



Année 2022

Thèse N° 039/22

LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES RADIO-INDUITS

(à propos de 05 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/02/2022

PAR

Mme SEKKAT Marwa

Née le 06 Avril 1997 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancers gynécologiques – Radiothérapie – Radio-carcinogénèse

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ	PRÉSIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. ERRARHAY SANAA	RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED	} JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUHAFI TOURIA	
Professeur de Radiothérapie	

PLAN

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	6
PARTIE THÉORIQUE	12
I. INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE	13
II. RAPPEL HISTORIQUE	17
A. Cancers radio-induits liés aux irradiations à visée non médicale	17
B. Cancers radio-induits liés aux irradiations à visée médicale	19
III. ÉPIDEMIOLOGIE	21
A. Quantification du risque	21
B. Études épidémiologiques.....	23
C. Irradiation à but thérapeutique	25
IV. GÉNÉRALITÉS SUR LA RADIOTHÉRAPIE	27
A. Types de rayonnements et effets sur la matière	27
B. Techniques de radiothérapie	29
V. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARCINO-GENÈSE RADIO-INDUITE	35
A. Toxicité radio-induite aux tissus sains	35
B. Notion de zone de pénombre	37
C. Physiopathogénie, aspects génétiques et moléculaires	39
MATÉRIEL ET MÉTHODE	45
I. PRÉSENTATION DE NOTRE TRAVAIL	46
II. OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL	46
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	46
IV. PRÉSENTATION DES CAS CLINIQUES	53
A. Observations médicales	53
B. Tableaux comparatifs	72

RÉSULTATS	79
I. ÉPIDEMIOLOGIE	80
A. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits	80
B. Répartition annuelle des cancers gynécologiques	81
C. Âge	82
D. Situation familiale	84
E. Durée d'hospitalisation	84
II. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	85
A. Antécédents médicaux et chirurgicaux	85
B. Antécédents gynéco-obstétricaux	85
1. Profil gynéco-obstétrical	85
2. Histoire du premier cancer	86
III. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	91
IV. MOTIF DE CONSULTATION	92
V. EXAMEN CLINIQUE	93
A. Examen général	93
B. Examen gynécologique	93
VI. MOYENS D'IMAGERIE	94
A. Échographie pelvienne	94
B. Tomodensitométrie	94
C. Imagerie par résonance magnétique	95
VII. ANATOMOPATOLOGIE	95
VIII. PRISE EN CHARGE	98
IX. ÉVOLUTION	100

DISCUSSION	101
I. INTRODUCTION	102
II. ASPECT ÉPIDÉMIOLOGIQUE	104
A. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits	104
B. Âge	105
C. Risque relatif – RR	108
D. Facteurs de risque des cancers radio-induits	111
III. ANTÉCÉDENT PERSONNEL DU PREMIER CANCER GYNÉCOLOGIQUE	117
A. Localisation, histologie et stade évolutif de la tumeur	117
B. Prise en charge du premier cancer gynécologique	119
IV. ÉTUDE CLINIQUE	123
A. Circonstances de découverte	123
B. Examen clinique	125
V. MOYENS D'IMAGERIE	126
A. Intérêt de l'échographie pelvienne	126
B. Intérêt de l'hystéroscopie diagnostique	128
C. Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique IRM par rapport à la tomodynamimétrie TDM	128
D. Intérêt du PET SCANN	129
E. Classification FIGO des tumeurs de l'endomètre	130
VI. ANATOMOPATHOLOGIE	133
A. Sarcomes	135
B. Carcinomes et carcinosarcomes	137
VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	141
A. Classification pré-thérapeutique des tumeurs de l'endomètre	142
B. Moyens thérapeutiques	144

C. Indications selon les recommandation 2021 de la société Française d’Oncologie Gynécologique SFOG 2021	147
D. Particularités de la prise en charge des sarcomes	151
VIII. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	155
IX. RECOMMANDATION CONTRE LE RISQUE DE RADIO-CARCINOGENÈSE	157
A. Tenir compte de l’âge	157
B. Réduire les volumes irradiés	158
C. Adapter la technique d’irradiation	158
D. Utilisation raisonnable et justifiée de l’imagerie de contrôle	160
E. S’adapter aux organes	161
CONCLUSION	162
RÉSUMÉ	165
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	171

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

FIGURES

Figure 1. Excès de risque radiogénique par rapport au risque néoplasique spontané après radiothérapie (d'après Mettler	22
Figure 2. Représentation schématique des différents niveaux de pénétration des rayonnements ionisants (http://www.irsn.fr)	28
Figure 3. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et radiothérapie par modulation d'intensité.....	33
Figure 4. Délinéation des volumes d'intérêt pour la radiothérapie externe d'une lésion du col de l'utérus stade IIb, IRM séquence T2, coupe axiale, en bleu ciel CTV ganglionnaire, en vert GTV, en bleu foncé CTV centro-pelvien (col et paramètres), en rouge GTV adénopathie ilio-obturatrice, en marron rectum, en orange sigmoïde, en jaune vessie	34
Figure 5. Illustration des causes et de la pathogenèse des tumeurs radio-induites (1).	40
Figure 6. Conséquences cellulaires des rayonnements ionisants	41
Figure 7. IRM pelvienne montrant un processus tumoral cervico-isthmique en hyperT2, rehaussé faiblement après contraste.	55
Figure 8. IRM pelvienne montrant une tumeur endométriale envahissant le myomètre arrivant à la séreuse.....	58
Figure 9. TDM abdomino-pelvienne après contraste en coupe axiale (B) et reconstruction sagittale (A) montrant une tumeur de l'endomètre (*) localement avancée associée à une lésion cervicale et vaginale.....	59
Figure 10. TDM abdomino-pelvienne après contraste en coupes axiales montrant la carcinose péritonéale (flèche) et une adénopathie lombo-aortique (tête de flèche)..	60

Figure 11. TDM abdomino-pelvienne après contraste en reconstruction sagittale (A) et axiale (B) objectivant un épaississement tumoral de l'endomètre (flèches) avec importante hydrométrie en amont d'une sténose fibreuse du col utérin (étoile).....	63
Figure 12. Masse latéro-utérine ovarienne droite solido-kystique (étoile) localement avancée refoulant l'utérus (flèche) avec rehaussement faible de la portion solide qui est en hyper-signal diffusion.....	66
Figure 13. TDM abdomino-pelvienne après contraste en coupe axiale (B) et reconstruction sagittale (A) montrant une tumeur ovarienne solido-kystique (*) droite localement avancée refoulant l'utérus avec rehaussement de la portion solide.	67
Figure 14. IRM pelvienne montrant une tumeur endométriale (flèche) envahissant < 50% du myomètre.	70
Figure 15. TDM abdomino-pelvienne en coupe axiale (B) et en reconstruction sagittale (A) réalisée 7 mois après l'IRM montrant une tumeur de l'endomètre (*) envahissant <50% du myomètre atteignant la séreuse (flèche).....	71
Figure 16. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits dans notre étude. ..	80
Figure 17. Recrutement annuel des patientes de notre étude.	81
Figure 18. Âges de survenue des cancers chez les patientes de notre étude.....	82
Figure 19. Répartition selon l'âge de survenue du premier cancer.....	83
Figure 20. Répartition selon l'âge de survenue du second cancer.....	83
Figure 21. Moyenne d'âge de survenue des deux cancers et moyenne des délais espaçant la survenue de ces deux cancers.....	84
Figure 22. Répartition selon le stade du carcinome épidermoïde du col de l'utérus. ..	86
Figure 23. Répartition des patientes selon le traitement reçu.	87
Figure 24. Répartition des patientes selon la dosimétrie de la radiothérapie.....	88
Figure 25. Répartition des patientes selon le protocole de fractionnement.	89
Figure 26. Répartition des patientes selon la durée de la radiothérapie externe.	89

Figure 27. Répartition des patientes selon la dosimétrie de la curiethérapie endovaginale.	90
Figure 28. Répartition selon le motif de consultation.	92
Figure 29. Constats de l'examen clinique dans notre série.....	93
Figure 30. Répartition des patientes selon la localisation du cancer radio-induit.	97
Figure 31. Répartition des patientes selon le type histologique du cancer radio-induit.	97
Figure 32. Répartition des patientes selon traitement reçu.....	99
Figure 33. Répartition des patientes selon l'évolution.	100
Figure 34. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits dans différentes études.	105
Figure 35. Moyenne d'âge de survenue des cancers dans différentes études.	106
Figure 36. Intervalle de temps séparant les deux cancers en mois.....	107
Figure 37. Répartition selon la localisation et les types histologiques.....	118
Figure 38. Répartition selon les stades d'évolution	119
Figure 39. Répartition selon les moyens thérapeutiques utilisés.....	120
Figure 40. Présentation des dosimétries en fonction des différentes études en Gy.	121
Figure 41. Présentation des circonstances de découverte selon les études.	123
Figure 42. Images échographiques montrant un épaissement endométrial suspect.	127
Figure 43. Adénocarcinome vaginale chez une patiente de 75 ans ayant comme antécédent un cancer du col de l'utérus traité par RCC, les images pelviennes de la TDM (a), de l'IRM (b) et du PET-SCANN (c) montrent une masse se rehaussant de manière hétérogène au niveau vaginal qui s'est avérée être un adénocarcinome après étude anatomopathologique	129

Figure 44. Image sagittale en T1 C + montrant une cavité utérine où se trouve une masse hétérogène envahissant la moitié du myomètre avec un col utérin paraissant intact.....	130
Figure 45. Tumeur de l'endomètre classée FIGO Ia.	130
Figure 46. Tumeur de l'endomètre classée FIGO II.	131
Figure 47. Tumeur de l'endomètre classée FIGO III.	131
Figure 48. Tumeur de l'endomètre classée FIGO IIIa.....	132
Figure 49. Tumeur de l'endomètre classée FIGO IV.	132
Figure 50. Localisation des tumeurs gynécologiques radio-induites selon les études.	134
Figure 51. Types histologiques des tumeurs gynécologiques selon les études.....	134
Figure 52. A gauche une coupe sagittale en T2 d'une IRM montrant une cavité utérine occupée par une tumeur hyper-intense, à droite des cellules tumorales comprenant un sarcome stromal de l'endomètre de haut grade (A), un rhabdomyosarcome (B), un carcinome à cellules claires (C), un carcinome épidermoïde (D) (coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100)	139
Figure 53. A gauche une coupe sagittale en T2 d'une IRM montrant une cavité utérine occupée par une tumeur hyper-intense, à droite des cellules tumorales comprenant un carcinosarcome (A), un carcinome à cellules claires (B), (coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100)	139
Figure 54. Nids de cellules tumorales avec une composante stromale entremêlée (a, coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100 (d coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100), composante sarcomateuse à fond myxoïde (b, (coloration à l'hémotaxylène-éosine x 200), différenciation squameuse dans la tumeur (c, coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100),	140

Figure 55. Composante carcinosarcomateuse (a) et sarcomateuse avec différenciation lipomateuse (b) (coloration à l'hématoxyline-éosine x100)	140
Figure 56. Soins administrés aux patientes selon les différentes études.....	141
Figure 57. Classification pré-thérapeutique selon les recommandations conjointes aux trois sociétés savantes européennes d'oncologie gynécologique (ESGO), de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et d'anatomo-pathologie (ESP)	143
Figure 58. Pièce d'hystérectomie objectivant une tumeur solide occupant la cavité utérine, le col utérin, et les 2/3 supérieurs du vagin	144
Figure 59. Évolution des patientes en fonction des études.....	155
Figure 60. Survie moyenne à 5 ans des patientes décédées selon les études.	156

TABLEAUX

Tableau 1. Principaux organes à risque en radiothérapie, d'après le guide des procédures en radiothérapie externe 2012, cancérologie pour le Praticien 1986	36
Tableau 2. Paramètres généraux de notre série.	72
Tableau 3. Antécédents gynéco-obstétricaux des patientes de notre série et traitement du premier cancer gynécologique.....	73
Tableau 4. Examen clinique des patientes de notre étude.	75
Tableau 5. Résultats de l'imagerie des patientes de notre étude.	77
Tableau 6. Anatomopathologie et prise en charge des patientes de notre série.	78
Tableau 7. Risque relatif en fonction de l'histologie.....	108
Tableau 8. Évolution des risques en fonction du temps après irradiation.....	110

PARTIE THÉORIQUE

I. INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE :

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, elle utilise des radiations ayant pour but la destruction des cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'intérêt de l'utilisation de cette technique est ainsi de détruire les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques entourant la tumeur.

Bien qu'au jour d'aujourd'hui personne ne puisse nier son importance en tant qu'arme majeure de l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux, il est bien établi que les radiations ionisantes pourraient constituer un facteur de risque conséquent dans le développement de seconds cancers primitifs radio-induits.

Le risque de carcinogenèse lié à l'irradiation, tout particulièrement l'irradiation thérapeutique, a été sous-évalué et sous-estimé pendant plusieurs années. Ce n'est que depuis les travaux de March publiés en 1944 (78) que ce phénomène devient de plus en plus manifeste, presque 50 ans après la découverte des rayons X par Röntgen, le premier cas étant décrit en 1902.

Les cancers radio-induits sont donc des tumeurs qui surviennent chez des patients précédemment traités par radiothérapie pour un premier cancer et dont on peut rattacher leur survenue à l'action de l'irradiation thérapeutique. Ces cancers ont pour longtemps répondu aux critères de Cahan - 1948, considérés aujourd'hui comme trop limitatifs.

Ces critères sont les suivants :

- La tumeur devrait se situer dans le champ d'irradiation : la sensibilité à l'irradiation est très sensible selon l'organe, il faut considérer la dose reçue par l'organe qu'il soit ou non dans ce champ, introduisant ainsi les notions de « dose seuil » et de « relation dose-effet »,
- L'histologie de la seconde tumeur devait être différente de la lésion initiale : cette question ne pourrait être tranchée qu'en se basant sur les caractères génétiques des tumeurs,
- Le délai d'apparition devrait être supérieur à 5 ans : les périodes de latence sont variables d'un individu à un autre en fonction de l'âge, du type histologique, de la dose reçue, etc...

Ces tumeurs peuvent concerner tous les types cellulaires confondus, tout en notant une sensibilité plus accrue pour certains tissus que pour d'autres. Une tumeur radio-induite surviendrait plus volontiers au niveau de la thyroïde, du système nerveux central, du sein, du tractus gynécologique, et du tissu osseux.

Le risque de survenue de ces secondes tumeurs constitue ainsi une complication tardive grave mais suffisamment rare pour que l'irradiation thérapeutique ne soit pas remise en cause, mais plutôt strictement réservée au traitement des pathologies malignes, en gardant en vue les recommandations internationales dans l'élaboration des protocoles thérapeutiques.

Cependant, d'autres données pathogéniques restent débattues, les cancers survenant suite à une radiothérapie sont secondaires aux actions entremêlées de manière complexe de plusieurs autres acteurs : les facteurs imputés à la radiothérapie (le type de rayonnement intervenant dans l'irradiation, la dose totale reçue, la notion d'étalement - fractionnement, l'étendue de l'irradiation), l'administration concomitante d'un traitement adjuvant notamment d'une

chimiothérapie avec la nature des molécules utilisées, les facteurs associés au patient regroupant les facteurs de la radiosensibilité interindividuelle et ceux de prédisposition génétique, et la nature du tissu irradié.

Les tumeurs radio-induites consécutives à une irradiation thérapeutique sont rares, cependant ce risque doit être pris en considération au cours de l'élaboration des protocoles de traitement, impliquant ainsi un respect rigoureux des nouvelles recommandations constamment mises à jour. On devra tenir compte de ce risque prévisible dans le choix de la stratégie thérapeutique, dans les conditions et les rythmes de surveillance en gardant en mémoire le rapport bénéfices-risques.

Les études histologiques classiques des tumeurs induites par la radiothérapie présentent une difficulté majeure qui est de définir de manière exclusive le caractère radio-induit des tumeurs. En effet, du point de vue histologique, il n'existe aucun moyen de les distinguer des tumeurs sporadiques survenant sans antécédent d'irradiation.

Les tumeurs gynécologiques induites par la radiothérapie ont fait l'objet de peu de publications. Parmi les différentes régions susceptibles d'être irradiées, le tractus gynécologique est classiquement considéré comme un ensemble d'organes pour lesquels le risque relatif de carcinogénèse tissulaire radio-induite est important, mais moins considérable comparé à celui des organes chapotant la liste, notamment la thyroïde. Il a cependant pu être démontré, les connaissances épidémiologiques s'étant beaucoup appuyées jusqu'aux années 1980, sur l'étude des radio-cancers développés après exposition aux retombées radioactives des bombes A (62, 50), puis sur ceux développés après une irradiation thérapeutique (75, 74).

Aujourd'hui, grâce aux techniques de biologie moléculaire et de modélisation mathématique de pointe (43, 47), des travaux de recherche récents permettent de commencer à appréhender les mécanismes de la carcinogénèse, les facteurs de risques individuels, ainsi que les lésions génétiques ou acquises pré-disposantes. Aujourd'hui ; l'extension de ces connaissances est devenue fondamentale afin d'améliorer le rapport indications/risques de la radiothérapie.

Ainsi, le but de ce travail est de préciser les caractéristiques des cancers gynécologiques radio-induits dans notre série et de les comparer aux données de la littérature.

II. RAPPEL HISTORIQUE :

La radioactivité fût découverte par Henri Becquerel peu de temps après la description des rayons X par Wilhem Röntgen. C'est une propriété qui caractérise certains éléments ayant la capacité de se désintégrer tout en émettant des rayonnements ionisants.

