board ne permettait qu'une faible épargne de volume d'intestin grêle et augmenterait la dose au colon (49) .

Le scanner est réalisé avec des coupes de 4mm, avec injection de produit de contraste, acquisition à 50 secondes et opacification du vagin par un gel radio-opaque.

3.3.2 Définition des volumes

Suite à la revue de la littérature (26, 27, 35, 36, 38, 39, 41, 44, 46, 48-53), nous avons défini les volumes cibles et les organes à risque (OAR).

3.3.2.1 Les volumes cibles

On définit le GTV.

Le CTV comporte (annexe 1):

- l'utérus
- la moitié supérieure du vagin
- les paramètres
- les ligaments utéro-sacrés
- les aires ganglionnaires à risque c'est-à-dire les chaines iliaques externes, iliaques internes et iliaques primitives que l'on retrouve déjà dans les délinéations du traitement conformationnel, mais aussi les chaines obturatrices et présacrées

Les limites des aires ganglionnaires ont été définies (figures 4 et 5) comme suit :

- iliaques communs : 7mm autour des vaisseaux, extension postérieure et latérale jusqu'au psoas et aux corps vertébraux, la limite supérieure est l'interligne L4-L5, ce volume est en continuité avec les aires iliaques internes et externes vers le bas
- iliaques externes et internes : 7mm autour des vaisseaux iliaques externes avec extension antéro-latérale vers muscle ilio-psoas pour inclure les ganglions iliaques externes latéraux, 7mm autour des vaisseaux iliaques internes avec extension latérale vers paroi latérale du pelvis et inclusion de l'espace graisseux entre les deux
- obturateurs : joignent la partie basse des régions iliaques internes et iliaques externes, une bande de 17mm le long de la paroi latérale du pelvis. La limite inférieure est le tiers supérieur de la fosse obturatrice
- présacrés : bande de 10mm devant le sacrum, la limite inférieure est le niveau S3 et la limite supérieure le bord supérieur de S1, il inclut le ligament utérosacré

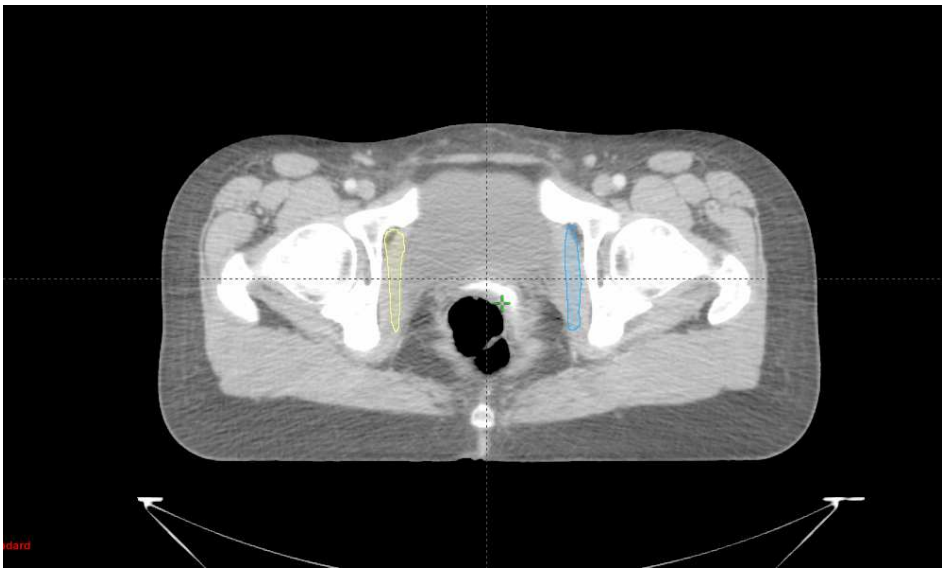


Figure 4. délinéation des aires ganglionnaires obturatrices

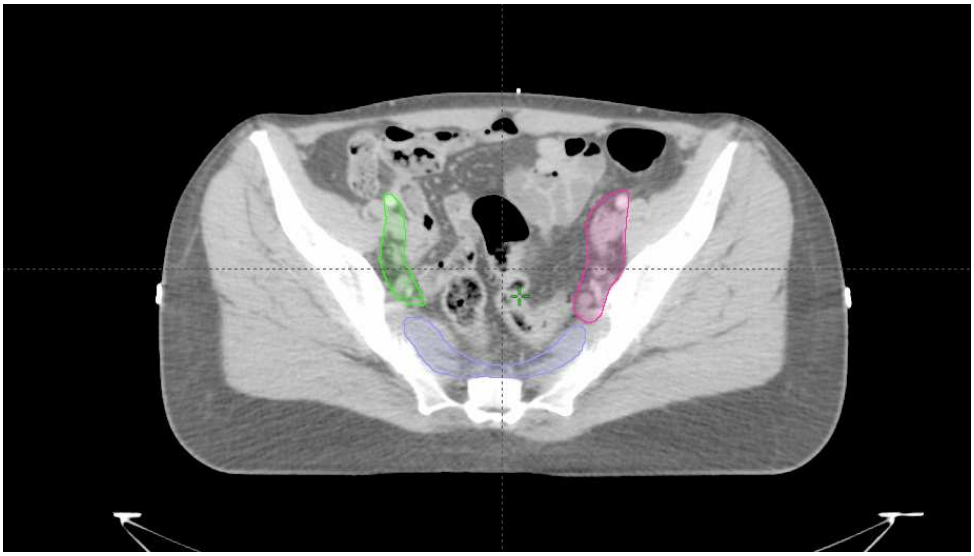


Figure 5. délinéation des aires ganglionnaires iliaques (rose et vert) et présacrée (violet)

Les ganglions lombo-aortiques sont ajoutés en fonction des indications thérapeutiques, la limite supérieure est le bord inférieur de T12. Le volume se poursuit vers le bas avec l'aire iliaque commune.

Une marge de 1cm est appliquée autour du CTV pour obtenir le PTV.

3.3.2.2 Les organes à risque

Ils sont composés des OAR délinéés en radiothérapie conformationnelle, c'est-à-dire le rectum et la vessie (annexe 2). Ils sont chacun délinéés dans leur totalité.

S'ajoutent l'intestin grêle et la moelle osseuse. La délinéation de ces OAR n'est pas consensuelle dans la littérature.

Selon les équipes, l'intestin peut être délinéé anse par anse à l'aide une opacification digestive réalisée par l'absorption d'un produit de contraste radio-opaque avant l'acquisition, avec parfois une différenciation entre l'intestin grêle et le colon. Dans d'autres études, toute la cavité péritonéale est délinéée, à l'exclusion du rectum et de la vessie. L'argument des partisans de cette option est que l'intestin est un organe particulièrement mobile et que le

volume obtenu à partir de la délinéation anse par anse paraît peu reproductible. Nous avons retenu l'option de la délinéation de la cavité péritonéale. Le péritoine est donc délinéé sur toutes les coupes qui seront incluses dans les champs d'irradiation. Nous excluons toutefois le péritoine et les anses digestives incluses entre l'utérus et les aires ganglionnaires iliaques, afin de ne pas risquer de sous-doser les paramètres.