Après sa découverte, les études sur la radioactivité ont ensuite été poursuivies par Becquerel, Pierre et Marie Curie. Ils ont été récompensés en 1903 par le Prix Nobel de Physique pour leurs travaux sur les propriétés radioactives du polonium et du radium en 1898.

Ernest Rutherford décrit à partir de 1899 le phénomène de décroissance radioactive, la transmutation d'un élément radioactif en un autre stable et les différents types de rayonnements radioactifs α , β , γ .

Frédéric et Irène Joliot-Curie mettent en évidence en 1934 la radioactivité artificielle en bombardant une feuille d'aluminium avec des particules α .

L'utilisation de l'énergie nucléaire débutera avec la découverte du phénomène de fission de l'uranium par Otto Hahn et Fritz Strassmann en 1939 et la découverte des réactions de fission en chaîne.

A. Cancers radio-induits liés aux irradiations à visée non médicale :

Les premières tumeurs radio-induites ont été décrites en 1895 par Röntgen, soit bien avant la découverte des rayons X : il a évoqué la piste de potentiels cancers pulmonaires liés aux radiations ionisantes chez les mineurs qui travaillaient dans les mines d'extraction de radium et d'uranium en Europe du Nord (78, 61).

Outre son impact dans le domaine de la physique, l'avènement des rayons X a contribué à plusieurs avancées médicales, plus particulièrement à la genèse de la radiographie. Les premiers effets biologiques des rayonnements ionisants ne tardèrent pas à apparaître dès le commencement de l'utilisation de la radiographie. En effet, les doses les doses administrées étaient très élevées en plus du temps d'exposition nécessaire à la prise des clichés qui était très long : la peau des manipulateurs et des patients présentait des rougeurs. Ces effets étaient identiques à ceux consécutifs à l'utilisation du radium.

Le premier cas de cancer radio-induit a été décrit par Frieben, il a été développé chez un technicien maniant des tubes à rayons X à mains nues, établissant ainsi le lien entre radiations ionisantes et apparition de cancers.

En 1934, Marie Curie décéda d'une « anémie pernicieuse à marche rapide ». À postériori, cela fit évoquer le diagnostic d'aplasie ou d'anémie réfractaire radio-induite. Sa fille Irène Joliot-Curie décéda des années plus tard d'une leucémie myéloïde chronique acutisée, unanimement reconnue aujourd'hui comme radio-induite (50).

Dans les années qui suivirent, les pionniers de la radiologie payèrent un lourd tribut au développement de leur spécialité. Pour la première fois, une étude effectuée par March en 1944 (77) a également décrit un excès de leucémies chez le personnel médical exposé aux radiations dans le cadre professionnel par rapport au personnel non exposé.

Par la suite, plusieurs études épidémiologiques ont décrit une certaine augmentation du nombre de cancers concernant les populations humaines exposées aux radiations dans un contexte médical, professionnel, militaire tel que les bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, accidentel, tel que l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl, ou encore naturel.

B. Cancers radio-induits liés aux irradiations à visée médicale :

L'utilisation de la radioactivité à visée diagnostique a été à l'origine de certaines pathologies malignes iatrogènes. Toutefois, peu de données restent disponibles (65). L'augmentation du risque de cancer mammaire chez les femmes ayant subi des radioscopies pour le suivi de tuberculose pulmonaire (11) a été décrite. Les techniques de scopie abandonnées, ce risque n'existe plus aujourd'hui. L'augmentation du risque de plusieurs cancers a également été rapportée chez les patients ayant été exposés à des produits de contraste, notamment à base d'oxyde de thorium 25. Fort heureusement, leur utilisation fut suspendue dans les années 1950.

En 1906, Jean Bergonié et Louis Tribondeau ont démontré la théorie qui stipule que les cellules sont d'autant plus sensibles aux effets cytotoxiques des rayons X qu'elles se multiplient rapidement, ouvrant ainsi la voie à l'utilisation de la radiothérapie pour le traitement des cancers, les cellules cancéreuses étant connues pour leur multiplication rapide. En contrepartie, cette utilisation thérapeutique des rayonnements ionisants a favorisé la genèse de nombreuses tumeurs radio-induites. Dans cette optique, il serait nécessaire de distinguer deux époques de l'histoire :

- Jusqu'aux années 1960, la radiothérapie était prescrite pour plusieurs affections non malignes, comme la spondylarthrite ankylosante (74), la spondylodiscite (51), l'hypertrophie thymique (69), le RGO (44), les tumeurs bénignes du sein (49), les teignes du cuir chevelu (69) et même dans le domaine gynéco-obstétrical comme un stimulant ovarien dans l'infertilité. La dosimétrie utilisée était très supérieure aux doses utilisées en radiodiagnostic, variant entre de 0,5 à 6 Grays.

- Malgré la publication des travaux de March (77) puis ceux du Memorial Hospital de New York (77), ce n'est qu'à partir du début des années 1960 que les praticiens ont commencé à prêter attention à la notion de radiorésistance des tumeurs bénignes, mais surtout aux dangers de l'irradiation de ces tumeurs, les poussant ainsi à réserver la radiothérapie aux pathologies tumorales malignes. Les indications et la dosimétrie de la radiothérapie ont progressivement été précisées pour chaque indication thérapeutique. Les complications connues servaient à évaluer le bénéfice attendu du traitement par les radiations ionisantes, plus particulièrement la survenue d'un cancer secondaire radio-induit qui reste une éventualité rare mais grave. Elle est au jour d'aujourd'hui l'un des éléments phares à prendre en considération dans la balance thérapeutique.

III. ÉPIDEMIOLOGIE :

Plusieurs études ont été réalisées sur des cohortes d'individus exposés à différentes sources d'irradiation (47) pour évaluer les risques de cancer chez l'homme après exposition à des radiations.

A. Quantification du risque :

Le risque relatif (*RR*) est utilisé par de nombreuses études épidémiologiques sur la radio-induction. Il est estimé en comparant le nombre de cancers observés (*O*) dans une population exposée avec celui des cancers attendus (*E*), observés dans une autre population témoin non exposée. Le risque relatif (*RR*) est ainsi défini par la formule suivante : $RR = O / E$. La notion de risque relatif (*cf figure n°1*) correspond donc à la probabilité pour qu'un cancer survenant en terrain irradié soit effectivement dû à l'irradiation préalable (14). Les étiologies de la maladie cancéreuse sont en effet multifactorielles.

L'excès de risque relatif (*ERR*) est quant à lui utilisé dans une optique de modélisation. Il est défini par la formule suivante : $ERR = RR - 1$. D'un point de vue statistique, son évaluation nécessite d'établir la part de risque revenant aux différents facteurs, tels que l'alcoolisme, le tabagisme, le mode de vie, etc...

Le rapport d'incidence standardisé (*SIR*) est défini comme le ratio entre le nombre de cas observés par rapport au nombre de cas attendus x100.

L'incidence cumulative est le nombre de nouveaux cas durant une période de temps divisé par la taille de la population initialement à risque.

Pour les tumeurs gynécologiques sarcomateuses, un excès de risque radiogénique a pu être facilement démontré. En effet, la survenue spontanée de sarcomes au niveau de cette localisation est relativement rare (49), et leur fréquence est statistiquement plus importante après irradiation.

En revanche, malgré que l'existence de carcinomes radio-induits authentiques soit reconnue, il est beaucoup plus difficile d'affirmer qu'une tumeur carcinomateuse est d'origine radio-induite. Pour cela, il faut mettre en évidence une augmentation statistique du nombre des carcinomes survenant en territoire irradié, par rapport aux carcinomes indépendants de l'irradiation. Parmi eux, on trouve les deuxièmes localisations, les récives et les poursuites évolutives.

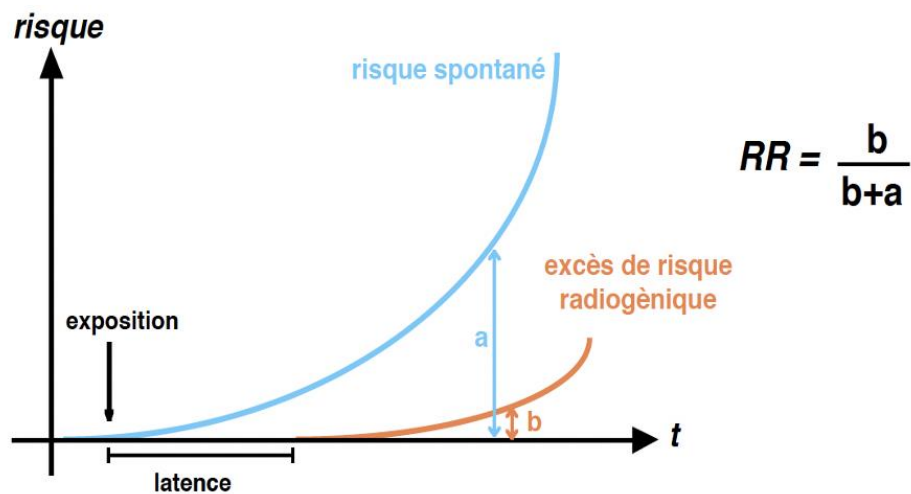


Figure 1. Excès de risque radiogénique par rapport au risque néoplasique spontané après radiothérapie (d'après Mettler - 44)

B. Études épidémiologiques :

1. Life Span Study :

L'Atomic Bomb Casualties Commission ABCC et la Radiation Effect Research Foundation ont coordonné plusieurs programmes de recherche en matière de pathologie tumorale radio-induite (58, 56, 57) suite aux bombardements atomiques sur les populations civiles de Hiroshima et Nagasaki le 6 et 9 août 1945. L'étude la plus importante d'entre elles reste la Life Span Study qui a été menée sur une cohorte de 93.000 survivants présents à proximité des explosions.

Les résultats ont fait l'unanimité. 420 sur 4700 cas de mort par cancers ont été dénombrés en excès par rapport à ce qui était attendu dans la population générale. Les leucémies présentent l'ERR le plus élevé parmi tous les cancers enregistrés. Un ERR élevé a été aussi été mis en évidence pour différents types de cancers solides, notamment pour les cancers du sein, de la thyroïde, du poumon ainsi que pour les sarcomes. L'ERR est plus important pour les femmes que pour les hommes. L'ERR est aussi élevé chez les individus exposés à un très jeune âge.

Cette étude a fourni de nombreux modèles d'estimation de risque suite à l'exposition aux radiations qui ont servi de base pour le développement des réglementations de la radioprotection. Cependant, des biais restent flagrants rendant difficile l'extrapolation des données de l'étude à notre thématique. Mise à part le fait que la population étudiée ait survécu à des conditions précaires de sous-alimentation, de mauvaise hygiène, de difficulté d'accès aux soins, l'irradiation qu'elle a subie a été aiguë et intense alors que l'irradiation à visée thérapeutique est chronique, à faible dose et à faible débit (79).

2. Tchernobyl :

Le 26 avril 1986, l'explosion d'un réacteur de la centrale nucléaire de Tchernobyl en Ukraine a provoqué l'émission d'un nuage radioactif ayant contaminé les régions avoisinantes d'Ukraine, de Biélorussie, de Russie et dans une moindre mesure le reste de l'Europe. Les radioéléments les plus représentés dans les retombées étaient des isotopes d'iode et de césium. La plupart des personnes irradiées ont été soumises à une irradiation externe par la libération de radioéléments dans l'environnement et interne, essentiellement par contamination alimentaire. Suite à cette catastrophe, une augmentation importante des cancers de la thyroïde a été enregistrée chez les enfants dans la région de Tchernobyl. Elle est associée à une contamination interne à l'iode ¹³¹. En effet, une carence en iode dans la population exposée a contribué à une fixation massive d'iode radioactif par la thyroïde, elle a surtout concerné les enfants en bas âges dont la thyroïde est en plein développement. L'incidence des carcinomes pédiatriques de la thyroïde en Biélorussie était de 40 par million en 1995. Chez les adultes, aucune augmentation de ce type de cancer n'a été mise en évidence. Concernant les autres types de cancers, aucune augmentation de leur incidence en association avec cet accident n'a été établie chez les personnes résidant dans les zones exposées. Par contre, un taux important de morts des suites d'une irradiation aiguë a été enregistré chez les « travailleurs d'urgence » envoyés sur le réacteur après son explosion et un excès de leucémies, de cancers du poumon, de cancer du sein et de cancers de la sphère gynécologique a été observé chez les "nettoyeurs" qui sont intervenus par la suite sur le site (48).

3. Fukushima :

Contrairement à l'accident du réacteur de Tchernobyl, l'accident du réacteur de Fukushima n'a à ce jour entraîné aucun effet déterministe et aucun décès de travailleurs. Les estimations actuelles parlent d'un très faible taux absorbé d'iode radioactif, qui a été un déterminant majeur de l'explosion des taux du cancer de la thyroïde suite à l'exposition des enfants autour de Tchernobyl. Toutefois, mise à part le fait que les études aient aussi été limitées par une distribution plus étroite que celle de Tchernobyl, rendant ainsi plus difficile la prise en compte de plusieurs autres facteurs influençant la survenue des cancers, les doses auxquelles a été exposée Fukushima restent beaucoup plus faibles que les doses comptabilisées à Tchernobyl et pour lesquelles un ERR élevé de cancer a été détecté (15).

C. Irradiation à but thérapeutique :

Suivre l'effet d'une exposition fractionnée dans le temps est permis grâce aux études épidémiologiques réalisées chez des personnes exposées aux radiations pour des raisons médicales. Celles-ci permettent également d'appréhender les risques d'une exposition à de fortes doses sur une population importante et d'obtenir des données sans introduire un biais dû aux origines ethniques, à la différence des données de la Life Span Study qui concernent surtout les populations japonaises (79).

Le risque d'apparition de cancers secondaires suite à une irradiation thérapeutique existe pour tous les types de cancer et tous les types de cancer peuvent être radio-induits. Les principaux risques de tumeurs reliées aux radiations sont les leucémies, les cancers du sein, des poumons, de la thyroïde et les cancers gynécologiques.

Il n'existe pas énormément d'études portant sur les différents types de cancers radio-induits. Celles qui sont à notre disposition fournissent de nombreuses informations sur les conséquences de l'utilisation des radiations dans un contexte médical, mais il est difficile de les extrapoler à la population générale pour construire des modèles de dose-effet en cas d'irradiation à faible dose/bas débit. En effet, les individus irradiés sont souvent atteints de maladies graves et reçoivent des doses de radiation très élevées ($> 40\text{Gy}$), sans oublier que les doses reçues par les autres organes restent malgré les progrès technologiques mal connues et distribuées de manière hétérogène.

IV. GÉNÉRALITÉS SUR LA RADIOTHÉRAPIE :

A. Types de rayonnements et effets sur la matière :

Un rayonnement est une émission d'énergie et/ou d'un faisceau de particules dans un espace. Une radiation ionisante, peu importe sa nature, est caractérisée par l'énergie qui lui est liée. Cette énergie leur permet d'« arracher » des électrons aux atomes constituant la matière qu'ils traversent. Les atomes ayant ainsi perdu ou reçu un/des électron(s) deviennent instables et vont émettre différents types de particules pour retourner vers une conformation plus stable (14). Les rayonnements ionisants sont donc de deux types : les rayonnements directement ionisants ou électriquement chargés (rayonnements α et β), les rayonnements indirectement ionisants ou électriquement non chargés (photons tels que les rayons X et γ ou encore les neutrons).

De par sa nature, l'effet d'un rayonnement va également être conditionné par le niveau d'énergie des particules émises : on parle alors de transfert d'énergie linéique dit LET. Ainsi, la LET permet la répartition des rayonnements selon la quantité d'énergie déposée dans la matière. Bien entendu, plus l'énergie déposée est grande, plus les dommages engendrés sont importants :

- Les low-LET : cette catégorie entraîne un faible dépôt d'énergie dans la matière, elle comprend les rayons X, γ et les particules β ,
- Les high-LET : cette catégorie dépose une plus grande quantité d'énergie dans la zone cible, elle comprend les neutrons et particules α .

Ainsi, le type de particules émises conditionne les effets provoqués dans la matière et les moyens de protection (14) (*cf figure 2*).

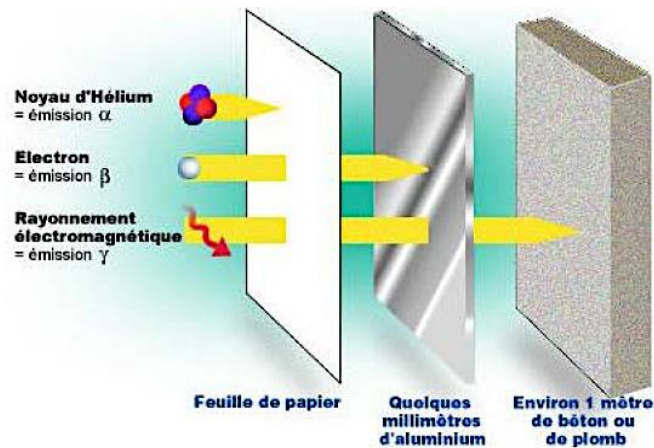


Figure 2. Représentation schématique des différents niveaux de pénétration des rayonnements ionisants (<http://www.irsn.fr>)

Pour mieux comprendre l'impact des rayonnements ionisants sur la matière vivante, on utilise la notion de dose.