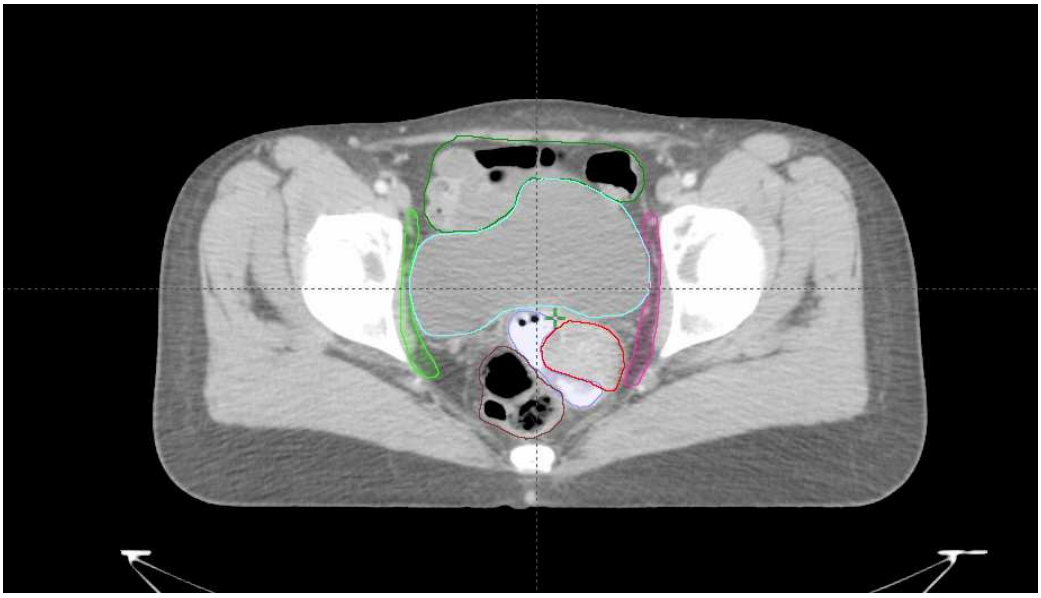


Figure 6

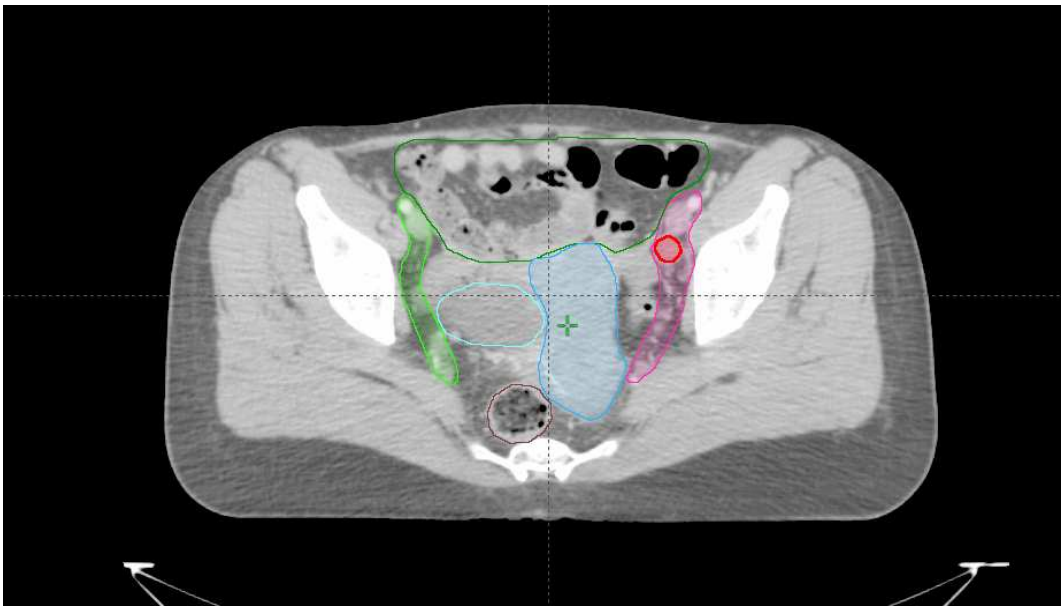


Figure 7

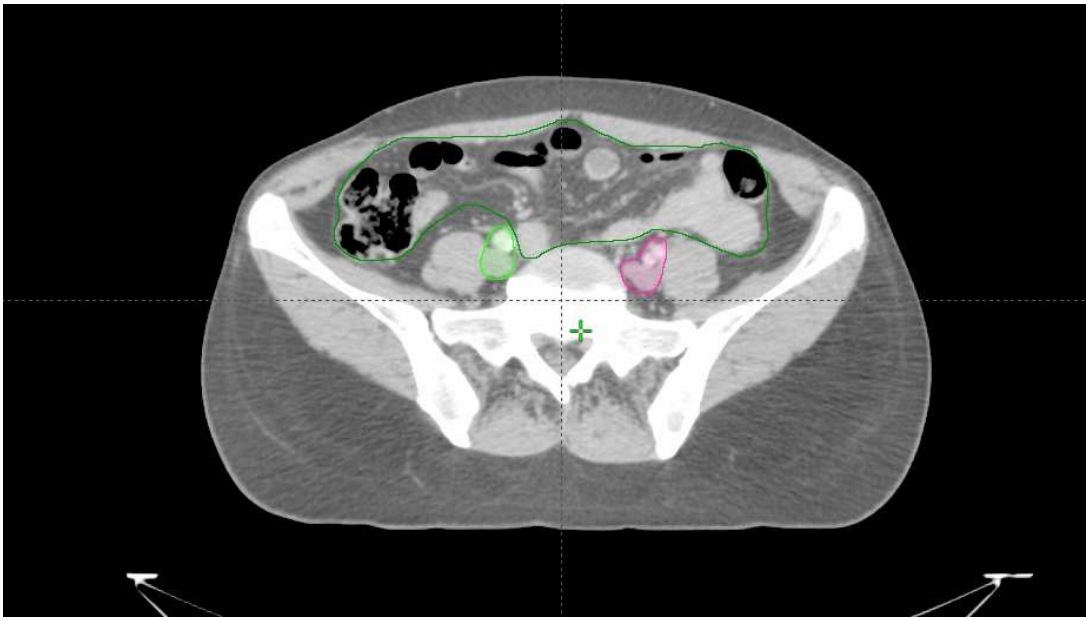


Figure 8

Figures 6,7 et 8. Délinéation des volumes (GTV : rouge, vagin : violet, aires iliaques gauche et droite : rose et vert clair, aire ganglionnaire présacrée : violet, vessie : bleu ciel, rectum : marron, intestin : vert foncé)

La définition de la moelle osseuse à délinéer est source de discussion dans la littérature. Certains n'incluent que les crêtes iliaques, d'autres ajoutent plus ou moins la totalité des os iliaques, le rachis lombaire, les têtes fémorales. Des études ont été menées pour rechercher l'intérêt du SPECT (single-photon emission computed tomography) ou de l'IRM (par évaluation de la fraction aqueuse de la moelle osseuse) dans la définition des volumes de moelle osseuse active(54) (55). Devant l'absence de consensus, nous avons décidé d'inclure toutes les structures osseuses sur toutes les coupes présentes dans les champs d'irradiation.

3.3.3 Dosimétrie

Les volumes délinéés sont transférés du logiciel Isogray Dosisoft® au système Varian Eclipse®.

La dose prescrite aux volumes cibles est de 45Gy en 25 fractions, par photons de 25MV.

Il n'existe pas de contraintes définies pour les organes à risque concernant le RCMI du col utérin dans la littérature, nous avons donc commencé par définir des contraintes par analogie avec les traitements conformationnels et les traitements par RCMI de la prostate (tableau 3).

PTV Dmin Dmax	 >45Gy <46.5Gy
Intestin-PTV5mm 5% 50% Dmax	 <35Gy <20Gy <45Gy
Vessie Dmax 75%	 <46Gy <42Gy
Rectum Dmax 75%	 <46Gy <40Gy

Tableau 3 Contraintes d'optimisation de départ de la RCMI

Un volume de contrainte postérieur et parfois un volume de contrainte supplémentaire antérieur ont été ajoutés. Cependant, depuis l'installation de la fonction « objectif tissus normaux » sur le logiciel, ces volumes semblent moins souvent nécessaires.

Le schéma est à 5 faisceaux.

3.3.4 Simulation et traitement

3.3.4.1 Simulation

Dans un premier temps, les dossiers de 7 patientes ayant bénéficié d'un traitement par radiothérapie conformationnelle ont été dupliqués, délinéés et simulés en RCMI. La faisabilité a ainsi été évaluée. Les 2 techniques de traitement ont été comparées via les HDV des volumes cibles et des organes à risque.

La toxicité et les effets secondaires pendant le traitement ont été réévalués à postériori à l'aide de l'échelle CTCAE v3 (annexe 3)**,** à partir des observations notées dans le cahier de surveillance hebdomadaire de radiothérapie.

3.3.4.2 Traitement

Dans un second temps, certaines patientes nécessitant un traitement par radiothérapie externe au Centre Alexis Vautrin de septembre 2009 à février 2010, à l'exclusion des patientes nécessitant une extension à la chaine lombo-aortique, ont bénéficié d'un traitement par RCMI, soit 4 patientes. Le traitement par radiothérapie conformationnelle a été simulé et les comparaisons entre les deux techniques ont été poursuivies.