- La dose absorbée est mesurée en Gray (Gy) qui est l'unité dérivée d'énergie massique de radiation absorbée du Système international (SI). Un gray est défini comme étant une dose d'énergie absorbée par un milieu homogène d'une masse d'un kilogramme lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un joule, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. Le Gray est 100 fois plus grand que l'ancienne unité, le Rad, $1 \text{ Gy} = 100 \text{ Rad}$.
- Quand il s'agit d'apprécier les effets biologiques d'une dose, on utilise le Sievert (Sv), de même dimension. Deux doses mesurées en Sievert sont calculées à partir de la dose absorbée : la dose équivalente qui permet de prendre en compte le type de rayonnement utilisé, et la dose efficace qui prend en compte la nature du tissu biologique.
- Ainsi, le Gy dépend de l'énergie émise par la radiation en Sievert (Sv), et de son facteur de qualité (FQ) selon la formule suivante :

$$\text{Sv} = \text{FQ} \times \text{Gy}$$

- Le FQ est de 1 (1Sv = 1Gy) pour photons et les électrons utilisés en radiothérapie. Il est de 10 (1Sv = 10Gy) pour les particules lourdes de type α (irradiation accidentelle).

B. Techniques de radiothérapie :

Chaque année plus de 355.000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués. L'augmentation de la sensibilisation de la population au dépistage des cancers explique l'augmentation constante de ce chiffre. Le cancer de la prostate, le cancer de la vessie, le cancer du col de l'utérus, le cancer de l'endomètre ou et le cancer colorectal représentent la moitié de ces nouveaux cas diagnostiqués. La radiothérapie qu'elle soit seule ou en association à une chimiothérapie ou une chirurgie est utilisé dans le traitement de plus de la moitié de ces patients. Les travaux novateurs de Pierre et Marie Curie au cours des années 1867–1934 avec la découverte du radium et du polonium ont ouvert la voie à la radiothérapie. Ensuite, l'arrivée vers 1940 des accélérateurs de particules (rayons X), qui sont d'ailleurs utilisés jusqu'à aujourd'hui ont détrôné l'utilisation du césium (césium 137, ^{137}Cs , rayonnement β) et du cobalt (cobalt 60, ^{60}Co , rayonnement γ).

Plusieurs paramètres sont tenus en compte par les différentes techniques de radiothérapie : la nature de la tumeur, sa localisation pour son accessibilité, sa taille pour évaluer l'extension tumorale, l'état général du patient au moment du traitement, et les éventuels symptômes associés. Trois objectifs sont visés par la radiothérapie :

- Curatifs avec pour but le contrôle voire la stérilisation tumorale ;
- Palliatifs lorsque la pathologie est trop avancée ou métastatique ;
- Symptomatiques pour soulager un symptôme majeur délétère.

On distingue aujourd'hui plusieurs formes de radiothérapie (14) :

- **Radiothérapie externe** : technique principale, consistant à l'utilisation d'une source de rayonnements externes sous la forme d'accélérateurs linéaires d'électrons générant des faisceaux de rayons X ou faisceaux d'électrons de haute énergie.
- **Curiethérapie / brachythérapie** : technique la plus ancienne où la source radioactive est placée pendant une durée limitée à l'intérieur du corps du patient, permettant ainsi de délivrer une forte dose au plus proche de la tumeur et de préserver les tissus environnants, principalement utilisée pour les cancers gynécologiques (col de l'utérus, endomètre) et les cancers localisés de la prostate.
- **Radiothérapie métabolique** : la source radioactive est administrée par voie orale ou intraveineuse et se fixe sur les cellules cibles, cette technique repose sur la capacité de certaines tumeurs à capter un élément circulant et permet l'irradiation de cellules tumorales disséminées, elle assure une importante toxicité des tissus qui vont métaboliser ce vecteur, elle est surtout utilisée pour le cancer de la thyroïde.
- **Radio-immunothérapie** : la source radioactive contenant un rayonnement puissant est injectée par voie intraveineuse, elle contient un anticorps monoclonal couplé à un isotope radioactif dirigé contre une structure spécifique située sur la cellule tumorale, cette méthode permet un traitement ciblé et préserve les tissus sains.

La radiothérapie externe est la technique la plus utilisée.

Le protocole classiquement appliqué consiste à délivrer une dose de 10Gy par semaine à raison de cinq séances de 2Gy par jour, avec une dose totale variant entre 30-90 Gy selon le cancer.

La notion de 3 dimensions est intégrée par l'amélioration des outils informatiques et d'imagerie qui assurent un meilleur détournage de la zone à traiter.

Les progrès de cette technologie ont conduit à l'utilisation d'un collimateur multi-lames dynamique permettant de façonner avec la plus grande des précisions le faisceau de rayonnement afin qu'il soit parfaitement conforme à la tumeur, permettant ainsi une irradiation ciblée et une réduction de la toxicité des rayonnements sur les structures avoisinantes. Cette forme de radiothérapie s'est imposée en routine et est connue sous le nom de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dite 3D-CRT (1), elle permet ainsi une meilleure détermination des tissus sains grâce à l'imagerie scanner 3D. Les intensités dans différentes parties d'un même faisceau de rayonnement peuvent être adaptables en fonction de la forme et du volume tumoral, permettant ainsi l'administration de doses plus élevées à la tumeur et donc une précision balistique augmentée. Cette technique est une forme avancée de la précédente et est dite radiothérapie par modulation d'intensité (1). Cependant, cette technique nécessite plus de temps exposant ainsi plus longtemps les tissus normaux à de faibles doses de rayonnements favorisant ainsi l'apparition de potentiels cancers radio-induits.

La *radiothérapie stéréotaxique corporelle* et la *radiochirurgie stéréotaxique*, utilisent de petites quantités de rayonnement à haute dose pour cibler avec précision les petites lésions (1). Elles conduisent à des taux élevés de contrôle local du cancer et à une toxicité réduite. *La thérapie par faisceau de protons* est une technique impliquant des protons accélérés par cyclotron par opposition aux photons de rayons X et permet à la majeure partie de la dose de rayonnement d'atteindre la lésion cible, réduisant ainsi la dose intégrale reçue par le corps entier par rapport à celle qu'il reçoit avec la radiothérapie par modulation d'intensité ou la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Cette technique peut diminuer le risque de cancers secondaires chez

les patients, en particulier chez les enfants. La position exacte du volume tumoral et des organes à risque avant et pendant l'irradiation peut être vérifiée par l'introduction dans la pratique clinique de systèmes d'imagerie embarquée, c'est *la radiothérapie guidée par l'image*, comprenant la tomographie hélicoïdale et à géométrie conique (1)

L'objectif de toutes ces techniques consiste à délivrer une quantité de dose maximale sur une zone tumorale englobant la tumeur solide (GTV, Gross Tumor Volume) ainsi qu'une marge de tissu sain non tumoral dite « marge de sécurité » qui pourrait contenir des extensions tumorales non visibles à l'imagerie (CTV, Clinical Target Volume). Les incertitudes liées à la méthode de radiothérapie et les mouvements du patient (respiration par exemple) dits PTV (Planning Target Volume) sont également prises en compte par le plan de traitement.

Une amélioration considérable de la balistique est aujourd'hui possible grâce à l'évolution majeure des outils informatiques et des systèmes d'imagerie, ainsi que la réduction de la toxicité radio-induite. Il a aujourd'hui été démontré par plusieurs études que la toxicité radio-induite observée chez les patients dépend du type de radiothérapie utilisée (14). Elle doit également être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles héréditaires qui les prédisposent à des lésions de l'ADN et/ou chez ceux dont les mécanismes de réparation de l'ADN sont déficients (1).

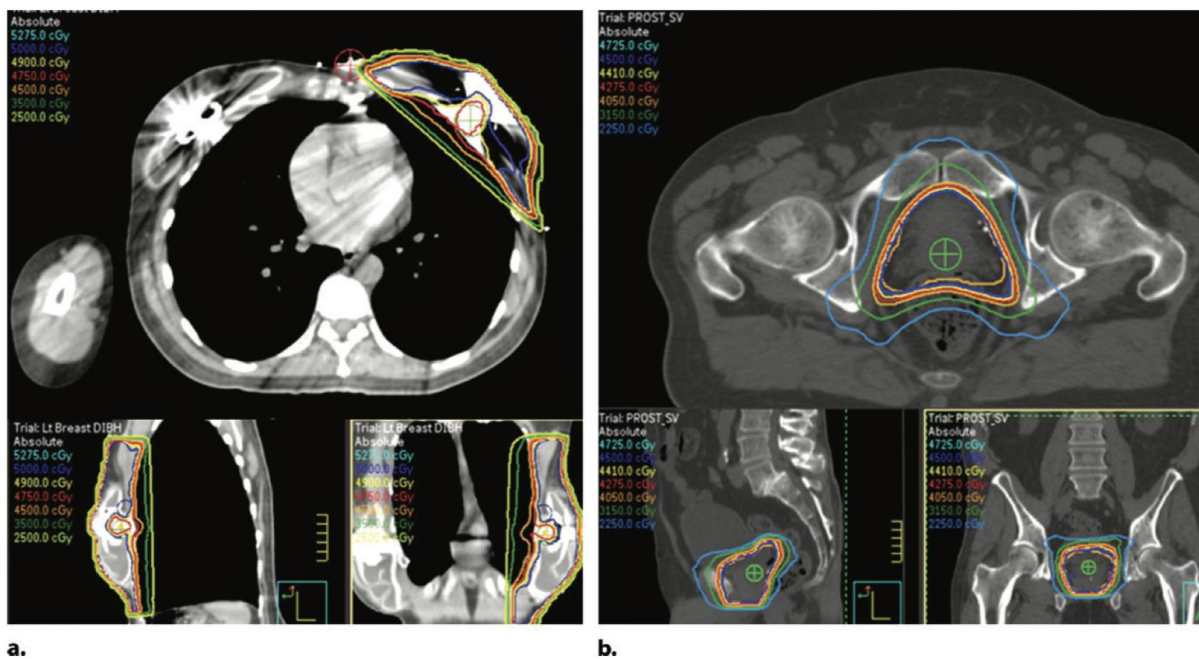


Figure 3. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et radiothérapie par modulation d'intensité. Les champs de traitement et les doses de rayonnement sont indiqués sur (a) les images de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle axiales (en haut), coronales (en bas à droite) et sagittales (en bas à gauche) pour le traitement du cancer du sein et (b) les images de radiothérapie par modulation d'intensité axiales (en haut), coronales (en bas à droite) et sagittales (en bas à gauche) pour le traitement du cancer de la prostate (1). Alors que l'utilisation du 3D-CRT réduit les effets toxiques des rayonnements sur les structures environnantes et permet à une dose plus élevée de rayonnement d'être délivrée à la tumeur, de plus grands volumes de tissu normal reçoivent de faibles doses de rayonnement avec la RT par modulation d'intensité. Certaines études ont montré que la RT modulée en intensité présente un risque plus élevé de RTIM que la 3D-CRT, étant donné qu'un plus grand volume de tissu normal reçoit de faibles doses de rayonnement pendant la RT modulée en intensité (1).

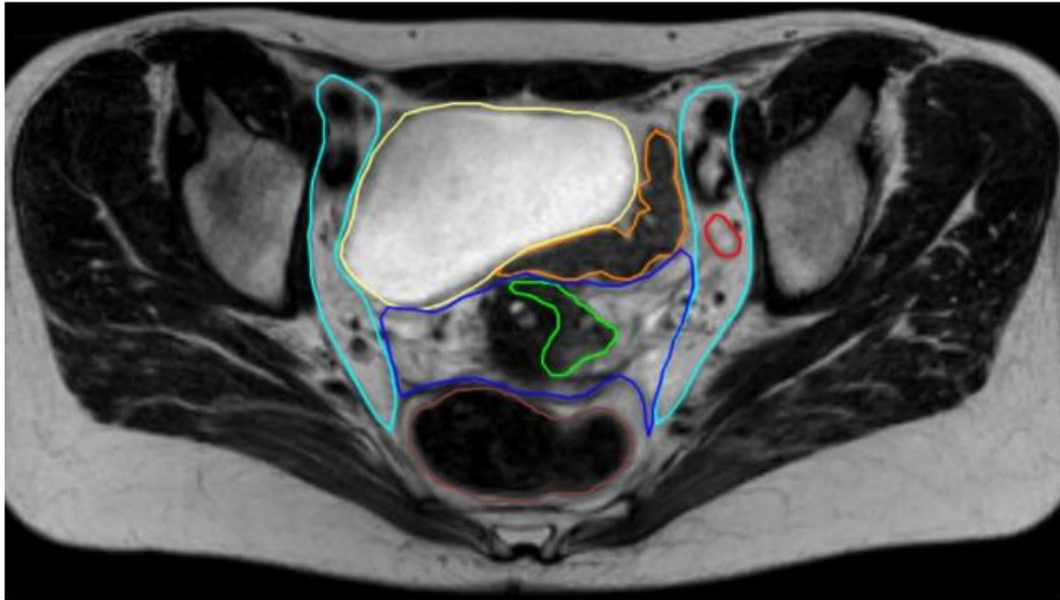


Figure 4. Délinéaton des volumes d'intérêt pour la radiothérapie externe d'une lésion du col de l'utérus stade IIb, IRM séquence T2, coupe axiale, en bleu ciel CTV ganglionnaire, en vert GTV, en bleu foncé CTV centro-pelvien (col et paramètres), en rouge GTV adénopathie ilio-obturatrice, en marron rectum, en orange sigmoïde, en jaune vessie (80).

V. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARCINO-GENÈSE RADIO-INDUITE:

A. Toxicité radio-induite aux tissus sains :

La toxicité aux tissus sains fait référence à l'irradiation de tissu non tumoral engendrant l'apparition d'effets secondaires délétères. Les tissus sains présents dans le champ d'irradiation reçoivent de manière inévitable une dose de rayonnements à l'origine de dommages tissulaires, peu importe la technique de radiothérapie employée. Plusieurs paramètres conditionnent les effets secondaires associés à la radiothérapie. L'exposition de certains tissus sains aux rayonnements est associée à des pathologies secondaires pouvant apparaître des mois ou des années après la radiothérapie. Ces pathologies varient des plus bénignes jusqu'aux cancers radio-induits consécutifs à une irradiation thérapeutique.

En 2012, la parution d'un décret a permis la classification de vingt et un types de cancers radio-induits, liste qui ne cesse de s'allonger au fil des années.

La principale limite quant à la dose totale pouvant être délivrée à la tumeur est déterminée par ces tissus sains irradiés qui sont considérés comme des organes à risque (OAR) (14) dans le traitement des cancers. Parmi eux, on distingue les organes très radiosensibles, les moyennement radiosensibles et les peu radiosensibles (*cf tableau 1*). Ainsi, pour chaque protocole de radiothérapie, des tissus sains cibles ont été identifiés ainsi qu'une dose et un volume maximaux tolérés par ces OAR sans induire des effets secondaires majeurs sur ces derniers.

Par ailleurs, la planification d'un traitement par radiothérapie nécessite la connaissance de cette dose de tolérance qui dépend essentiellement de la capacité des OAR à continuer à fonctionner en tant qu'entité et varie en fonction de leur organisation structurelle ; les organes avec une structure en parallèle (poumons, rein, foie) étant

moins radiosensibles comparés aux organes possédant une architecture en série (tube digestif, moelle épinière). Dans ce dernier cas, l'altération la fonction de ces organes se fait par destruction des sous-unités fonctionnelles alors que l'irradiation à forte dose pour des petits volumes est autorisée par la présence d'unités indépendantes caractéristiques de la structure en parallèle (14).

	Organes / tissus	Conséquences
Organes très radiosensibles / lésions sévères pour des doses faibles	Œil / Cristallin	Cataracte
	Ovaires	Stérilité et castration temporaire ou définitive
	Endomètre	Hyperplasie de l'endomètre
	Testicule	Stérilité temporaire ou définitive
	Os	Fragilité, fracture, ostéo-radionécrose
	Rein	Néphrite radique, fibrose
	Foie	Hépatite radique, fibrose
Organes radiosensibles	Rectum	Rectite radique, fibrose
	Intestin grêle	Grêle radique, perforation, fibrose
	Côlon	Sténose ou parfois perforation
	Cœur	Péricardite constrictive
	Poumons	Insuffisance respiratoire, fibrose
	Moelle épinière	Myélite radique
	Peau	Radiodermite
Organes peu radiosensibles	Muscle	Sclérose et rétraction musculaire
	Gros vaisseaux	Sténose responsable d'accidents ischémiques
	Tissu conjonctif	Fibrose radique

A noter que les pathologies tumorales peuvent concerner tous les types cellulaires et donc tous les organes avec une préférence en fonction de leur degré de radiosensibilité.

Tableau 1. Principaux organes à risque en radiothérapie, d'après le guide des procédures en radiothérapie externe 2012, cancérologie pour le Praticien 1986

Récemment, une évolution considérable des techniques de radiothérapie a été notée grâce à l'amélioration des outils informatiques et des systèmes d'imagerie médicale. L'amélioration de la balistique et de la réduction du volume de tissus sains exposés sont à la base de ces progrès technologiques.

Toutefois, l'exposition des OAR demeure inévitable à ce jour. La qualité de vie des patients est entachée par l'apparition d'effets secondaires des plus simples au plus délétères pouvant aller jusqu'à des conséquences létales au long terme.

Les tumeurs radio-induites sont considérées comme la comorbidité radio-induite la plus grave et la principale limite dans l'efficacité du traitement anti-tumoral (3). Les futurs enjeux majeurs dans ce domaine sont donc la mise en place de stratégies thérapeutiques spécifiques en clinique et la réduction des dommages radio-induits aux tissus sains (14).

B. Notion de zone de pénombre :

Des champs d'irradiation appliqués sur le site tumoral et le lit ganglionnaire servent à délivrer les radiations utilisées à des fins thérapeutiques. Pour libérer la dosimétrie désirée au sein de la zone irradiée, certains d'entre eux se chevauchent.

En revanche, certaines régions restent protégées en ne recevant qu'une dosimétrie limitée. C'est donc grâce à l'utilisation de ces champs que la dose exacte délivrée en chaque point de la zone irradiée peut être déterminée. Cependant, il ne faut pas ignorer qu'à la périphérie de chaque champ existe une zone de pénombre.

Elle se définit comme l'aire de tissu située à la périphérie d'un champ d'irradiation et recevant une dose de rayonnement décroissante comprise entre 80 et 20% de la dosimétrie du champ (37).

La pénombre globale du faisceau irradiant est donc le résultat de la somme de pénombres élémentaires. On distingue ainsi deux types de zones de pénombre :

- La pénombre géométrique : celle-ci est liée au collimateur de la source irradiante et à la non ponctualité de celle-ci dont le diamètre est d'environ 2 cm pour les sources au Cobalt 60. Ces pénombres entraînent une imprécision dans la focalisation du faisceau.
- La pénombre cinétique : celle-ci correspond aux mouvements millimétriques du sujet irradié.

La zone de pénombre est estimée à 10mm dans les conditions actuelles d'irradiation avec les sources au cobalt 60. La zone de pénombre recevra une dose effective de 14 à 56 Grays pour une irradiation prescrite de 70 Grays. Son analyse est très importante. Il est reconnu et décrit dans la littérature que les dosimétries relativement faibles et qui correspondent volontiers aux zones de pénombre théorique sont le plus responsables de l'excès de risque radiogénique (63,65,77,49, 70).

En pratique, lors de la séance de simulation précédant l'irradiation, la zone de pénombre est visualisée sur les clichés de radiographies gamma (gammagraphies) en paraissant de façon moins radio-transparente que le champ de pleine irradiation. Ces clichés représentent ainsi les champs d'irradiation par rapport au sujet en position thérapeutique permettant ainsi l'impression directe du film de radiographie par le faisceau d'irradiation.

C. Physiopathogénie, aspects génétiques et moléculaires :

Les rayonnements ionisants induisent des dommages tissulaires de manière directe et indirecte.

Le mécanisme d'ionisation moléculaire est commun à toutes les radiations, et constitue, par définition, l'effet direct des radiations : le transfert énergétique s'effectue à l'échelle moléculaire, par l'expulsion d'électrons situés sur les couches orbitales les plus périphériques de la molécule, lors de leur collision avec l'onde ou la particule radioactive. Ainsi les effets physico-chimiques propres aux rayonnements ionisants sur le tissu irradié peuvent induire la perte de l'intégralité du génome. Au cours d'un processus appelé la radiolyse de l'eau où des molécules d'eau se décomposent, la formation et l'accumulation de molécules ionisées chimiquement instables dans la matière vivante et hautement réactifs favorisent la production d'espèces réactives de l'oxygène (*ROS*) (1).

L'effet indirect des rayonnements est le résultat de dommages oxydatifs dus à la formation de ces radicaux libres instables de type $O_2^{\cdot -}$, H^{\cdot} , HO^{\cdot} au sein du tissu irradié (80). La propagation du stress oxydatif induit des cellules exposées aux cellules non ciblées par divers mécanismes de communication intercellulaire, connu sous le nom d'effet bystander, augmente le taux de mutations génétiques spontanées dans ces cellules et leur descendance. De plus, les effets retardés des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote peuvent durer des mois. Ces effets persistants peuvent expliquer la période de latence qui définit le développement des tumeurs radio-induites. Les carcinomes et les leucémies sont plus fréquemment observés dans les régions éloignées du site de traitement ou recevant de faibles doses de rayonnement. À l'inverse, les sarcomes sont plus fréquents dans les zones recevant des doses plus élevées ou à proximité immédiate du site de traitement (1).

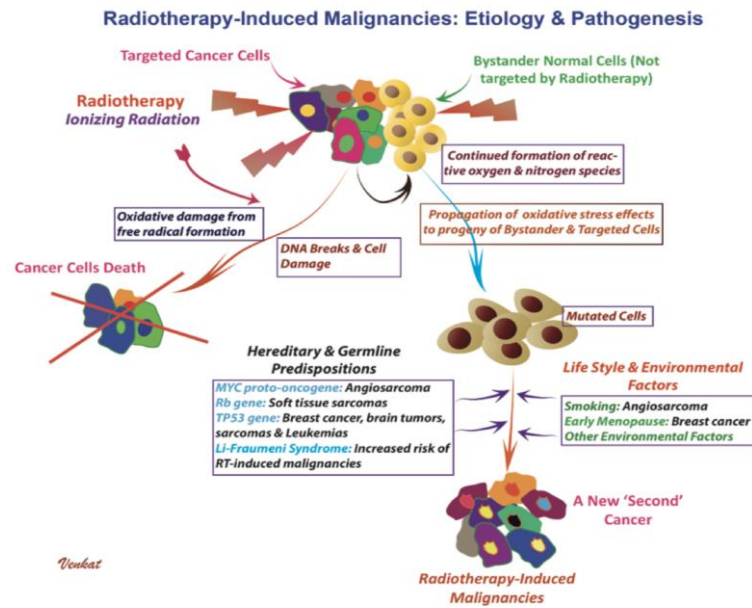


Figure 5. Illustration des causes et de la pathogénèse des tumeurs radio-induites (1). La formation continue d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et la propagation des effets du stress oxydatif à la descendance des cellules voisines entraînent le développement de cellules mutées. Sous l'influence de facteurs liés au mode de vie, à l'environnement et aux prédispositions héréditaires, ces cellules mutées se développent en tumeurs radio-induites après une longue période de latence.

Bien que les mécanismes responsables de la radio-carcinogénèse aient bien été caractérisés, leur génétique est encore mal comprise, à quelques exceptions près. Des mutations germinales dans les gènes suppresseurs de tumeurs tels que TP53 et Rb sont détectées dans les sarcomes des tissus mous de patients ayant subi une radiothérapie. Les radiations induisent des mutations stochastiques dans tout le génome, tandis que les tumeurs de novo ont une densité hétérogène due aux points chauds mutationnels. Certaines de ces mutations sont des mutations motrices, et certaines mutations motrices sont associées à des types particuliers de tumeurs radio-induites. Une amplification du proto-oncogène MYC est observée dans près de 100 % des angiosarcomes secondaires associés à la radiothérapie. Des études d'association à l'échelle génomique ont indiqué que de nouvelles voies tumorales sont responsables de seconds cancers, y compris des mutations de divers gènes tels que ATM, BRCA, CHECK2, PALB2, PTEN et PRDM1 (1).

La phase du cycle cellulaire dans laquelle se trouve la cellule au moment de l'irradiation conditionne les dommages induits par les rayonnements ionisants (*cf figure 6B*) (79). C'est au niveau de points de contrôle dits checkpoints que s'arrête de manière temporaire le cycle cellulaire suite à l'apparition de cassures d'ADN. Jean Bergonié et Louis Tribondeau ont démontré que les cellules ayant une importante activité mitotique, soit en phase G2 et M, sont plus radiosensibles que les cellules quiescentes, soit en phase G1 et S tardive (14). En réponse aux rayonnements, les cellules mammifères sont capables d'enclencher trois sortes de mécanismes immédiats : un arrêt de la progression du cycle cellulaire, la mise en place des mécanismes de réparation de l'ADN et l'apoptose. Les mécanismes de réparation reconnaissent et résorbent ce type de dommage de manière complexe. Une perte massive de l'information génétique au moment de la division cellulaire est engendrée par ces modifications chromosomiques et sont étroitement liées à l'apoptose.

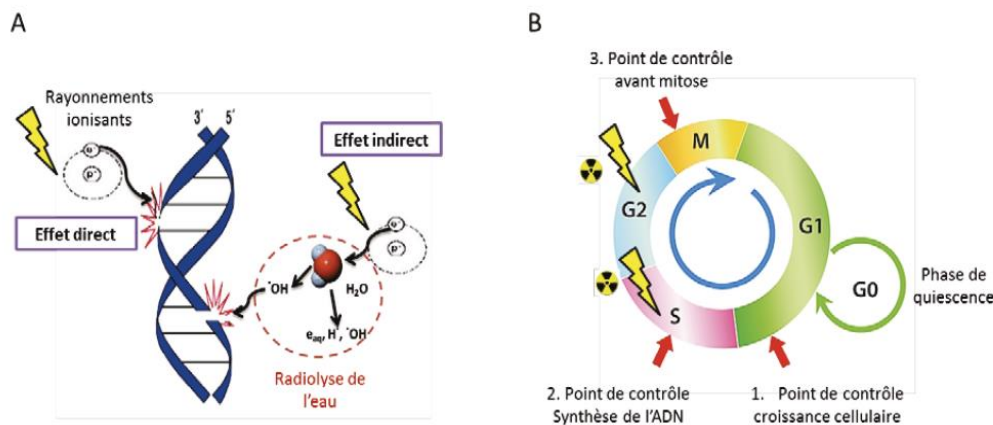


Figure 6. Conséquences cellulaires des rayonnements ionisants. (A) effets directs et indirects des rayonnements ionisants sur l'ADN. (B) étapes du cycle cellulaire impactées après irradiation.

Le type de particules utilisées conditionne également la complexité des dommages engendrés après irradiation : les rayons de type X ou γ génèrent moins de lésions complexes que les particules α .

Contrairement à la carcinogenèse induite par les agents chimiques, celle causée par les radiations ne possède aucune spécificité cellulaire vu que l'action est élective sur l'ADN mais pas sur les structures cytoplasmiques ou membranaires (carcinogènes génotoxiques). Cependant, une double sensibilité aux radiations ionisantes existe :

- Une sensibilité d'organe : les tissus dont le renouvellement cellulaire est rapide ont une fréquence des mitoses plus importante et sont donc plus radiosensibles. Ainsi, les cellules en phase G2 et en fin de phase S, se trouvent à un moment du cycle mitotique où elles sont les plus sensibles aux radiations (68). À l'opposé, lorsque la cellule ne se divise pas, le génome est agencé en chromatine dense qui est peu exposée aux radiations.
- Une sensibilité individuelle : il a été démontré récemment que la survenue de cancers radio-induits est plus importante dans certains groupes de population (54). Certains individus sont porteurs de mutations récessives ou dominantes, altérant leur capacité de réparation des lésions radio-induites (47).

L'efficacité de la radiothérapie doit prendre en compte l'ensemble de ces paramètres pour optimiser la destruction des cellules tumorales dont l'activité mitotique reste plus élevée que les cellules saines. En 1980, la prédiction de radiosensibilité tissulaire aux rayonnements a été approchée par un algorithme mathématique dit modèle linéaire-quadratique (LQ). C'est un modèle de référence basé sur un rapport α/β . α et β sont deux constantes conditionnées par le type d'irradiation, la dose, et le type cellulaire en question. α/β permet de maintenir la balance bénéfico-risque en déterminant l'effet biologique de l'irradiation sur le tissu et en identifiant la

dose nécessaire pour optimiser l'action délétère des RI sur la tumeur, tout en préservant au maximum les tissus sains. La réalisation de courbes de survie de différents types cellulaires reflétant la réponse tissulaire aux rayonnements permet de le modéliser. Le rapport α/β devient inversement proportionnel à la radiosensibilité du tissu quand il s'agit de protocoles fractionnés. Les tissus à réponse tardive tels que le mésenchyme possèdent un rapport α/β entre 1-3 Gy, alors que les tissus à réponse rapide tels que les épithéliums sont peu sensibles au fractionnement avec un rapport α/β à 10 Gy. Les effets du fractionnement sur un tissu donné peuvent être décrits par le modèle LQ, et ceci pour des doses par fraction allant jusqu'à 6 Gy.

Aujourd'hui, de récentes études sur la fiabilité du modèle LQ sont en cours d'essais cliniques concernant l'utilisation de nouvelles techniques faisant intervenir des doses plus faibles ou plus élevées par fraction (8 à 20 Gy) dans le cas des radiothérapies hypofractionnées et stéréotaxiques.

Par ailleurs, la pathogenèse des tumeurs radio-induites ne s'arrête pas là (1). Elle est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs liés au mode de vie et à l'environnement. Des variables telles que l'âge du patient au moment de l'exposition, le type de radiothérapie, et les prédispositions génétiques sous-jacentes (mutations des gènes TP53 et Rb par exemple) jouent un rôle important dans le développement des RTIM. La littérature récente a montré que le risque de tumeurs malignes secondaires induites par la RT est faible après une radiothérapie stéréotaxique corporelle, y compris la radiochirurgie stéréotaxique pour les tumeurs intracrâniennes et les affections bénignes telles que la névralgie du trijumeau, les malformations artério-veineuses et les cancers du poumon.

Des études ont régulièrement rapporté un risque accru de cancers induits par la radiothérapie chez les fumeurs. L'âge de l'exposition aux rayonnements est un autre facteur déterminant pour le développement des tumeurs radio-induites. Le risque de cancers du sein induits par la radiothérapie chez les patientes traitées pour un lymphome hodgkinien est augmenté si l'âge de la patiente au moment de l'exposition aux rayonnements est plus jeune. En comparaison, le risque est diminué si l'âge de la patiente est plus proche de la ménopause. L'inflammation radio-induite peut être un facteur causal de tumeurs secondaires telles qu'un carcinome mucoépidermoïde, une tumeur de Warthin ou un carcinome adénoïde kystique des glandes salivaires (1).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I. PRÉSENTATION DE NOTRE TRAVAIL :

Ce travail présente une étude rétrospective, analytique, non interventionnelle, sur 5 patientes présentant un cancer de la sphère gynécologique ayant de fortes chances d'être radio-induit. Cette étude a été réalisée au sein du service de Gynécologie-Obstétrique I de l'hôpital mère-enfant du CHU Hassan II de Fès qui s'étale du 1^{er} janvier 2014 au 7 juin 2021 soit une période de 89 mois.

II. OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL :

- Exploiter les dossiers médicaux des femmes présentant un cancer gynécologique radio-induit.
- Établir le profil épidémiologique des femmes présentant un cancer gynécologique radio-induit.
- Préciser les caractéristiques des cancers radio-induits gynécologiques dans cette série et les comparer aux données de la littérature. `

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES :

A. Matériels :

Les dossiers des patientes traitées pour un cancer de la sphère gynécologique au service de gynécologie-obstétrique I, colligés sur une période de 89 mois [Janvier 2014 - Juin 2021] ont été profondément étudiés.

1. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Pour affirmer le diagnostic de cancer radio-induit, les critères classiques, initialement décrits par Cahan (76) en 1948 pour les sarcomes en territoire osseux ont été retenus. Ces critères ont été ultérieurement étendus à d'autres localisations tissulaires et aux tumeurs radio-induites non sarcomateuses, et ont fait l'objet de modifications faisant aujourd'hui l'unanimité. Les critères étendus comprennent ainsi les éléments suivants :

- La tumeur devrait se situer dans le champ d'irradiation en prenant en considération les notions de « dose seuil » et de « relation dose-effet »,
- L'histologie de la seconde tumeur devait être différente de la lésion initiale, ou s'il s'agit d'une tumeur carcinomateuse, éliminer une tumeur métastatique, une deuxième localisation, une récurrence ou une poursuite évolutive, le critère tranchant dans ce cas serait l'intervalle de temps séparant les deux cancers et leurs localisations différentes,
- Le délai d'apparition devrait être supérieur à 3 ans avec absence de délai maximum (les tumeurs radio-induites peuvent survenir au-delà de 30 ans après la fin de l'irradiation).

Notre étude inclut donc 5 patientes qui présentent un cancer gynécologique pour lequel elles ont été hospitalisées au service de Gynécologie et Obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, et qui ont comme antécédent une irradiation thérapeutique pour un précédent cancer dans le même territoire étudié. Ont été exclues les deuxièmes localisations, les récurrences et les poursuites évolutives.

2. Fiche d'exploitation :**Identification de la patiente :**

Nom :

Prénom :

Date de naissance : / /

Age :

IP :

Numéro d'ordre :

Numéro de téléphone :

Situation familiale :

Métier :

Origine et habitat :

Couverture sociale :

Hospitalisation :

Mode de recrutement :

 admission directe patiente référée

Date d'hospitalisation : / /

Durée d'hospitalisation :

Antécédents personnels :Antécédents médicaux :

- HTA chronique Diabète Cardiopathies Néphropathies,
- Antécédents de tuberculose ou contage tuberculeux
- Antécédents personnels de pathologies néoplasiques Autres :

Antécédents chirurgicaux :Opérée : Non Oui : type et date de l'interventionAntécédents gynéco-obstétricaux :

- Âge aux premières règles, durée et régularité du cycle,
- Gestité et parité Déroulement des grossesses,
- Notion de prise de contraception hormonale,
- Notion de ménopause et de prise de TSH
- Antécédent d'une précédente pathologie néoplasique localisée au niveau du tractus gynécologique

Antécédents familiaux :

HISTOIRE DU PREMIER CANCER GYNÉCOLOGIQUE

Age lors de la découverte :

Circonstances de découverte :

- Signes fonctionnels différents selon le cancer en cause :
 - Métrorragies Leucorrhées Douleurs pelviennes
 - Autres : ...
- Découverte fortuite :
 - Examen général de routine
 - Examen gynécologique annuel
 - Examen radiologique réalisé pour un autre motif
 - Autres : ...

Examen clinique général :

- GCS PAS, PAS, FC FR, saturation Labstix

Examen gynécologique :

- Examen sénologique
- Examen vulvaire : lichen scléreux, masse bourgeonnante, autres...
- Examen au spéculum : aspect du col, métrorragies, leucorrhées, masse bourgeonnante, infiltration, ulcération, leucoplasie, autres...
- TV : taille de l'utérus, présence d'une masse, d'une induration, saignement au contact, autres ...