En cas de nécessité de complément sur des adénopathies pelviennes, celui-ci était réalisé en technique conformationnelle avec 4 faisceaux.

Le traitement était réalisé sur un des deux accélérateurs Clinac 23EX de Varian Medical Systems® équipés d'un collimateur multilames Millenium de 120 lames et d'un imageur portal à silicium amorphe**.**

3.3.5 Contrôle de positionnement pendant le traitement

Le positionnement était contrôlé à J1, J2, J3 puis de façon hebdomadaire par deux images orthogonales à 0° et 90° par simple exposition, avec ouverture de champs de 15x15cm2 à 18x18cm2. Les images sont réalisées grâce à un faisceau de photons de 6MV.

La mesure quantitative des déplacements par matching des images portales par rapport aux Digital Reconstructed Radiography (DRR) est réalisée à l'aide de repères définis sur les structures osseuses visibles (symphyse pubienne, trous obturateurs, sacrum, crêtes iliaques).

3.3.6 Surveillance clinique pendant le traitement

Les patientes traitées par RCMI ont été vues en consultation de surveillance systématiquement une fois par semaine, des consultations supplémentaires pouvaient avoir lieu à la demande de la patiente.

Le poids et le statut OMS était recueillis. Les toxicités à type de diarrhée, cystite, dermo-mucite, anémie, neutropénie et thrombopénie étaient évaluées à l'aide de l'échelle de toxicité CTCAE v3. Les traitements symptomatiques nécessaires étaient également notés.

3.4 Résultats

3.4.1 Patientes

Notre études comporte 11 patientes. La moyenne d'âge était de 66.4 ans (52-84 ans) et la médiane de 69 ans. Dix présentaient un carcinome épidermoïde, une un adénocarcinome.

Il y avait 2 stades IB1, 1 stade IB2, 2 stades IIA, 4 stades IIB et 2 stades III. Six patientes avaient une atteinte ganglionnaire, diagnostiquée sur l'imagerie, à l'exception d'une patiente qui a bénéficié d'une lymphadénectomie (atteinte d'un ganglion sur les 16 examinés).

3.4.2 Stratégie de traitement

Cinq patientes ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Les patientes récusées pour la chimiothérapie sont en fait les patientes de plus de 70 ans. Une patiente de 53 ans a refusé la chimiothérapie concomitante.

Les patientes ont reçu 45Gy par radiothérapie externe sur le pelvis, à l'exception d'une patiente qui a reçu 46Gy en raison de l'absence de chimiothérapie concomitante.

Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire pelvienne ont reçu des compléments de dose de 6 à 10Gy sur les adénopathies.

Elles ont toutes bénéficié d'une curiethérapie endocavitaire après la radiothérapie externe à la dose de 14 à 15Gy. Une patiente a reçu 20Gy, après un traitement par radiothérapie externe avec cache centro-pelvien à 40Gy.

Deux patientes ont bénéficié d'une chirurgie type Piver III après le traitement.

3.4.3 Contrôle de positionnement

La marge de positionnement acceptée était de 5 à 10mm selon les patientes pour le traitement en RCMI (il y avait 2 patientes en surpoids donc difficile à repositionner).

Les contrôles de positionnement sur les 4 patientes traitées par RCMI ont relevé des déplacements :

- de 0 à 8 mm en hauteur de table
- de 0 à 8 mm en longueur (déplacement tête-pied)
- de 0 à 11mm en latéral

Pour les décalages en latéral, les patientes ont été réinstallées et un nouveau contrôle de film a été réalisé, 0, 1, 3 et 4 fois selon les patientes.

3.4.4 Résultats dosimétriques

Les résultats dosimétriques ont été obtenus à partir des simulations de traitement en radiothérapie conformationnelle et en RCMI pour les 11 patientes, quelle que soit la technique utilisée pour leur traitement.

3.4.4.1 Angles des faisceaux de la RCMI

Les angles sont variables selon les patientes :

- 0°-70°-140°-220°-290° pour 7 patientes
- 0°-60°-150°-210°-300° pour 2 patientes
- 0°-60°-145°-215°-300° pour une patiente.

Les variations d'angle ont essentiellement été décidées en raison de points chauds subsistants malgré les tentatives de variations de contraintes.

3.4.4.2 Couverture du volume cible (tableau 4)

	Conformationnelle	IMRT
PTV Dmax Gy		
Moyenne	48	47,9
Médiane	47,9	47,6
Mini	46,9	47,1
maxi	49,6	49,6
PTV Dmoy Gy		
Moyenne	45,7	44,7
Médiane	45,9	45,2
Mini	43,4	40,4
maxi	46,4	47
PTV D98% Gy		
Moyenne	33	43,6
Médiane	37,3	43,2
Mini	5	42,5
maxi	44	45,1
CTV Dmax Gy		
Moyenne	48	47,9
Médiane	47,8	47,6
Mini	47,5	47,1
maxi	49,3	49,6
CTV Dmoy Gy		
Moyenne	46,3	45,6
Médiane	46,2	45,5
Mini	45,8	44,5
maxi	47,1	47
CTV D98% Gy		
Moyenne	38,2	44,1
Médiane	44	44,1
Mini	8	43,1
maxi	45,5	45,1

Tableau 4. Résultats dosimétriques sur les volumes cibles de la radiothérapie conformationnelle et de la RCMI

La couverture des CTV et PTV est satisfaisante avec la technique RCMI pour les 11 patientes.

3.4.4.3 Epargne de l'intestin grêle (tableau 5)

	V45		V45		V30		V20	
	Confo (%)	RCMI (%)	Confo (cc)	RCMI (cc)	Confo (%)	RCMI (%)	Confo (%)	RCMI (%)
Patiente 1	14.3	0	222.3	0.4	47	17.8	51.8	44.5
Patiente 2	35.7	1.6	358.5	12.5	52.1	36.5	56.6	68.2
Patiente 3	3	0	36.7	0	31.8	20.9	37.3	37.9
Patiente 4	41.1	1.5	253.5	11.8	59.2	49.7	62.9	68.8
Patiente 5	50.6	6.1	318	37.9	74.2	49.6	78.7	82.7
Patiente 6	44.6	6.1	604.1	87.9	64.8	53.6	68.9	77.2
Patiente 7	75.8	2	358.5	12.5	89.6	71.3	92.5	94.3
Patiente 8	57.6	4.4	511	52.3	87.4	55.2	90.6	78.8
Patiente 9	39.1	8.8	352	110.9	78.6	35.2	81.9	61.7
Patiente 10	10.4	0	260	0	58.7	23.2	63	65.2
Patiente 11	19.7	8.7	308.9	145	59.3	35.9	64.2	73
moyenne	34.7	3.6	325.8	42.8	63.9	40.8	68	68.4
médiane	35.7	2	318	12.5	59.3	36.5	64.2	68.2
minimum	3	0	36.7	0	31.8	17.8	37.3	37.9
maximum	75.8	8	604.1	145	89.6	71.3	92.5	94.3

Tableau 5. Résultats dosimétriques de la radiothérapie conformationnelle et de la RCMI sur l'intestin

La RCMI permet une nette épargne du volume intestinal comparativement à la radiothérapie conformationnelle aux fortes doses avec une V45 moyenne de 3,6% (0-8) et 42,8cc (0-145) avec la RCMI versus 34,7% (3-75,8) et 325.8cc (36,7-604,1) avec la technique conformationnelle. Cette différence s'atténue pour les faibles doses.

On note de très grandes variations de volume intestinal délinéé selon les patientes, liées aux variations anatomiques et aux corpulences différentes. Cependant, chez toutes les patientes, on note une nette diminution du volume relatif et absolu d'intestin recevant 45Gy.

3.4.4.4 Epargne du rectum (tableau 6)

	Conformationnelle (%)	RCMI (%)
V45(Gy) Moyenne Médiane Minimum Maximum	 86 87.8 69.4 98.1	 8.2 0.2 0 44.8
V30(Gy) Moyenne Médiane Minimum Maximum	 97.8 100 87.1 100	 91.8 96.7 66.7 100
V20(Gy) Moyenne Médiane Minimum Maximum	 98.9 100 94.9 100	 98.2 100 90.9 100

Tableau 6. Résultats dosimétriques sur le rectum des techniques conformationnelle et RCMI

La RCMI permet également une bonne épargne du rectum à haute dose avec une V45 moyenne de 8,2%(0-44,8) versus 86% (69,4-98,1) avec la technique conformationnelle. Il n'y a pas de différence pour les doses plus faibles.