Examens paracliniques demandés et leurs interprétations :

- Échographie pelvienne,
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- IRM pelvienne,
- Marqueurs tumoraux
- Autres...

Type d'intervention pour preuve anatomopathologique :

- Biopsie de la tumeur, à l'aveugle ou radioguidée,
- Hystérocopie diagnostique
- Curetage biopsique de l'endocol CBE
- Coelioscopie Laparotomie exploratrice Autres...

Compte rendu opératoire : détaillant de façon précise l'intervention, l'exploration, les gestes et prélèvements effectués, les complications, etc...

Compte rendu d'anatomopathologie et type histologique :

Décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire – RCP :

Prise en charge :

- Traitement chirurgical :
 - Conservateur Radical
- Chimiothérapie :
 - Adjuvante ou néo-adjuvante Nombre de cure et produits utilisés,
 - Date de début et date de fin du traitement
- Radiothérapie :

- Formation au sein de laquelle le traitement a été administré : les détails techniques sont plus volontiers accessibles si administrée au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès
- Adjuvante ou néo-adjuvante
- Exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante
- Date de début d'irradiation Durée de l'irradiation
- Nombre de séances sur lesquelles s'est étalée l'irradiation
- Type de rayons délivrés Technique utilisée,
- Dosimétrie totale délivrée
- Complications intercurrentes à l'irradiation, éventuels traitements reçus et suivi de l'évolution post-thérapeutique

Évolution :**HISTOIRE DU SECOND CANCER GYNÉCOLOGIQUE****Délai entre la fin de l'irradiation et la découverte du cancer :****Circonstances de découverte :**

- Signes fonctionnels différents selon le cancer en cause :
 - Métrorragies Leucorrhées Douleurs pelviennes
 - Autres : ...
- Découverte fortuite :
 - Examen général de routine
 - Examen gynécologique annuel
 - Examen radiologique réalisé pour un autre motif
 - Examen clinique ou radiologique de contrôle rentrant dans le suivi post thérapeutique du précédent cancer
 - Autres : ...

Examen clinique général :

- GCS PAS, PAS, FC Saturation Labstix

Examen gynécologique :

- Examen sénologique
- Examen vulvaire : lichen scléreux, masse bourgeonnante, autres...
- Examen au spéculum : aspect du col, métrorragies, leucorrhées, masse bourgeonnante, infiltration, ulcération, leucoplasie, autres...
- TV : taille de l'utérus, présence d'une masse, d'une induration, saignement au contact, autres ...

Examens paracliniques demandés et leurs interprétations :

- Échographie pelvienne,
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- IRM pelvienne,
- Marqueurs tumoraux
- Autres...

Type d'intervention pour preuve anatomopathologique :

- Biopsie de la tumeur, à l'aveugle ou radioguidée,
- Hystérocopie diagnostique Curetage biopsique de l'endocol CBE
- Coelioscopie Laparotomie exploratrice Autres...

Compte rendu opératoire : détaillant de façon précise l'intervention, l'exploration, les gestes et prélèvements effectués, les complications, etc...

Compte rendu d'anatomopathologie et type histologique :**Décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire – RCP :****Prise en charge :**

- Traitement chirurgical :
 - Conservateur Radical
- Chimiothérapie :
 - Adjuvante ou néo-adjuvante Nombre de cure et produits utilisés,
 - Date de début et date de fin du traitement
- Radiothérapie :
 - Formation au sein de laquelle le traitement a été administré : les détails techniques sont plus volontiers accessibles si administrée au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès
 - Adjuvante ou néo-adjuvante
 - Exclusive ou radio-chimiothérapie concomitante
 - Date de début d'irradiation Durée de l'irradiation
 - Nombre de séances sur lesquelles s'est étalée l'irradiation
 - Type de rayons délivrés Technique utilisée,
 - Dosimétrie totale délivrée
 - Complications intercurrentes à l'irradiation, éventuels traitements reçus et suivi de l'évolution post-thérapeutique

Évolution :

B. Méthodes :

Chaque patiente a bénéficié dès son admission dans notre formation d'évaluations les plus complètes possibles portant sur le volet diagnostic, thérapeutique mais aussi pronostic, comportant :

- L'âge des patientes au moment de la découverte de la tumeur initiale et du cancer secondaire,
- Leurs antécédents médicaux, chirurgicaux, gynéco-obstétricaux,
- La localisation et le type histologique du premier cancer traité par radiothérapie,
- Les traitements reçus pour ce premier cancer, en s'intéressant plus spécialement au volet de la radiothérapie,
- La période de latence entre la fin de l'irradiation et la survenue du second cancer, ainsi que le type histologique des tumeurs radio-induites,
- Le traitement proposé et reçu pour le second cancer radio-induit,
- L'évolution post-thérapeutique.

IV. PRÉSENTATION DES CAS CLINIQUES :

A. Observations médicales :

1. Patiente N°1 :

Il s'agit de Madame ZC, 64 ans, mariée et mère de 6 enfants, femme au foyer, originaire et habitant à Sefrou, bénéficiaire du RAMED.

La malade n'a aucun antécédent médical, elle n'a jamais été opérée.

Concernant ses antécédents gynéco-obstétricaux, elle a eu ses premières règles à l'âge de 15 ans, avec des cycles réguliers à raison de 6 sur 29 jours.

C'est une multipare G6P6 avec 6 enfants vivants accouchés par voie basse.

Elle est ménopausée depuis 10 ans et ne prend pas de traitement hormonal substitutif.

Elle a présenté en 2015 un *carcinome épidermoïde du col de l'utérus classé stade IIB* pour lequel elle a bénéficié d'une *radio-chimiothérapie concomitante* au sein du CHU Hassan II. La dosimétrie totale reçue est de 55Gy divisée en deux séries avec 5 fractions par semaine et 1 fraction par jour ; la première série axée sur le pelvis à raison de 46Gy en 23 fractions de 2Gy et la deuxième série axée sur les paramètres à raison de 9Gy en 3 fractions de 3Gy avec un étalement de l'irradiation totale de mai à juillet 2015.

Puis en Février 2018, la patiente a présenté des métrorragies pour lesquelles elle a consulté à titre externe et a bénéficié d'une IRM pelvienne mettant en évidence un processus tumoral corporel, un épaissement de l'endomètre étendu envahissant l'endocol avec envahissement de 50% du myomètre avec infiltration de la graisse paramétriale post-radique, sans adénopathie pelvienne.

La patiente a ensuite été référée au service de Gynécologie et Obstétrique I pour complément de prise en charge. L'examen général trouve une patiente consciente,

stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 0, IMC à 33kg/m². L'examen gynécologique trouve une synéchie du 1/3 supérieur du vagin, pas de masses ni de sensibilité latéro-utérines. La patiente a bénéficié d'une échographie pelvienne objectivant un utérus antéversé de contours réguliers avec présence d'une image échogène de 3cm, et d'une hystérocopie diagnostique objectivant la présence d'une prolifération endométriale bourgeonnante au niveau de la paroi antérieure et fundique faisant 2-3cm et dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un *carcinome épidermoïde de l'endomètre avec différenciation sarcomateuse*.

La patiente a bénéficié d'une *hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et curage pelvien bilatéral*. L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un carcinome épidermoïde avec différenciation sarcomateuse infiltrant l'endomètre, > 50% du myomètre, avec présence d'un résidu tumoral au niveau du col. L'isthme est envahi, le paramètre droit est tumoral, le gauche est sain, les trompes et ovaires sont indemnes.

Le dossier a ensuite été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, la décision a été d'adresser la patiente en oncologie pour chimiothérapie, aucune reprise chirurgicale n'étant possible. Elle a reçu 7 cures de carboplatine, paclitaxel, avastin, 4 cures de gemcitabine et 2 cures de Navelbine. Elle n'a pas reçu sa dernière cure, programmée en plein épidémie COVID 19.

La patiente est décédée en Septembre 2020, soit *19 mois* après sa dernière cure de chimiothérapie.

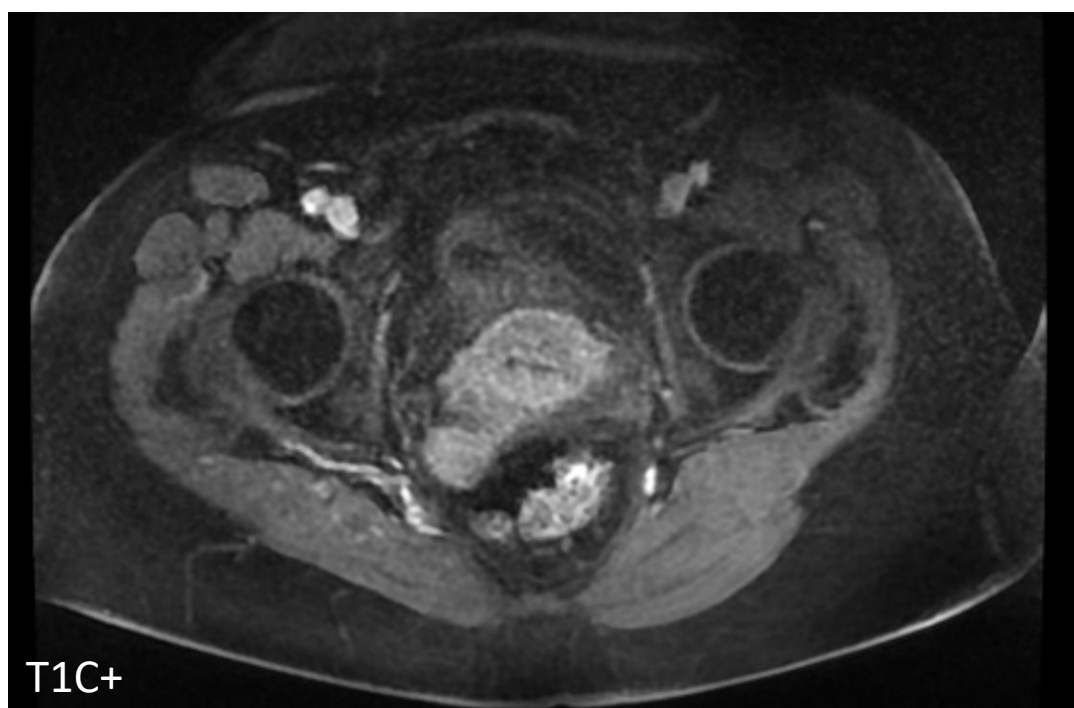


Figure 7. IRM pelvienne montrant un processus tumoral cervico-isthmique en hyperT2, rehaussé faiblement après contraste.

2. Patiente N°2 :

Il s'agit de Madame MY, 62 ans, mariée et mère de 6 enfants, femme au foyer, originaire et habitant à Fès, bénéficiaire du RAMED.

La malade présente une HTA sous traitement, elle n'a jamais été opérée.

Concernant ses antécédents gynéco-obstétricaux, elle a eu ses premières règles à l'âge de 15 ans, avec des cycles réguliers à raison de 6 sur 29 jours.

C'est une multipare G6P6 avec 6 enfants vivants accouchés par voie basse.

Elle est ménopausée depuis 15 ans et ne prend pas de traitement hormonal substitutif. Elle a présenté en 2013 un *carcinome épidermoïde du col de l'utérus classé stade IIa* pour lequel elle a bénéficié d'une *radio-chimiothérapie concomitante* au CHU Hassan II, avec une dosimétrie totale de 46Gy, étalée de janvier à mars 2013, à raison de 2Gy en 23 séances, en plus d'un complément de 9Gy sur les paramètres. La patiente a aussi bénéficié d'une *curiethérapie endovaginale*, également au CHU Hassan II de Fès, à raison de 4 séances HDR de 7Gy/f hebdomadaire. L'irradiation a fini en Avril 2013.

Puis en octobre 2019, la patiente a présenté des douleurs pelviennes motivant sa consultation chez son radiothérapeute pour lesquelles elle a réalisé une IRM pelvienne revenant en faveur d'une *tumeur de l'endomètre classé FIGO IVa*. Elle a ensuite été référée dans notre formation pour complément de prise en charge. L'examen général a retrouvé une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 0. L'examen gynécologique a retrouvé une synéchie vaginale avec un nodule de la paroi vaginale latérale droite de 2cm. L'échographie pelvienne a objectivé la présence d'une rétention liquidienne avec des bourgeons au niveau fundique irrégulier non dopplérisé, des ovaires non vus, et un épanchement minime.

L'hystéroscopie diagnostique pour preuve anatomopathologique a été jugée non faisable vu que le col est infranchissable. La biopsie scannoguidée d'un nodule de carcinose péritonéale a été réalisée, l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un aspect histologique d'une localisation péritonéale d'un ***adénocarcinome***.

La patiente a été ensuite adressée en oncologie après la réalisation d'une TDM TAP objectivant une ***tumeur de l'endomètre classée FIGO IVb***, localement avancée, avec ADPs lombo-aortique et pelvienne, une carcinose péritonéale, des métastases hépatiques et pulmonaires.

La patiente est actuellement sous chimiothérapie. Elle a reçu 5 cures de carboplatine paclitaxel. Deux cures sont encore programmées.

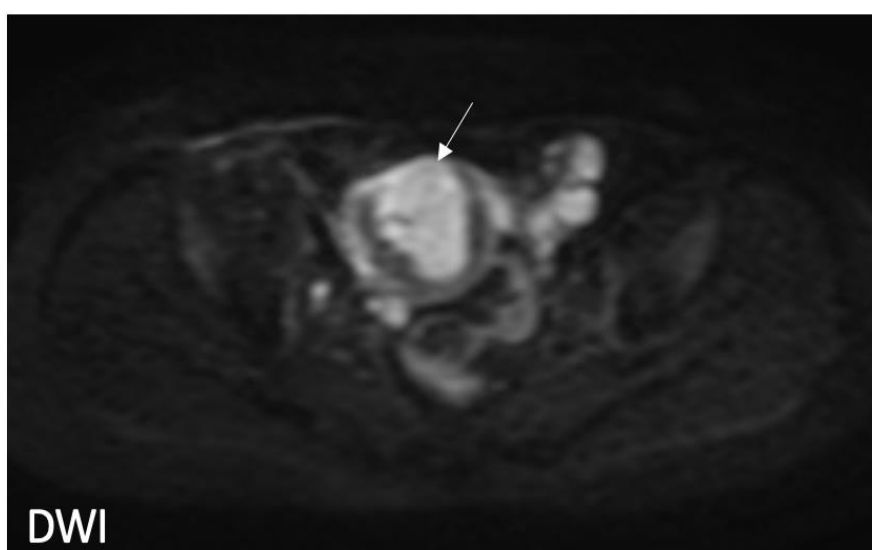
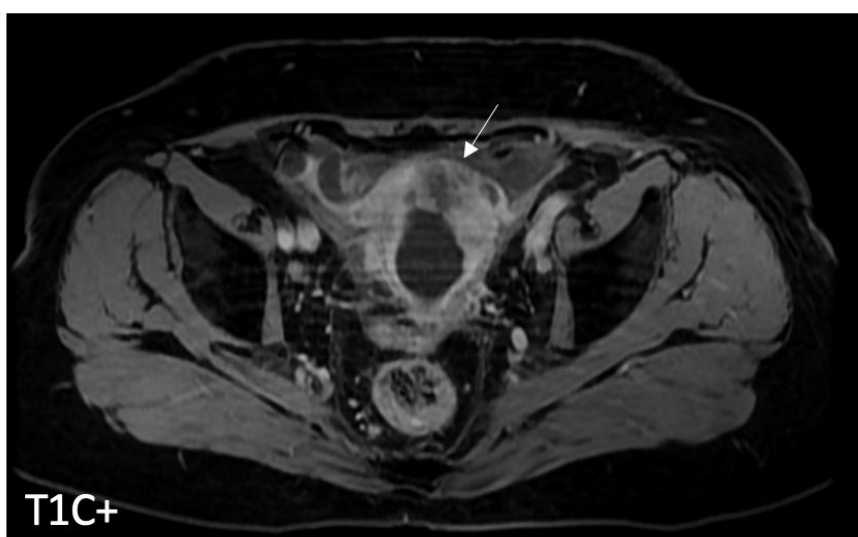
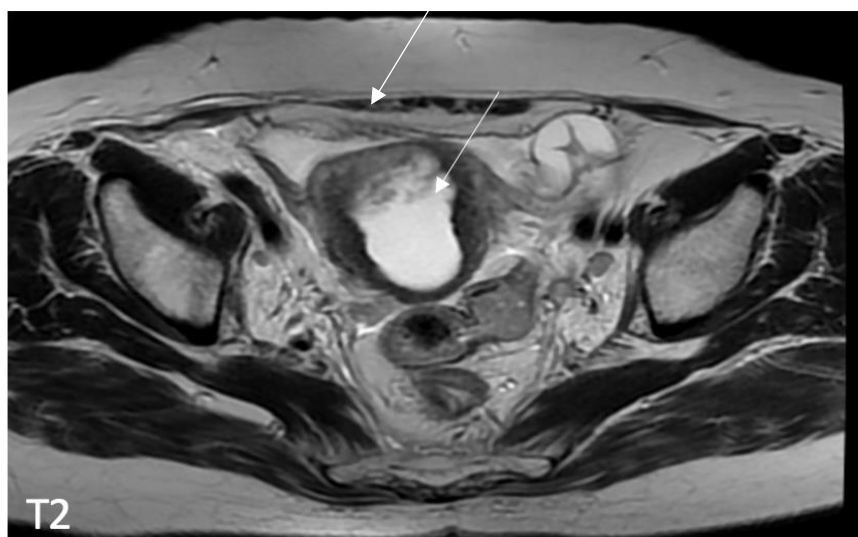


Figure 8. IRM pelvienne montrant une tumeur endométriale envahissant le myomètre arrivant à la séreuse.

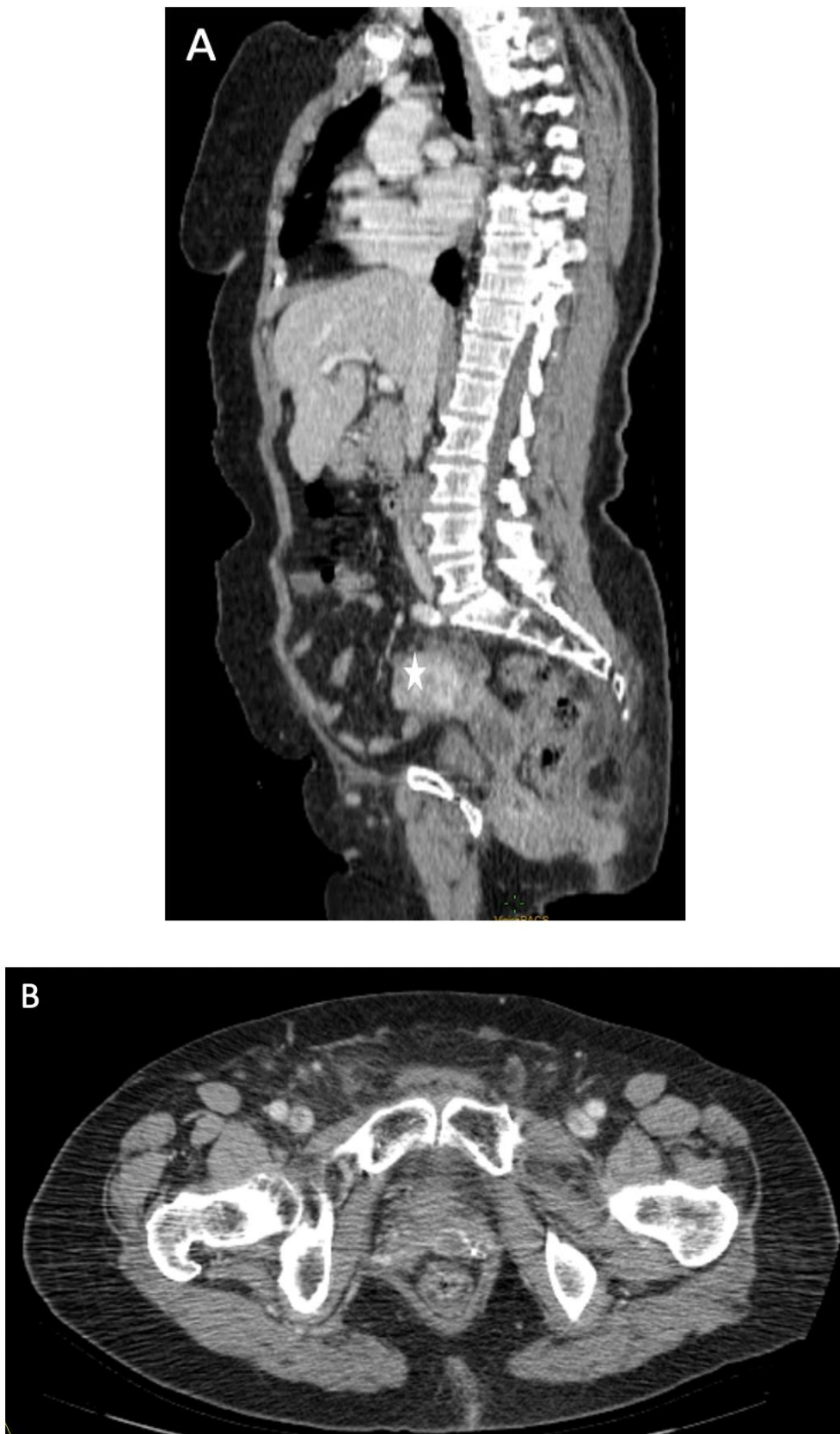


Figure 9. TDM abdomino-pelvienne après contraste en coupe axiale (B) et reconstruction sagittale (A) montrant une tumeur de l'endomètre () localement avancée associée à une lésion cervicale et vaginale.*



Figure 10. TDM abdomino-pelvienne après contraste en coupes axiales montrant la carcinose péritonéale (flèche) et une adénopathie lombo-aortique (tête de flèche).

3. Patiente N°3 :

Il s'agit de Madame AM, 70 ans, mariée et mère de 7 enfants, femme au foyer, originaire et habitant à Fès, bénéficiaire du RAMED.

La malade présente une hypertension artérielle sous traitement, elle n'a jamais été opérée. Concernant ses antécédents gynéco-obstétricaux, elle a eu ses premières règles à l'âge de 11 ans, avec des cycles réguliers à raison de 6 sur 30 jours. C'est une multipare G9P7 avec 7 enfants vivants accouchés par voie basse et 2 fausses couches. Elle est ménopausée depuis 15 ans et ne prend pas de traitement hormonal substitutif. Elle a présenté en 2014 un *carcinome épidermoïde du col de l'utérus classé stade IIB* pour lequel elle a bénéficié d'une *radio-chimiothérapie concomitante* à titre externe, avec une dosimétrie totale de 46Gy, à raison de 2Gy en 23 séances, étalés d'aout à septembre 2014, avec 3 cures de chimiothérapie. La patiente a aussi bénéficié d'une *curiethérapie endovaginale* au CHU Hassan II de Fès, à raison de 4 séances HDR de 7Gy/f hebdomadaire. L'irradiation a fini en Décembre 2014.

Puis en Novembre 2020, la patiente a présenté un épisode de métrorragies post-ménopausiques de faible abondance qu'elle a signalé à son médecin traitant en radiothérapie qui a préconisé la réalisation d'une TDM TAP objectivant un épaissement tumoral suspect de l'endomètre avec une importante hydrométrie en amont d'une sténose du col. Elle a été ensuite référée au service de Gynécologie et Obstétrique I pour complément de prise en charge. L'examen général a retrouvé une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, IMC à 34kg/m², OMS à 0. L'examen gynécologique a retrouvé une synéchie complète du 1/3 supérieur du vagin sans masses ni sensibilité latéro-utérines.

La patiente a ensuite bénéficié des examens paracliniques suivants :

- Une échographie pelvienne objectivant une hydrométrie importante avec image échogène hétérogène intra-cavitaire non dopplérisé de 7x7cm, deux annexes non vues, pas d'épanchement,
- Une TDM TAP objectivant un épaississement tumoral suspect de l'endomètre avec importante hydrométrie en amont d'une sténose du col,
- Une IRM pelvienne objectivant un volumineux processus endo-cavitaire utérin endométrial envahissant la séreuse et la portion proximale latéralisé du côté gauche, envahissant la séreuse et l'annexe homolatéral dans sa portion toute proximale classée stade IIIa de FIGO, une importante hématométrie sur une sténose du col d'aspect fibreux sans récives tumorale à ce niveau, un envahissement du paramètre gauche.

Vu que l'hystérogographie était difficile à réaliser, la patiente a bénéficié d'une laparotomie exploratrice pour *tumeur endométriale classée IIIa*. L'exploration retrouve un épanchement de faible abondance prélevé pour étude cytologique, une masse tumorale bourgeonnante utérine fundique faisant 6x6cm latéralisée à gauche sans effraction de la séreuse avec présence d'adhérences au tube digestif en arrière libérées, annexes sans particularité, pas de nodules de carcinose. Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, curage pelvien bilatéral, biopsies des gouttières, biopsie de l'épiploon ont été réalisées. Le compte rendu anatomo-pathologique est le suivant : l'aspect histologique est celui d'une prolifération tumorale à double *composante épithéliale et sarcomateuse compatible avec un carcino-sarcome avec composante hétérologue rhabdomyo-sarcomateuse* infiltrant les 2/3 de la paroi utérine, Le col et les paramètres sont siège de la même prolifération tumorale sus-décrite. A noter la présence d'emboles vasculaires, les ovaires et trompes sont sans particularités, les gouttières et les épiploons sont sains.

La patiente a été adressée en oncologie pour chimiothérapie, la radiothérapie étant écartée vu que la patiente a déjà été irradiée, ainsi que la chirurgie vu l'obésité de la malade et l'impossibilité de réaliser une chirurgie R0. Elle a reçu 5 cures de carboplatine-paclitaxel.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'un tableau de compression médullaire avec paraplégie, paresthésie et troubles sphinctériens 20 jours avant le décès de la patiente en Septembre 2021, soit *10 mois* après le diagnostic de son cancer radio-induit.

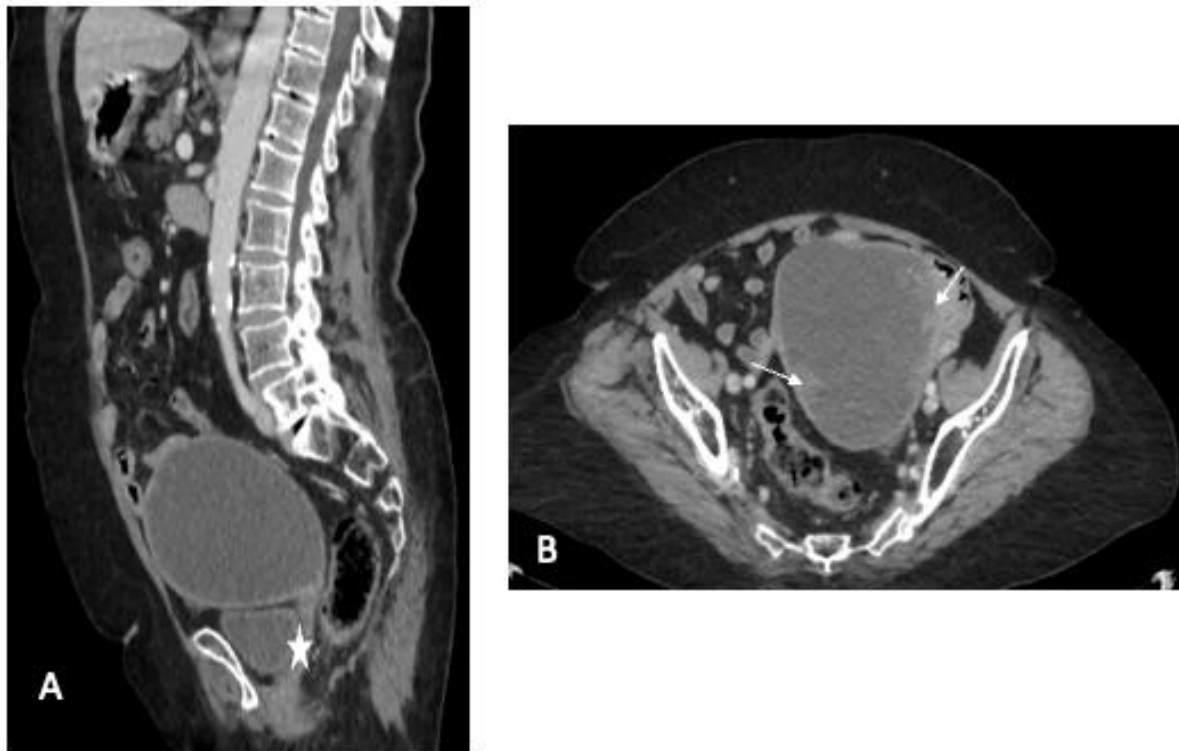


Figure 11. TDM abdomino-pelvienne après contraste en reconstruction sagittale (A) et axiale (B) objectivant un épaissement tumoral de l'endomètre (flèches) avec importante hydrométrie en amont d'une sténose fibreuse du col utérin (étoile).

4. Patiente N°4 :

Il s'agit de Madame ND, 60 ans, divorcée et mère de 3 enfants, femme au foyer, originaire et habitant à Fès, bénéficiaire du RAMED.

La malade présente un diabète sous insuline depuis 20 ans. Elle rapporte que trois de ses cousines au premier degré ont un cancer du sein. Elle a été opérée pour une DUPC droite en 2019 en rapport avec une compression intrinsèque de l'uretère pelvien par une ADP nécrosée de l'artère iliaque interne homolatérale pour laquelle elle a bénéficié d'une montée de sonde JJ puis d'une néphrostomie.

Concernant ses antécédents gynéco-obstétricaux, elle a eu ses premières règles à l'âge de 14 ans, avec des cycles réguliers à raison de 6 sur 28 jours. C'est une multipare G6P3 avec 3 enfants vivants accouchés par voie basse et 3 fausses couches. Elle est ménopausée depuis 10 ans et ne prend pas de traitement hormonal substitutif. Elle a présenté en 2017 un *carcinome épidermoïde du col de l'utérus classé stade IIIC1* pour lequel elle a bénéficié d'une *radio-chimiothérapie concomitante* au CHU Hassan II, avec une dosimétrie totale de 46Gy, étalée de Mai à Aout 2017, avec 4 cures de chimiothérapie. La patiente a aussi bénéficié d'une *curiethérapie endovaginale* au CHU Hassan II de Fès, à raison de 4 séances HDR de 6.5Gy/f hebdomadaire. L'irradiation a fini en Aout 2017.

Puis en mai 2020, la patiente a présenté des douleurs latéro-pelviennes droites pour lesquelles elle a consulté après 5 mois à titre externe et a réalisé une TDM TAP ayant objectivé une lésion tumorale latéro-utérine d'origine ovarienne probable, localement avancée, infiltrant la graisse avec épaissement des feuillets péritonéaux pelviens et des lésions osseuses du corps vertébral de D8, et une IRM pelvienne faisant évoquer une tumeur ovarienne avec extension urétérale et vasculaire, avec une urétéro-hydronéphrose droite. La patiente a été référée au service de Gynécologie et Obstétrique I pour complément de prise en charge. L'examen général a retrouvé une patiente

consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, IMC à 23.1, OMS à 1. L'examen gynécologique retrouve des synéchies infranchissables au niveau du 1/3 moyen du vagin avec palpation d'une masse latéro-utérine droite.

L'échographie pelvienne a retrouvé une masse latéro-utérine hétérogène solido-kystique de 57x52mm accolée à l'utérus d'origine difficile à apprécier.

Une TDM pelvienne a objectivé des foyers de néphrites gauches avec infiltration péri-rénale et péri-urétérale droite, une progression de la lésion tumorale ovarienne droite localement avancée, une DUPC à droite.

La patiente a bénéficié d'une laparotomie pour une masse ovarienne droite augmentant de volume. L'exploration retrouve un épanchement péritonéal séreux aspiré et adressé pour étude cytologique, une masse latéro-utérine droite, solido-kystique, majoritairement tissulaire très vascularisé présentant de multiples adhérences solides avec le colo-sigmoïde. Vu qu'elle est inextirpable, une biopsie de la masse a été réalisée.

Le compte rendu anatomo-pathologique est revenu en faveur d'un ***carcinome épidermoïde moyennement différencié mature et infiltrant de l'ovaire droit.***

La patiente a été adressée en oncologie pour chimiothérapie. Elle a reçu 4 cures de carboplatine/paclitaxel/bevacizumab. La patiente a ensuite présenté une fistule antéro-cutanée entre le sigmoïde et la paroi abdominale pour laquelle elle a bénéficié d'une transversotomie de dérivation, compliquée d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit mise sous anticoagulant. A l'heure actuelle, est à son 14^{ème} jour post-opératoire. Son médecin oncologue traitant n'a pas encore décidé de la date de reprise de ses séances de chimiothérapie.

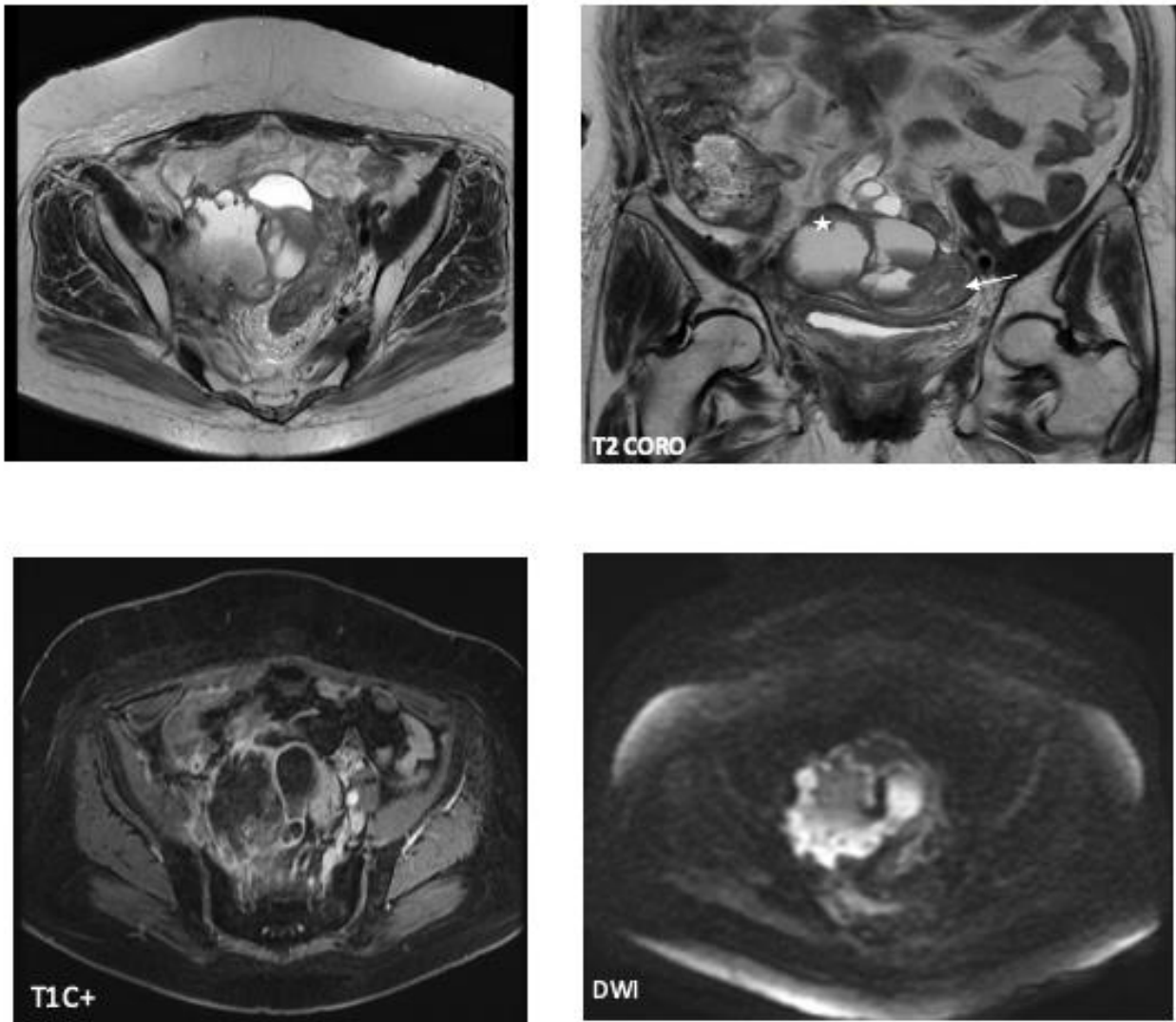


Figure 12. Masse latéro-utérine ovarienne droite solido-kystique (étoile) localement avancée refoulant l'utérus (flèche) avec rehaussement faible de la portion solide qui est en hyper-signal diffusion.