3.4.4.5 Epargne de la vessie (tableau 7)

	Conformationnelle (%)	RCMI (%)
V45(Gy) Moyenne Médiane Minimum maximum	 87.9 88.7 58.2 100	 10.1 0.5 0 41.5
V30(Gy) Moyenne Médiane Minimum Maximum	 100 100 100 100	 92.8 98.7 80.4 100

Tableau 7. Résultats dosimétriques sur la vessie des techniques conformationnelle et RCMI

La RCMI permet encore une bonne épargne de la vessie à hautes doses avec une V45 moyenne de 10,1% (0-41,5) versus 87,9% (58,2-100) avec la technique conformationnelle. Il y a peu de différence pour les doses plus faibles.

3.4.4.6 Dose reçue par la moelle osseuse (tableau 8)

Rappelons qu'aucune contrainte particulière n'était appliquée à la moelle osseuse. Nous avons seulement recueilli des doses reçues.

	Conformationnelle (%)	RCMI (%)
V20(Gy)		
Moyenne	57.4	73.1
Médiane	55.9	72.6
Minimum	37.9	55.2
Maximum	91	84.9
V15(Gy)		
Moyenne	78.7	75.9
Médiane	79.8	76.5
Minimum	47.3	60.3
Maximum	94.3	89.3

Tableau 8: résultats dosimétriques sur la moelle osseuse des techniques conformationnelle et RCMI

La RCMI permet une moins bonne épargne de la moelle osseuse à 20Gy que la technique conformationnelle.

3.4.4.7 Exemple d'une patiente

La patiente n°8 a été traitée par RCMI, la radiothérapie conformationnelle a été simulée.

Les figures 9 à 12 comparent les coupes dosimétriques des techniques conformationnelle et RCMI. Le volume surligné en bleu foncé est le PTV.