Figure 13. TDM abdomino-pelvienne après contraste en coupe axiale (B) et reconstruction sagittale (A) montrant une tumeur ovarienne solido-kystique () droite localement avancée refoulant l'utérus avec rehaussement de la portion solide.*

5. Patiente N°5 :

Il s'agit de Madame FJ, 60 ans, célibataire, sans enfants, femme au foyer, originaire et habitant à Khénifra, bénéficiaire du RAMED.

La malade ne présente pas d'antécédents médicaux. Elle a été opérée en 2012 pour une colostomie de décharge pour une fistule recto-vaginale.

Concernant ses antécédents gynéco-obstétricaux, elle a eu ses premières règles à l'âge de 14 ans, avec des cycles réguliers à raison de 5 sur 30 jours. C'est une nullipare G0P0. Elle est ménopausée depuis 7 ans et ne prend pas de traitement hormonal substitutif. Elle a présenté en 2017 un *carcinome épidermoïde du col de l'utérus classé stade IIIB* pour lequel elle a bénéficié d'une *radio-chimiothérapie concomitante* au CHU Hassan II, avec une dosimétrie totale de 46Gy axée sur le pelvis, 8Gy sur les paramètres et boost de 12Gy sur les adénopathies, étalée d'aout à septembre 2014, avec 3 cures de chimiothérapie. La patiente a aussi bénéficié d'une *curiethérapie endovaginale* au CHU Hassan II de Fès, à raison de 4 séances HDR de 7Gy/f hebdomadaire. L'irradiation a fini en Novembre 2018.

Puis en Janvier 2021, la patiente a réalisé une **TDM TAP de contrôle** objectivant l'apparition d'un épaissement endométrial irrégulier tumoral envahissant la séreuse utérine par endroits, réalisant une masse endo-utérine mesurant 40x45mm, associé à une infiltration des paramètres proximaux. Ces données ont été soutenues par une IRM pelvienne qui a également montré un épaissement endométrial mesuré à 22mm d'épaisseur, irrégulier et circonférentiel, suspect, sans signes d'envahissement locorégional. La patiente a ensuite été référée de l'oncologie au service de Gynécologie et obstétrique I pour complément de prise en charge. L'examen général a retrouvé une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 0.

L'examen gynécologique retrouve des synéchies vaginales infranchissables avec présence d'un trajet fistuleux au niveau de la paroi latérale droite du vagin.

La patiente a bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.

Le compte rendu anatomo-pathologique est revenu en faveur d'un *adénocarcinome endométrioïde de grade III* de l'OMS infiltrant plus de 50% de la paroi utérine et infiltrant l'ovaire droit avec présence d'embolies vasculaires, la collerette vaginale, les paramètres, les paracervix et les trompes, sont indemnes de toute prolifération tumorale. La tumeur est classée pT3aN0Mx stade IIIa.

La patiente a été adressée en oncologie pour chimiothérapie. L'évolution a été marquée par l'apparition de métastases péritonéales, hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires. La patiente est décédée en Septembre 2021, soit **9 mois** après le diagnostic de son cancer radio-induit, elle n'avait pas encore reçu sa première cure de chimiothérapie.

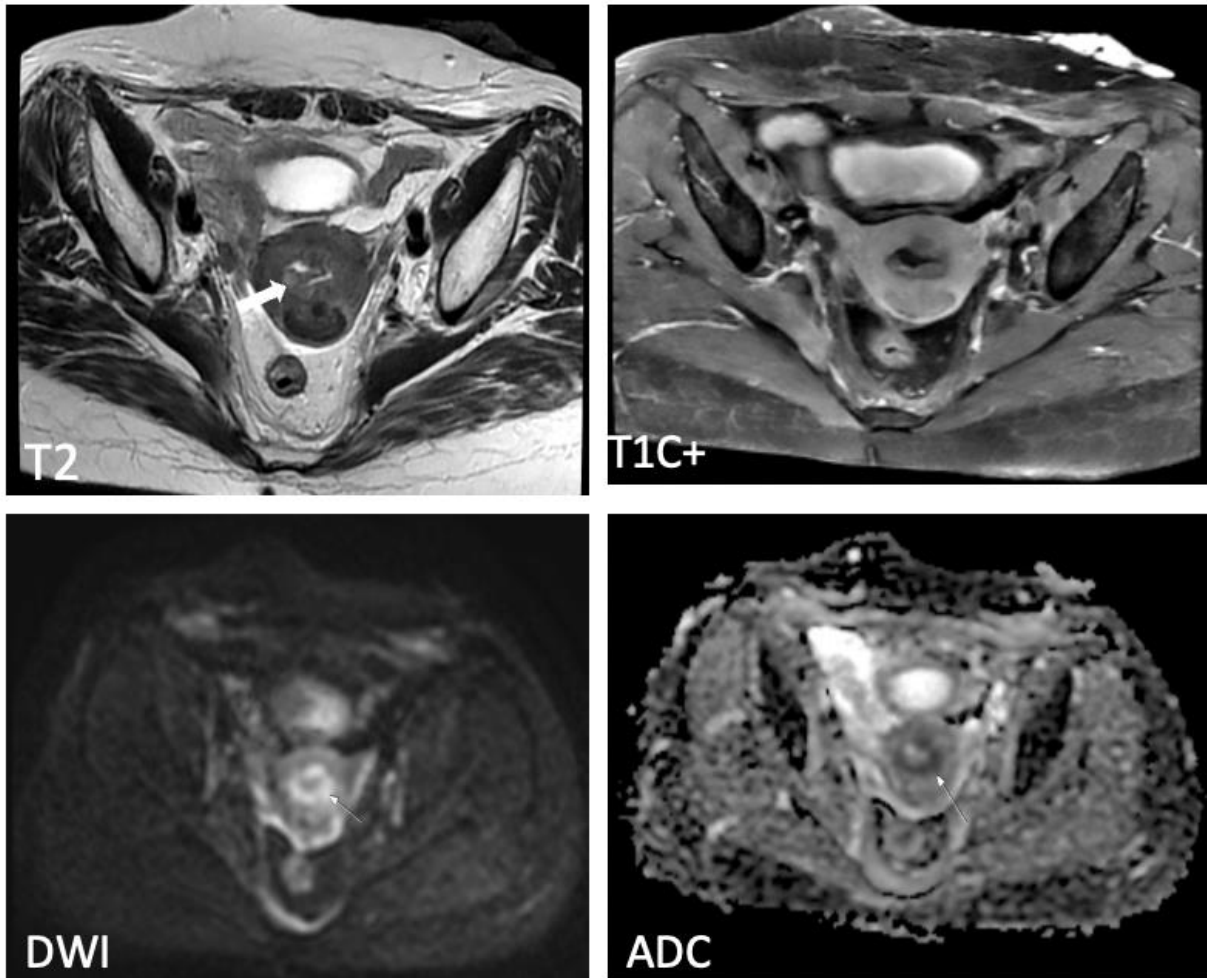


Figure 14. IRM pelvienne montrant une tumeur endométriale (flèche) envahissant < 50% du myomètre.



Figure 15. TDM abdomino-pelvienne en coupe axiale (B) et en reconstruction sagittale (A) réalisée 7 mois après l'IRM montrant une tumeur de l'endomètre () envahissant <50% du myomètre atteignant la séreuse (flèche).*

B. Tableaux comparatifs :

	Patiente N°1	Patiente N°2	Patiente N°3	Patiente N°4	Patiente N°5
Âge	64	62	70	60	60
Situation familiale	Mariée	Mariée	Mariée	Divorcée	Célibataire
Origine	Sefrou	Fès	Fès	Fès	Khenifra
Couverture sociale	RAMED	RAMED	RAMED	RAMED	RAMED
Antécédents familiaux	RAS	RAS	RAS	Trois cousines ayant un cancer du sein	RAS
Antécédents personnels	RAS	HTA sous traitement	HTA sous traitement	Diabète sous insuline	Opérée pour fistule recto-vaginale

Tableau 2. Paramètres généraux de notre série.

ANTÉCÉDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRICAUX						
Patiente N°1	Âge aux premières règles	Régularité et durée du cycle	Gestité et parité	Prise de CO	Ménopause et prise de THS	
	15	Régulier 6/29 jours	G6P6 (6EV/AVB)	En inter-génésique	57 ans (il y a 7 ans) Non	
	Carcinome épidermoïde du col de l'utérus stade IIb					
	Radio-chimiothérapie concomitante	Formation	CHU Hassan II			
		Chimiothérapie	3 cures			
		Dosimétrie	55 Gy			
Fractionnement		- Pelvis : 46Gy en 23 séances de 2Gy - Paramètres : 9Gy en 3 séances de 3Gy				
	Durée totale	Mai à Juillet 2015				

Patiente N°2	<i>Âge aux premières règles</i>	<i>Régularité et durée du cycle</i>	<i>Gestité et parité</i>	<i>Prise de CO</i>	<i>Ménopause et prise de THS</i>
	15	Régulier 7/30 jours	G6P6 (6EV/AVB)	Non	47 ans (il y a 15 ans) Non
	Carcinome épidermoïde du col de l'utérus stade IVb				
	Radio-chimiothérapie concomitante	<i>Formation</i>	CHU Hassan II	Curiethérapie endovaginale	CHU Hassan II
		<i>Chimiothérapie</i>	5 cures		
		<i>Dosimétrie</i>	55 Gy		28
<i>Fractionnement</i>		- Pelvis : 46Gy en 23 séances de 2Gy - Paramètres : 9Gy en 3 séances de 3Gy	4 séances HDR de 7Gy/f hebdomadaire		
<i>Durée totale</i>	Janvier à Mars 2013	Mars à Avril 2013			
Patiente N°3	<i>Âge aux premières règles</i>	<i>Régularité et durée du cycle</i>	<i>Gestité et parité</i>	<i>Prise de CO</i>	<i>Ménopause et prise de THS</i>
	11	Régulier 6/29 jours	G9P7 (7EV/AVB + 2FC)	Non	55 ans (il y a 15 ans) Non
	Carcinome épidermoïde du col de l'utérus stade IIb				
	Radio-chimiothérapie concomitante	<i>Formation</i>	A titre externe	Curiethérapie endovaginale	CHU Hassan II
		<i>Chimiothérapie</i>	3 cures		
		<i>Dosimétrie</i>	46 Gy		26
<i>Fractionnement</i>		23 séances de 2Gy	4 séances HDR de 6.5Gy/f hebdomadaire		
<i>Durée totale</i>	D'Aout à Septembre 2014	De Novembre à Décembre 2013			

Patiente N°4	Âge aux premières règles	Régularité et durée du cycle	Gestité et parité	Prise de CO	Ménopause et prise de THS
	14	Régulier 7/30 jours	G6P3 (3EV/AVB + 3FC)	En inter-géné-sique	50 ans (il y a 10 ans) Non
	Carcinome épidermoïde du col de l'utérus stade IIIc1				
	Radio-chimiothérapie concomitante	Formation	CHU Hassan II	Curiethérapie endovaginale	CHU Hassan II
		Chimiothérapie	4 cures		
		Dosimétrie	46 Gy		26
		Fractionnement	23 séances de 2Gy		4 séances HDR de 6.5Gy/f hebdomadaire
Durée totale		De Mai à Aout 2017	De Aout à Septembre 2017		
Patiente N°5	Âge aux premières règles	Régularité et durée du cycle	Gestité et parité	Prise de CO	Ménopause et prise de THS
	13	Régulier 5/28 jours	G0PO	Non	53 ans (il y a 7 ans) Non
	Carcinome épidermoïde du col de l'utérus stade IIIb				
	Radio-chimiothérapie concomitante	Formation	CHU Hassan II	Curiethérapie endovaginale	CHU Hassan II
		Chimiothérapie	6 cures		
		Dosimétrie	66 Gy		26
		Fractionnement	- Pelvis : 46Gy en 23 séances de 2Gy - Paramètres : 8Gy en 4 séances de 2Gy - Adénopathies : 12Gy		4 séances HDR de 6.5Gy/f hebdomadaire
Durée totale		De Septembre à Novembre 2018	De Novembre à Décembre 2018		

Tableau 3. Antécédents gynéco-obstétricaux des patientes de notre série et traitement du premier cancer gynécologique.

EXAMEN CLINIQUE		
	<i>Général</i>	<i>Gynécologique</i>
<i>Patiente N°1</i>	Patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 0, IMC à 33kg/m ²	Synéchie du 1/3 supérieur du vagin, pas de masses ni de sensibilité latéro-utérines
<i>Patiente N°2</i>	Patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 0, IMC à 29kg/m ²	Synéchie vaginale avec nodule de la paroi vaginale latérale droite de 2cm
<i>Patiente N°3</i>	Patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 1, IMC à 34kg/m ²	Synéchie du 1/3 supérieur du vagin sans masse ni sensibilité latéro-utérine
<i>Patiente N°4</i>	Patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 1, IMC à 23.1kg/m ²	Synéchies infranchissables au niveau du 1/3 moyen du vagin, avec palpation d'une masse latéro-utérine droite.
<i>Patiente N°5</i>	Patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, OMS à 1, IMC à 23.1 kg/m ²	Synéchies vaginales infranchissables avec présence d'un trajet fistuleux au niveau de la paroi latérale droite du vagin.

Tableau 4. Examen clinique des patientes de notre étude.

IMAGERIE			
	<i>Échographie pelvienne</i>	<i>TDM thoraco-abdomino-pelvienne</i>	<i>IRM pelvienne</i>
<i>Patiente N°1</i>	Utérus antéversé de contours réguliers avec présence d'une image échogène de 3cm		Processus tumoral corporel, épaissement de l'endomètre étendu envahissant l'endocol avec envahissement myométrial de 50%, infiltration de la graisse paramétriale post-radique, pas d'adénopathies pelvienne
<i>Patiente N°2</i>	Rétention liquidienne avec des bourgeons au niveau fundique irrégulier non doplérisé, ovaires non vus, épanchement minime	Tumeur de l'endomètre localement avancée, avec adénopathies lombo-aortique et pelvienne, carcinose péritonéale, métastases hépatiques et pulmonaires, classée FIGO IVb	Tumeur de l'endomètre classé FIGO IVa
<i>Patiente N°3</i>	Hydrométrie importante avec image échogène hétérogène intra-cavitaire non doplérisé de 7x7cm, deux annexes non vues, pas d'épanchement	Épaississement tumoral suspect de l'endomètre avec importante hydrométrie en amont d'une sténose du col	Volumineux processus endo-cavitaire utérin endométrial envahissant la séreuse et la portion proximale latéralisé du côté gauche, envahissant la séreuse et l'annexe homolatéral dans sa portion toute proximale classée stade IIIa de FIGO, importante hématométrie sur une sténose du col d'aspect fibreux sans récives tumorale à ce niveau, envahissement du paramètre gauche

Patiente N°4	Hydronéphrose droite, masse latéro-utérine hétérogène solido-kystique de 57x52mm accolée à l'utérus d'origine difficile à apprécier	Lésion tumorale latéro-utérine d'origine ovarienne probable, localement avancée, infiltration de la graisse avec épaissement des feuillets péritonéaux pelviens, lésions osseuses du CV de D8	Aspect IRM faisant évoquer une tumeur ovarienne avec extension urétérale et vasculaire, à noter une importante urétéro-hydronéphrose droite
Patiente N°5		Épaississement endométrial irrégulier tumoral envahissant la séreuse utérine par endroits, réalisant une masse endo-utérine mesurant 40x45mm, associé à une infiltration des paramètres proximaux	Épaississement endométrial mesuré à 22mm d'épaisseur, irrégulier et circonférentiel, suspect, sans signes d'envahissement locorégional

Tableau 5. Résultats de l'imagerie des patientes de notre étude.

	ANATOMOPATHOLOGIE	PRISE EN CHARGE
Patiente N°1	Hystéroskopie diagnostique avec biopsies : <i>carcinome épidermoïde de l'endomètre avec différenciation sarcomateuse.</i>	Hystérectomie totale, annexectomie bilatérale Chimiothérapie adjuvante.
Patiente N°2	Biopsie scannoguidée d'un nodule de carcinose péritonéale : <i>adénocarcinome.</i>	Chimiothérapie
Patiente N°3	Laparotomie exploratrice : <i>carcinosarcome de l'endomètre avec une composante hétérologue rhabdomyo-sarcomateuse.</i>	Hystérectomie totale, annexectomie bilatérale Chimiothérapie adjuvante.
Patiente N°4	Laparotomie exploratrice : <i>carcinome épidermoïde de l'ovaire droit.</i>	Chimiothérapie
Patiente N°5	Laparotomie exploratrice : <i>adénocarcinome endométrioïde de grade III de l'OMS.</i>	Hystérectomie totale, annexectomie bilatérale Chimiothérapie adjuvante.

Tableau 6. Anatomopathologie et prise en charge des patientes de notre série.

RÉSULTATS

I. ÉPIDEMIOLOGIE :

A. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits :

- 1738 patientes présentant un cas de cancer gynécologique ont été accueillies au sein du service de Gynécologie–Obstétrique I du CHU Hasan II durant la période de notre étude.
- Seules 5 de ces patientes ont réuni les critères d'inclusion préétablis.
- 0.28% est donc la prévalence estimée de ces cancers dans notre série.

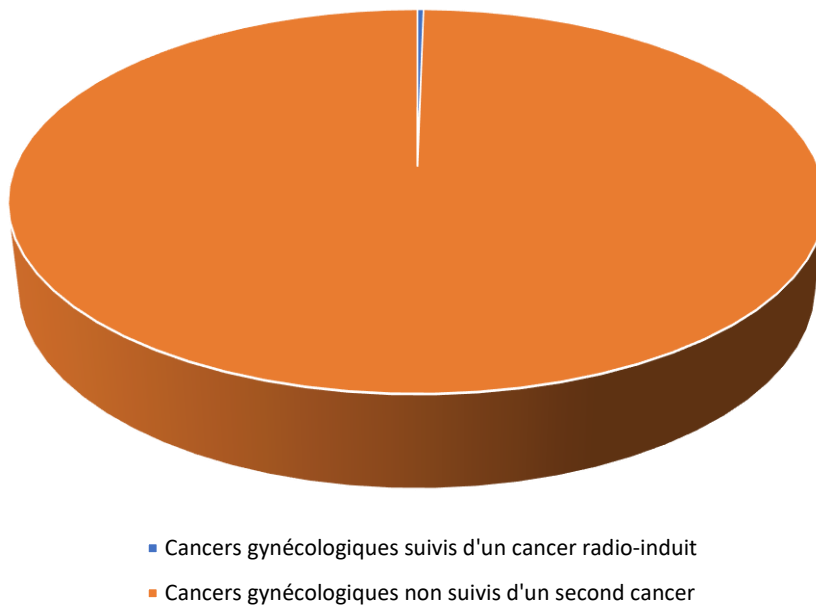


Figure 16. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits dans notre étude.

B. Répartition annuelle des cancers gynécologiques :

1. Concernant le second cancer radio-induit :

- 2014 – 2017 : aucun des dossiers de cancers gynécologiques étudiés ne répondait aux critères d'inclusion de l'étude.
- 2018 : premier cas de cancer gynécologique radio-induit.
- 2019 : second cas de cancer gynécologique radio-induit.
- 2020 : deux cas de cancers gynécologiques radio-induits.
- 2021 : cinquième cas de cancer gynécologique radio-induit.

2. Concernant le premier cancer gynécologique traité par radiothérapie :

- 2013 : un cas de cancer gynécologique traité par radiothérapie.
- 2014 : un cas de cancer gynécologique traité par radiothérapie.
- 2015 : un cas de cancer gynécologique traité par radiothérapie.
- 2017 : deux cas de cancer gynécologique traité par radiothérapie.

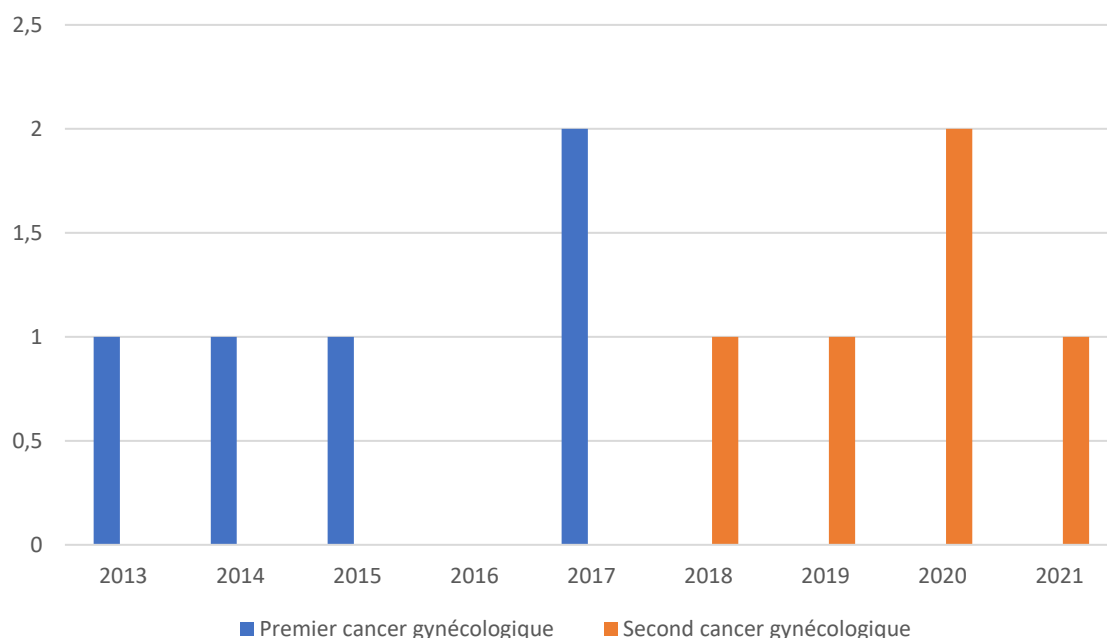


Figure 17. Recrutement annuel des patientes de notre étude.

C. Âge :

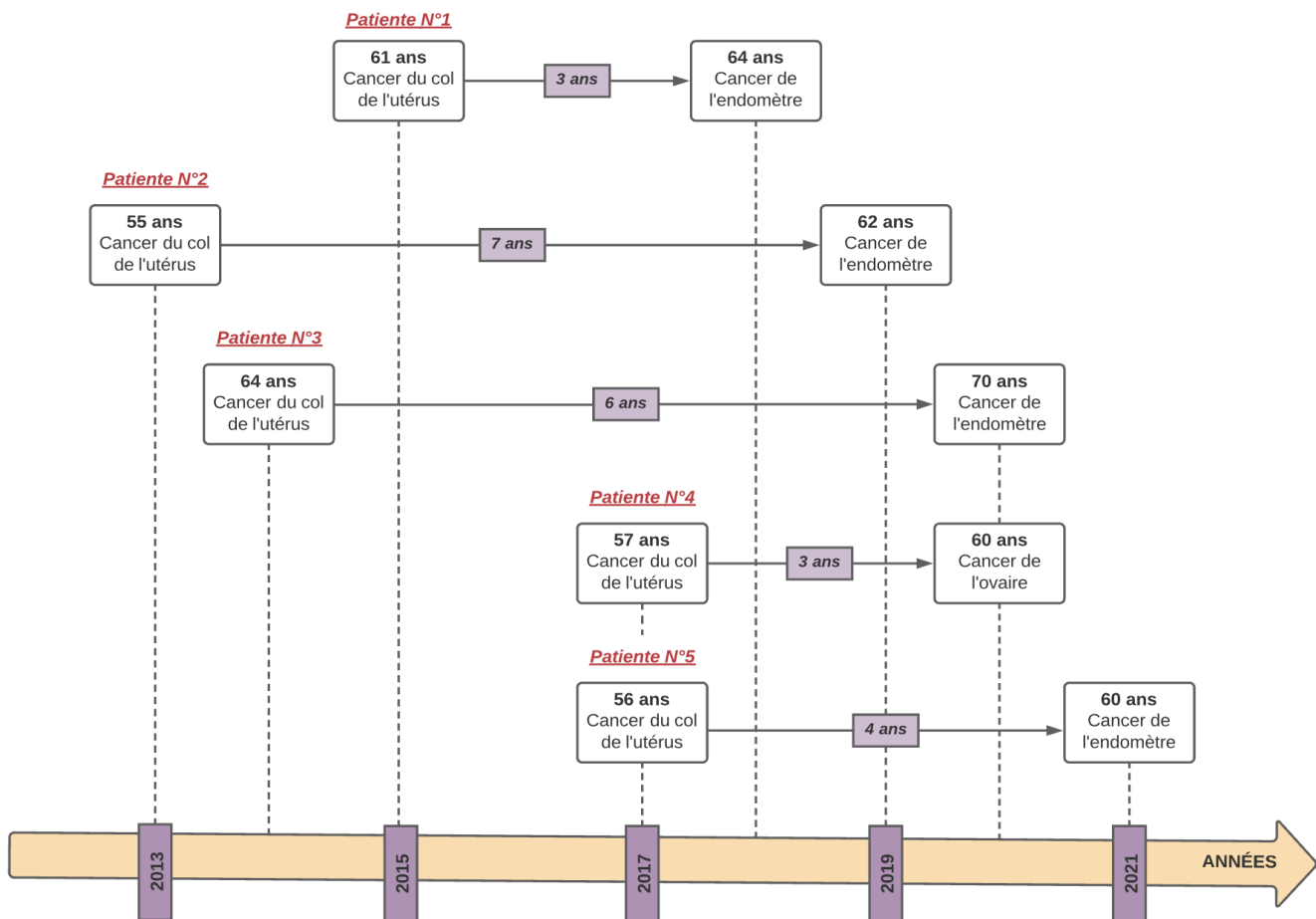


Figure 18. Âges de survenue des cancers chez les patientes de notre étude.

- 58.6 ans est la moyenne d'âge de survenue du premier cancer traité par radiothérapie avec des extrêmes allant de 55 à 64 ans.
- 63.2 ans est la moyenne d'âge de survenue du cancer post-radiothérapie avec des extrêmes allant de 60 à 70 ans.
- 4.6 ans est la moyenne de délai entre les deux cancers avec des extrêmes allant de 3 à 7 ans.

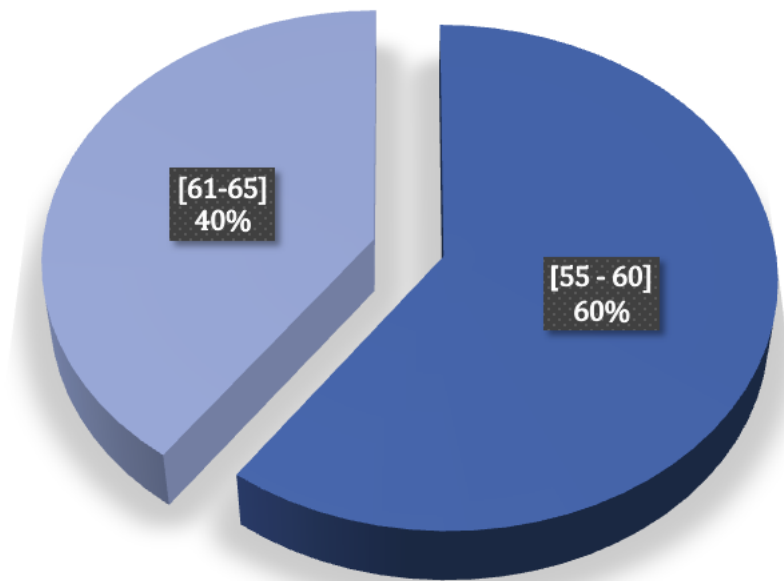


Figure 19. Répartition selon l'âge de survenue du premier cancer.

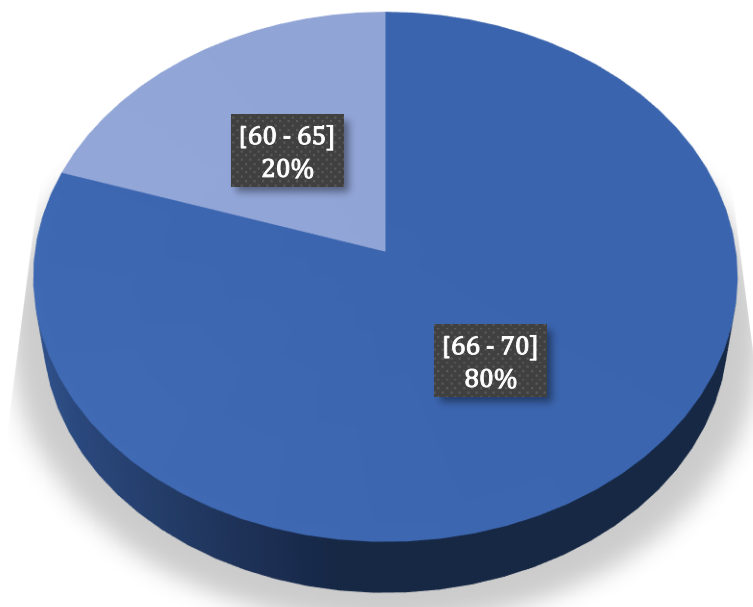


Figure 20. Répartition selon l'âge de survenue du second cancer.

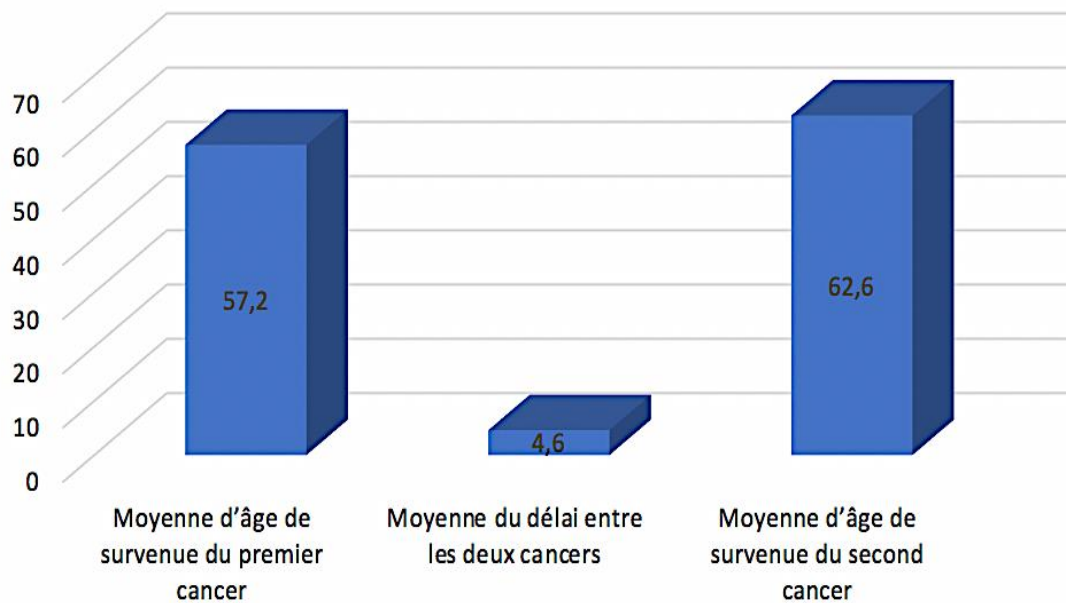


Figure 21. Moyenne d'âge de survenue des deux cancers et moyenne des délais espaçant la survenue de ces deux cancers.

D. Situation familiale :

- 3 des patientes de l'étude étaient mariées lors de la consultation.
- 1 patiente était divorcée au moment de la consultation.
- 1 patiente était célibataire au moment de la consultation.

E. Durée d'hospitalisation :

- La moyenne de la durée d'hospitalisation des patientes de notre série est de 4.5 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 15 jours.

II. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :

A. Antécédents médicaux et chirurgicaux :

- 2 patientes présentaient une HTA sous traitement.
- 1 patiente présentait un diabète de type II traité par antidiabétiques oraux puis par insuline.
- 1 patiente a été opérée pour fistule recto-vaginale en 2012.

B. Antécédents gynéco-obstétricaux :

1. Profil gynéco-obstétrical :

- 13.6 ans est l'âge moyen aux premières règles avec des extrêmes allant de 55 à 64 ans.
- 6.2/29.2 jours est la moyenne des cycles de nos patientes qui étaient réguliers avec des extrêmes allant de 5/28 jours à 7/30 jours.
- 5.4 est la moyenne de gestité avec des extrêmes entre 0 et 9.
- 4.4 est la moyenne de parité avec des extrêmes entre 0 et 3.
- Tous les enfants ont été accouchés par voie basse.
- 1 est la moyenne de fausses-couches avec des extrêmes entre 0 et 3.
- 2 de nos patientes ont un antécédent de prise de contraception orale en inter-génésique.
- 5 patientes sont ménopausées avec une moyenne d'âge à la ménopause de 52.4 ans avec des extrêmes allant de 47 à 57 ans.
- Aucune de nos patientes n'a d'antécédent de prise de traitement hormonal substitutif.

2. Histoire du premier cancer :

- 5 patientes de notre série ont été diagnostiquées porteuses d'un carcinome épidermoïde du col de l'utérus de différents stades.