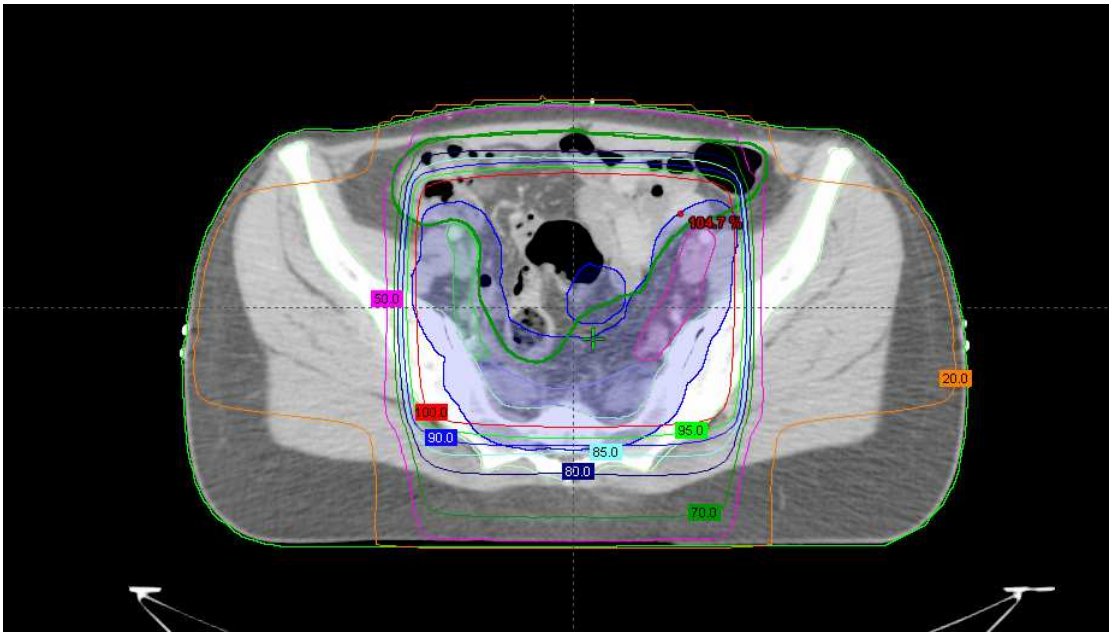


Figure 9. Radiothérapie conformationnelle, pelvis haut

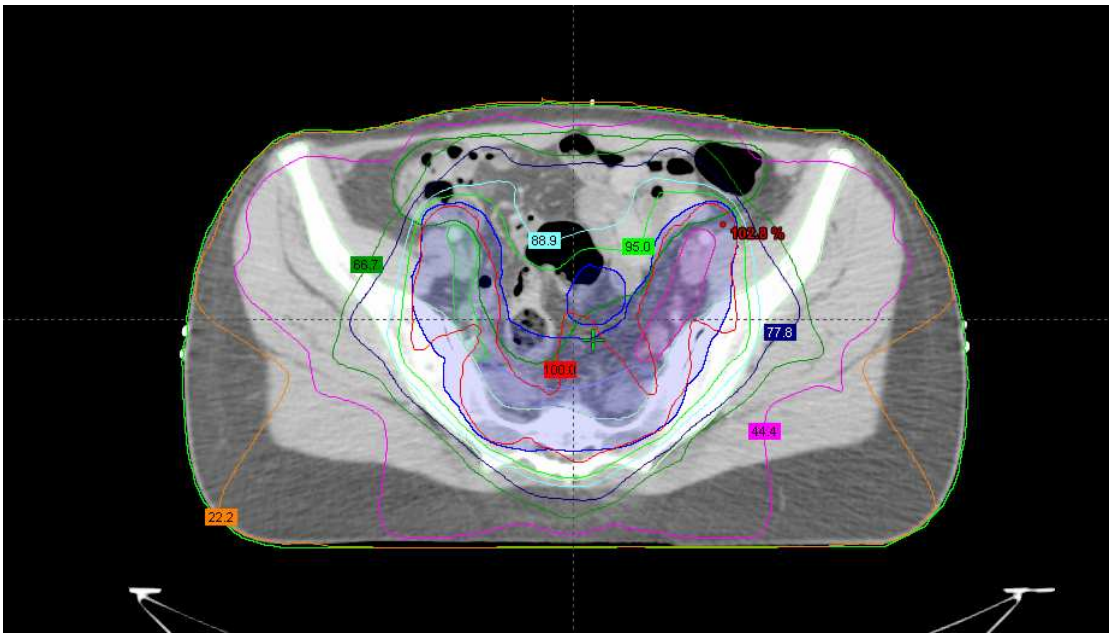


Figure 10. RCMI, pelvis haut

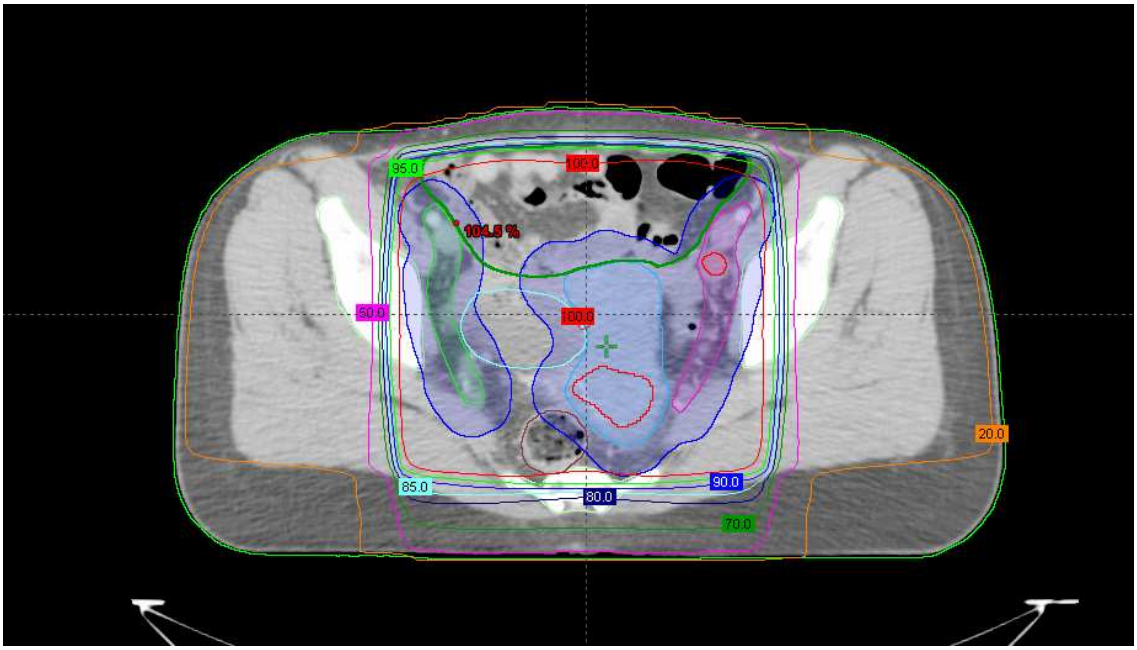


Figure 11. Radiothérapie conformationnelle, pelvis bas

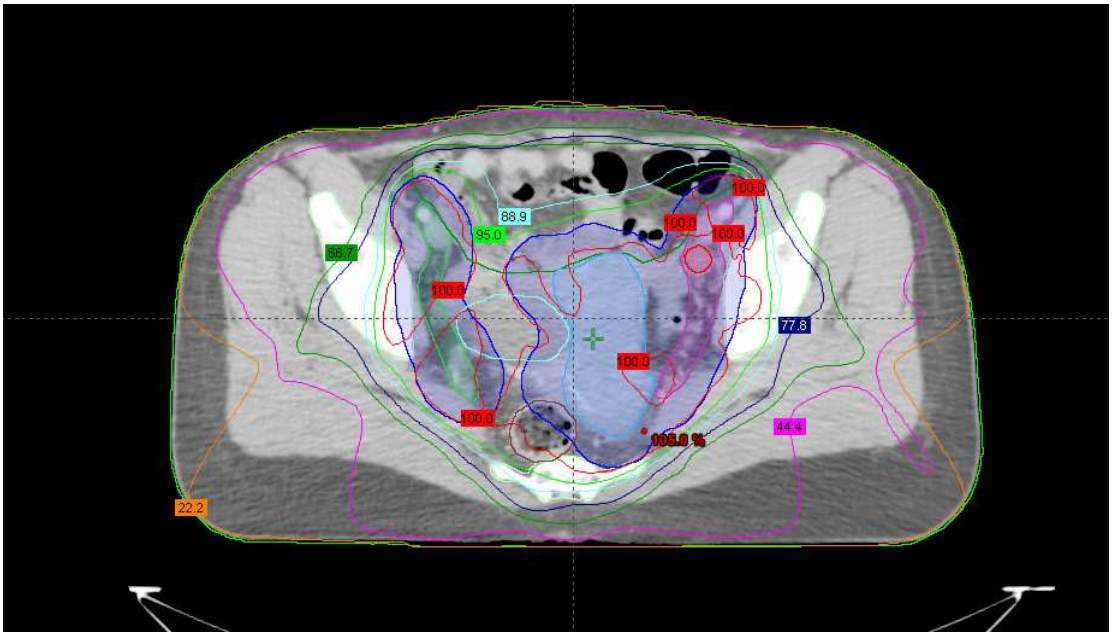


Figure 12. RCMI, pelvis bas

Les figures 13 et 14 sont les courbes HDV, respectivement des techniques conformationnelle et RCMI, de la patiente numéro 8. Elle reflète l'épargne de l'intestin, du rectum et de la vessie

à haute dose, la bonne couverture des PTV et CTV, la moins bonne épargne de la moelle osseuse.

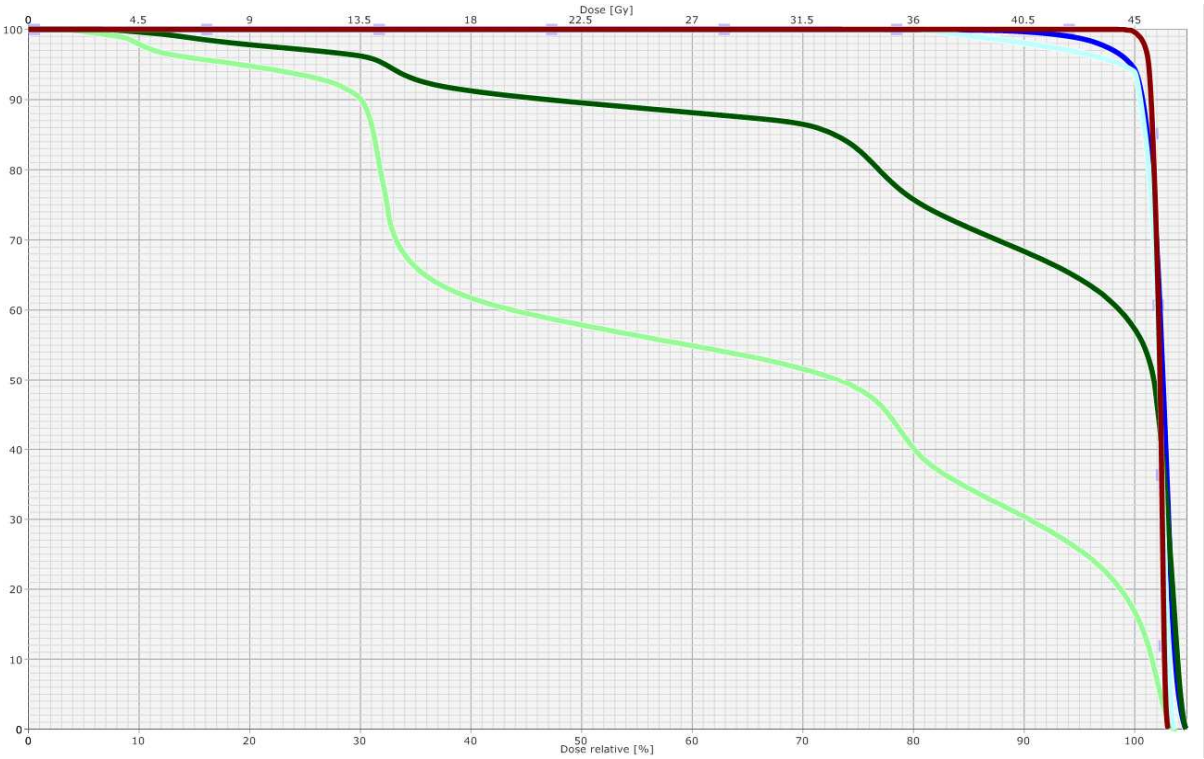


Figure 13. Histogramme dose-volume de la patiente n°8 en radiothérapie conformationnelle, moelle osseuse : vert clair, intestin : vert foncé, vessie : bleu ciel, PTV : bleu foncé, rectum : marron

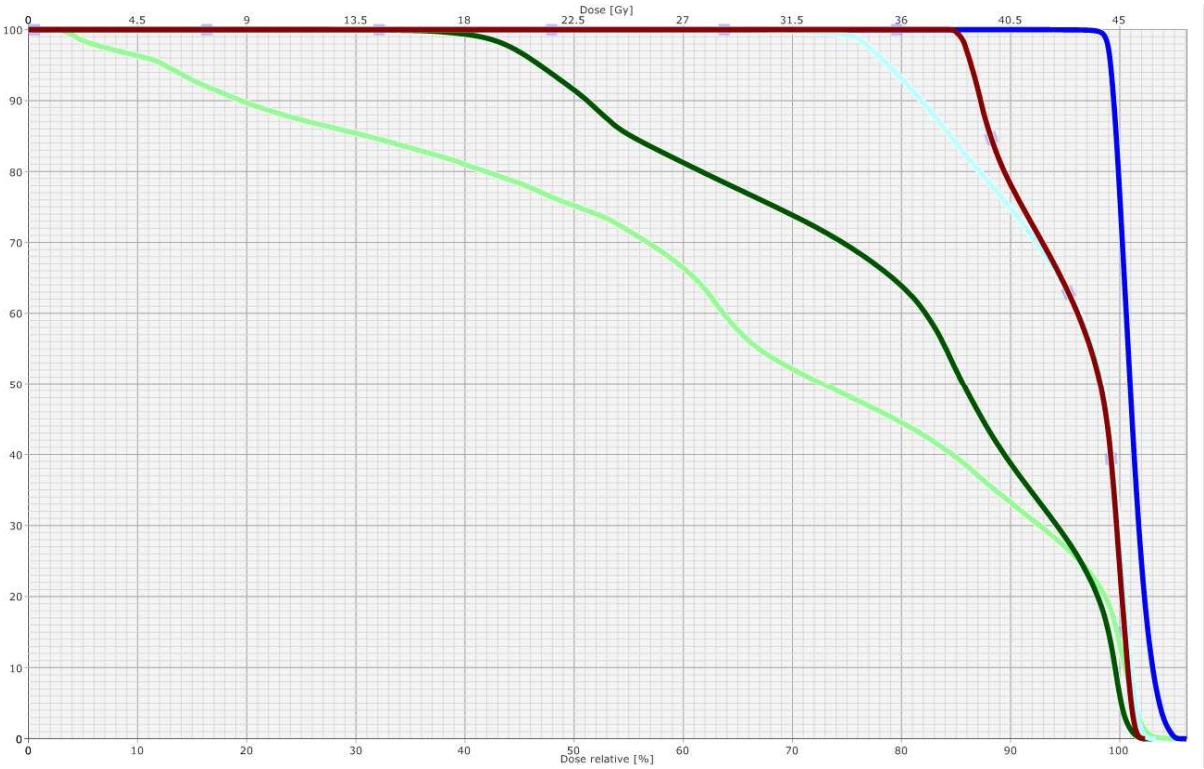


Figure 14. Histogramme dose-volume de la patiente n°8 en RCMI, même code couleur

3.4.5 Toxicités aigues

3.4.5.1 Patientes traitées par radiothérapie conformationnelle

Toxicités	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Digestive	1	1	4	0	0
Urinaire	5	0	1	0	0
Cutanéo-muqueuse	4	1	1	0	0
Anémie	3	0	2	1	0
Neutropénie	5	0	0	0	1
Thrombopénie	5	1	0	0	0

Tableau 9 : Toxicités aigues des patientes traitées par radiothérapie conformationnelle

Le recueil de toxicité selon l'échelle CTCAEv3 s'est fait *a posteriori* d'après les observations hebdomadaires du dossier de surveillance de radiothérapie (tableau 9). Quatre de ces patientes ont reçu une chimiothérapie concomitante.

Le poids a été stable pendant le traitement pour 2 patientes, deux patientes ont perdu de 2 à 3kg, trois patientes ont perdu de 4 à 5kg.

3.4.5.2 Patientes traitées par RCMI

Nous rappelons tout d'abord que deux des quatre patientes traitées par RCMI ont reçu une chimiothérapie concomitante. Les toxicités aigues sont résumées dans le tableau 10.

Toxicités	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Digestive	0	2	2	0	0
Urinaire	3	1	0	0	0
Cutanéo-muqueuse	3	1	0	0	0
Anémie	0	1	3	0	0
Neutropénie	0	1	0	0	0
Thrombopénie	0	0	0	0	0

Tableau 10. Toxicités aigues chez les patientes traitées par RCMI

Une patiente a maintenu son poids tout au long du traitement, deux patientes ont perdu 1 kg, une patiente a perdu 3 kg.

Le statut OMS était de 1 pour deux patientes et 2 pour deux patientes.

3.5 Discussion

3.5.1 Définitions des volumes, mise en place de la RCMI

Ce travail a permis la définition des volumes cibles et organes à risque pour la réalisation de la RCMI dans le cancer du col.

Il n'y a pas eu de difficulté technique majeure pour la mise en traitement par RCMI, en grande partie grâce à l'expérience de l'équipe du CAV en matière de RCMI de prostate et des tumeurs des VADS mais également parce que le respect des contraintes sur les différents volumes ne pose pas de problème majeur dans les cancers du col avec cette technique.

3.5.2 Résultats dosimétriques

Les résultats dosimétriques de la RCMI, comparativement à la radiothérapie conformationnelle, sont conformes aux résultats de la littérature en ce qui concerne la couverture des volumes cibles et l'épargne de l'intestin, de la vessie et du rectum.

La RCMI permet une bonne couverture des CVT et PTV respectant les critères de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Les volumes cibles PTV et CTV de la RCMI étaient souvent assez importants, en raison entre autres des extensions automatiques tridimensionnelles des volumes. De ce fait, pour certaines patientes, ces volumes dépassaient des champs de radiothérapie conformationnelle. C'est pourquoi certains résultats de couverture de ces volumes par radiothérapie conformationnelle sont faibles et qu'il est difficile de comparer les deux techniques quant à la couverture des volumes cibles.

La RCMI permet une bonne épargne de l'intestin grêle, du rectum et de la vessie à 45Gy comparativement à la radiothérapie conformationnelle. Cette différence diminue pour les faibles doses.

Les résultats concernant l'épargne de la moelle osseuse sont inférieurs à ce que laissait espérer la littérature qui concluait à une diminution de la toxicité hématologique, malgré l'absence de contrainte sur la moelle osseuse, qui était expliquée par une épargne des crêtes iliaques.

Néanmoins, comme nous l'avions vu précédemment, la moelle osseuse pose de grandes interrogations quant à la délinéation de la moelle active et nous avions choisi la définition la plus large du volume.

3.5.3 Toxicités

Nous pouvons difficilement comparer la toxicité due aux deux techniques, avec un si faible effectif, une cotation a posteriori des toxicités de la radiothérapie conformationnelle et cinq patientes au total qui n'ont pas reçu de chimiothérapie concomitante. Cependant, il n'est pas apparu de toxicité majeure et imprévue dans le groupe des patientes traitées par RCMI, y compris au niveau hématologique alors que l'épargne de la moelle osseuse est moins importante avec cette technique.

3.5.4 Perspectives

3.5.4.1 Boost intégré

La réalisation du boost intégré consiste en une surimpression sur les adénopathies pelviennes dans le même temps que l'irradiation pelvienne par RCMI et non à la fin du traitement par

technique conformationnelle comme c'est le cas actuellement. Plus qu'un problème technique lié à la RCMI, se pose le problème de la définition de la dose et du fractionnement pour la réalisation de ce boost ainsi que de la dose maximale par fraction tolérable sur le volume.

3.5.4.2 Irradiation lombo-aortique

L'irradiation de l'aire lombo-aortique par RCMI pose des problèmes dans le choix des angles des faisceaux, en raison des contraintes posées par l'épargne des reins et de la moelle épinière.

3.5.4.3 Application de contraintes sur la moelle osseuse

Elle paraît intéressante au vu des résultats dosimétriques de notre travail. Cependant, les études réalisées avec contrainte sur la moelle osseuse n'ont pas encore montré de résultats en terme de réduction de toxicité hématologique. De plus, la définition et la délinéation de la moelle osseuse active pose problème.

3.5.4.4 Technique Rapid Arc

La technique de RCMI Rapid Arc semble prometteuse dans les premières publications. Comparativement à la RCMI avec faisceaux fixes, elle apporterait un bénéfice en homogénéité de couverture du PTV, une meilleure épargne des OAR. (53) Elle apporte également l'intérêt d'un moindre temps de traitement, ce qui diminue l'incertitude quant aux mouvements internes du patient et un meilleur confort pour le patient. Nous allons débuter prochainement l'application de cette technique au Centre Alexis Vautrin et évaluerons son apport comparativement à la RCMI avec faisceaux fixes sur nos patientes.

4. Conclusion générale

L’utilisation de la RCMI est réalisable, sans grande difficulté technique, dans le traitement des cancers du col utérin. Les résultats dosimétriques sont prometteurs, en particulier en termes de toxicité digestive. Cela reste à confirmer au niveau clinique avec un plus grand nombre de patientes et un suivi à long terme.

Nous allons dorénavant étudier l’apport de la technique Rapid Arc comparativement à la RCMI avec faisceaux fixes.

5. Bibliographie

1 GUIZARD A.V., TRÉTARRE B. Col de l'utérus. Institut National de Veille sanitaire [**en ligne**] Paris, F: 2008; disponible sur: www.invs.sante.fr

2 SASCO A.J. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2002, vol. Gynécologie, n° 605-A-10.

3 MONSONEGO J. Prévention du cancer du col utérin (II) : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux, Presse Med, 2007, vol. 36, n° 4-C2, 640–666.

4 OMS. Classification OMS histologique des tumeurs du col utérin. 2009.

5 BARILLOT I., MAINGON P. Cancers du col utérin. In: Techniques d'irradiation des cancers. Maloine. Paris, 2005, p. 349-363.

6 PIVER M.S., RUTLEDGE F., SMITH J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer, Obstet Gynecol, 1974, vol. 44, n° 2, 265-272.

7 ICRU. ICRU 38, Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology, ICRU, 1985.

8 KEYS H.M., BUNDY B.N., STEHMAN F.B., MUDERSPACH L.I., CHAFE W.E., SUGGS C.L., 3RD, WALKER J.L., GERSELL D. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma, N Engl J Med, 1999, vol. 340, n° 15, 1154-1161.

9 GREEN J.A., KIRWAN J.M., TIERNEY J.F., SYMONDS P., FRESCO L., COLLINGWOOD M., WILLIAMS C.J. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis, Lancet, 2001, vol. 358, n° 9284, 781-786.

10 LUKKA H., HIRTE H., FYLES A., THOMAS G., ELIT L., JOHNSTON M., FUNG M.F., BROWMAN G. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2002, vol. 14, n° 3, 203-212.

11 GREEN J., J. KIRWAN, J. TIERNEY, C. VALE, P. SYMONDS, L. FRESCO Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix, Cochrane Database Syst Rev, 2005, 1-41.

12 Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials, J Clin Oncol, 2008, vol. 26, n° 35, 5802-5812.

13 JOLY-LOBBEDEZ F. Chimioradiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus: quels niveaux de preuve ?, Cancer Radiother, 2009, vol. 13, 503-506.

14 DUENAS-GONZALEZ A., ZARBA J.J., ALCEDO J.C., PATTARUNATAPORN P., BESLIJA S., PATEL F., CASANOVA L., BARRACLOUGH H., ORLANDO M. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2009 2009/05/29-06/02; Orlando, USA: J Clin Oncol (Meeting Abstracts); 2009. p. CRA5507-.

15 ONCOLOR. cancer du col de l'utérus, référentiel oncolor, 2009.

16 KENTER G.G., ANSINK A.C., HEINTZ A.P., AARTSEN E.J., DELEMARRE J.F., HART A.A. Carcinoma of the uterine cervix stage I and IIA: results of surgical treatment: complications, recurrence and survival, Eur J Surg Oncol, 1989, vol. 15, n° 1, 55-60.

17 MORNEX F., PAVY J.J., DENEKAMP J., BOLLA M. Système d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux : l'échelle SOMA-LENT Cancer Radiother, 1997, vol. 1, n° 6, 622-668.

18 KIRWAN J.M., SYMONDS P., GREEN J.A., TIERNEY J., COLLINGWOOD M., WILLIAMS C.J. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer, Radiother Oncol, 2003, vol. 68, n° 3, 217-226.

19 Standards, Options et recommandations. Radiochimiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus: analyse critique des données et mise à jour des standards, options et recommandations, 1999.

20 TRUC G., ALETTI P. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité, Cancer Radiother, 2004, vol. 8, Suppl 1, , S1-13.

21 ROSENWALD J.C., GABORIAUD G., PONTVERT D. La radiothérapie conformationnelle: principes et classification, Cancer Radiother, 1999, vol. 3, n° 5, 367-377.

22 BEER W.H., FAN A., HALSTED C.H. Clinical and nutritional implications of radiation enteritis, Am J Clin Nutr, 1985, vol. 41, n° 1, 85-91.

23 THOMSON A.B., CHEESEMAN C.I., WALKER K. Late effects of abdominal radiation on intestinal uptake of nutrients, Radiat Res, 1986, vol. 107, n° 3, 344-353.

24 ROESKE J.C., BONTA D., MELL L.K., LUJAN A.E., MUNDT A.J. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy, Radiother Oncol, 2003, vol. 69, n° 2, 201-207.

25 FIORINO C., VALDAGNI R., RANCATI T., SANGUINETI G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis, Radiother Oncol, 2009, vol. 93, n° 2, 153-167.

26 ROESKE J.C., LUJAN A., ROTMENSCH J., WAGGONER S.E., YAMADA D., MUNDT A.J. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, vol. 48, n° 5, 1613-1621.

27 MUNDT A.J., ROESKE J.C., LUJAN A.E., YAMADA S.D., WAGGONER S.E., FLEMING G., ROTMENSCH J. Initial clinical experience with intensity-modulated whole-pelvis radiation therapy in women with gynecologic malignancies, Gynecol Oncol, 2001, vol. 82, n° 3, 456-463.

28 CHEN M.F., TSENG C.J., TSENG C.C., YU C.Y., WU C.T., CHEN W.C. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients, Cancer J, 2008, vol. 14, n° 3, 200-206.

29 ROTMAN M., PAJAK T.F., CHOI K., CLERY M., MARCIAL V., GRIGSBY P.W., COOPER J., JOHN M. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20, Jama, 1995, vol. 274, n° 5, 387-393.

30 SOOD B.M., GORLA G.R., GARG M., ANDERSON P.S., FIELDS A.L., RUNOWICZ C.D., GOLDBERG G.L., VIKRAM B. Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemotherapy, Cancer, 2003, vol. 97, n° 7, 1781-1788.

31 SOOD B.M., TIMMINS P.F., GORLA G.R., GARG M., ANDERSON P.S., VIKRAM B., GOLDBERG G.L. Concomitant cisplatin and extended field radiation therapy in patients with cervical and endometrial cancer, Int J Gynecol Cancer, 2002, vol. 12, n° 5, 459-464.

32 GRIGSBY P.W., HEYDON K., MUTCH D.G., KIM R.Y., EIFEL P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, vol. 51, n° 4, 982-987.

33 EIFEL P.J., WINTER K., MORRIS M., LEVENBACK C., GRIGSBY P.W., COOPER J., ROTMAN M., GERSHENSON D., MUTCH D.G. 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, vol. 22, n° 5, 872-880.

34 PORTELANCE L., CHAO K.S., GRIGSBY P.W., BENNET H., LOW D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, vol. 51, n° 1, 261-266.

35 SALAMA J.K., MUNDT A.J., ROESKE J., MEHTA N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, vol. 65, n° 4, 1170-1176.

36 GERSZTEN K., COLONELLO K., HERON D.E., LALONDE R.J., FITIAN I.D., COMERCI J.T., SELVARAJ R.N., VARLOTTO J.M. Feasibility of concurrent cisplatin and extended field radiation therapy (EFRT) using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for carcinoma of the cervix, Gynecol Oncol, 2006, vol. 102, n° 2, 182-188.

37 BERIWAL S., GAN G.N., HERON D.E., SELVARAJ R.N., KIM H., LALONDE R., KELLEY J.L., EDWARDS R.P. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, vol. 68, n° 1, 166-171.

38 GEORG P., GEORG D., HILLBRAND M., KIRISITS C., POTTER R. Factors influencing bowel sparing in intensity modulated whole pelvic radiotherapy for gynaecological malignancies, Radiother Oncol, 2006, vol. 80, n° 1, 19-26.

39 BRIXEY C.J., ROESKE J.C., LUJAN A.E., YAMADA S.D., ROTMENSCH J., MUNDT A.J. Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, vol. 54, n° 5, 1388-1396.

40 MELL L.K., KOCHANSKI J.D., ROESKE J.C., HASLAM J.J., MEHTA N., YAMADA S.D., HURTEAU J.A., COLLINS Y.C., LENGYEL E., MUNDT A.J. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, vol. 66, n° 5, 1356-1365.

41 MELL L.K., TIRYAKI H., AHN K.H., MUNDT A.J., ROESKE J.C., AYDOGAN B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, vol. 71, n° 5, 1504-1510.

42 LUJAN A.E., MUNDT A.J., YAMADA S.D., ROTMENSCH J., ROESKE J.C. Intensity-modulated radiotherapy as a means of reducing dose to bone marrow in gynecologic patients receiving whole pelvic radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, vol. 57, n° 2, 516-521.

43 BARILLOT I. Les cancers du col utérin: place de la radiothérapie avec modulation d'intentsité, Cancer Radiothérapie, 2009, vol. 13, 507-510.

44 AHMED R.S., KIM R.Y., DUAN J., MELETH S., DE LOS SANTOS J.F., FIVEASH J.B. IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, vol. 60, n° 2, 505-512.

45 GUERRERO M., LI X.A., MA L., LINDER J., DEYOUNG C., ERICKSON B. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, vol. 62, n° 3, 933-939.

46 TAYLOR A., POWELL M.E. Conformal and intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2008, vol. 20, n° 6, 417-425.

47 DUAN J., KIM R.Y., ELASSAL S., LIN H.Y., SHEN S. Conventional high-dose-rate brachytherapy with concomitant complementary IMRT boost: a novel approach for improving cervical tumor dose coverage, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, vol. 71, n° 3, 765-771.

48 VANDECASTEELE K., DE NEVE W., DE GERSEM W., DELRUE L., PAELINCK L., MAKAR A., FONTEYNE V., DE WAGTER C., VILLEIRS G., DE MEERLEER G. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable cervical cancer. Treatment planning, quality control, and clinical implementation, Strahlenther Onkol, 2009, vol. 185, n° 12, 799-807.

49 ADLI M., MAYR N.A., KAISER H.S., SKWARCHUK M.W., MEEKS S.L., MARDIROSSIAN G., PAULINO A.C., MONTEBELLO J.F., GASTON R.C., SOROSKY J.I., BUATTI J.M. Does prone positioning reduce small bowel dose in pelvic radiation with intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer?, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, vol. 57, n° 1, 230-238.

50 AHAMAD A., D'SOUZA W., SALEHPOUR M., IYER R., TUCKER S.L., JHINGRAN A., EIFEL P.J. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, vol. 62, n° 4, 1117-1124.

51 D'SOUZA W.D., AHAMAD A.A., IYER R.B., SALEHPOUR M.R., JHINGRAN A., EIFEL P.J. Feasibility of dose escalation using intensity-modulated radiotherapy in posthysterectomy cervical carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, vol. 61, n° 4, 1062-1070.

52 BOUCHARD M., NADEAU S., GINGRAS L., RAYMOND P.E., BEAULIEU F., BEAULIEU L., FORTIN A., GERMAIN I. Clinical outcome of adjuvant treatment of endometrial cancer using aperture-based intensity-modulated radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, vol. 71, n° 5, 1343-1350.

53 COZZI L., DINSHAW K.A., SHRIVASTAVA S.K., MAHANTSHETTY U., ENGINEER R., DESHPANDE D.D., JAMEMA S.V., VANETTI E., CLIVIO A., NICOLINI G., FOGLIATA A. A treatment planning study comparing volumetric arc modulation with RapidArc and fixed field IMRT for cervix uteri radiotherapy, Radiother Oncol, 2008, vol. 89, n° 2, 180-191.

54 ROESKE J.C., LUJAN A., REBA R.C., PENNEY B.C., DIANE YAMADA S., MUNDT A.J. Incorporation of SPECT bone marrow imaging into intensity modulated whole-pelvic radiation therapy treatment planning for gynecologic malignancies, Radiother Oncol, 2005, vol. 77, n° 1, 11-17.

55 ISHIJIMA H., ISHIZAKA H., HORIKOSHI H., SAKURAI M. Water fraction of lumbar vertebral bone marrow estimated from chemical shift misregistration on MR imaging: normal variations with age and sex, AJR Am J Roentgenol, 1996, vol. 167, n° 2, 355-358.

6. Annexes

6.1 Définition des volumes cibles

Volume	Définition	Code couleur
GTV	Volume tumoral macroscopique	rouge
CTV	GTV + utérus + vagin +N0 iliaque bilatéral +N0 présacré + N0 obturateur bilatéral	rose
PTV	CTV + 1cm	bleu
Utérus	Utérus en totalité	
Vagin	Moitié supérieure du vagin	
NO iliaque	Inclut les iliaques primitifs, externes et internes : - primitifs : 7mm autour des vaisseaux, extension postérieure et latérale jusqu'au psoas et aux corps vertébraux, la limite supérieure est l'interligne L4-L5 - externes et internes : 7mm autour des vaisseaux, extension latérale vers paroi latérale du pelvis, inclut l'espace graisseux entre les vaisseaux iliaques externes et internes, la limite supérieure est la bas de l'aire iliaque primitive, la limite inférieure est le toit du cotyle	
N0 obturateur	Bande de 17mm le long de la paroi latérale du pelvis. La limite supérieure est la limite inférieure des aires iliaques internes et externes et la limite inférieure est le tiers supérieur de la fosse obturatrice	
N0 présacré	bande de 10mm dans l'espace graisseux devant le sacrum, la limite inférieure est le niveau S3 et la limite supérieur le bord supérieur de S1	

6.2 Définition des organes à risque

Volume	Définition	Code couleur
Rectum	Dans sa totalité depuis le plancher pelvien jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne	brun
Vessie	Dans sa totalité	vert
Intestin grêle	Sur l'ensemble des coupes incluses dans les champs d'irradiation, délinéation du péritoine, en excluant les anses incluses entre l'utérus et les aires ganglionnaires iliaques	orange
Moelle osseuse	Délinéation de l'ensemble des structures osseuses, sur les coupes incluses dans les champs d'irradiation (fémurs, os iliaques, sacrum, rachis lombaire)	Bleu foncé

6.3 Echelles CTCAE 3.0 des toxicités

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhée	moins de 4 selles/j,	entre 4 et 6 selles/j ou perfusion <24h	plus de 7 selles/j ou perfusion de plus de 24h, hospitalisation ou incontinence	pronostic vital engagé
Urinaire	asymptomatique, hématurie microscopique	pollakiurie et dysurie, hématurie macroscopique	nécessité de transfusion, antalgiques IV, irrigation vésicale	hémorragie catastrophique, nécessité d'une intervention majeure non élective
Cutanéomuqueux	érythème, symptômes minimes	ulcérations non confluentes, dyspareunie	ulcérations confluentes, saignements provoqués, impossibilité de réaliser un examen gynécologique	nécrose tissulaire, saignements spontanés significatifs, risque vital engagé
Anémie	>10g/dl	8-10g/dl	6.5-8g/dl	<6.5g/dl
Neutropénie	>1500/mm3	1000-1500/mm3	500-1000/mm3	<500/mm3
Thrombopénie	>75000/mm3	<75000/mm3	25000-50000/mm3	<25000/mm3

RESUME DE LA THESE

Objectif :La radiochimiothérapie est le traitement standard des cancers du col localement avancés. La radiothérapie conformationnelle (RC) est responsable de toxicités digestive et hématologique, majorées par la chimiothérapie. Les résultats de la littérature semblent prometteurs quant à la diminution de ces toxicités avec la RCMI. Les plans de traitement de 11 patientes ont été comparés ; 7 patientes ont été traitées par RC et 4 par RCMI. Les volumes cibles étaient : le CTV (GTV, utérus, tiers supérieur du vagin, aires ganglionnaires obturatrices, iliaques et présacrées), et le PTV (CTV+1 cm). Les organes à risque délinéés étaient : le rectum, la vessie, l'intestin et la moelle osseuse (MO). La dose était de 45 Gy en 25 fractions. La RCMI comportait 5 faisceaux. Des contraintes étaient appliquées sur le PTV, l'intestin, le rectum et la vessie, mais pas sur la moelle osseuse.

Résultats : Au niveau dosimétrique, la RCMI permet une couverture satisfaisante des volumes cibles. Elle épargne mieux l'intestin avec une V45 moyenne de 3,6%[0-8,8] et 42,8cc [0-145] versus 34,7% [3-75,8] et 325,8cc [36,7-604,1] avec la RC. Cette différence diminue vers les doses plus basses. Des résultats similaires ont été retrouvés pour l'épargne du rectum et de la vessie. L'épargne de la MO est moins bonne à 20 Gy avec la RCMI. Au niveau des toxicités, les deux groupes sont difficilement comparables en raison des faibles effectifs. Néanmoins la tolérance des 4 patientes traitées par RCMI est satisfaisante avec des toxicités digestive de grade 1 à 2, urinaire et cutanée de 0 à 1 et hématologique de 0 à 2, pas de perte de poids de plus de 2kg.

Conclusion : La RCMI n'a posé aucun problème technique et semble prometteuse quant à la toxicité digestive.

Titre en Anglais
IMPLEMENTATION OF INTENSITY-MODULATED RADIATION THERAPY FOR CERVICAL CANCER IN CENTRE ALEXIS VAUTRIN

THESE: MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2010

Mots Clefs:
Radiothérapie conformationnelle, radiothérapie avec modulation d'intensité, cancer du col utérin, toxicité, radiochimiothérapie

Intitulé et adresse de l'U.F.R. :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex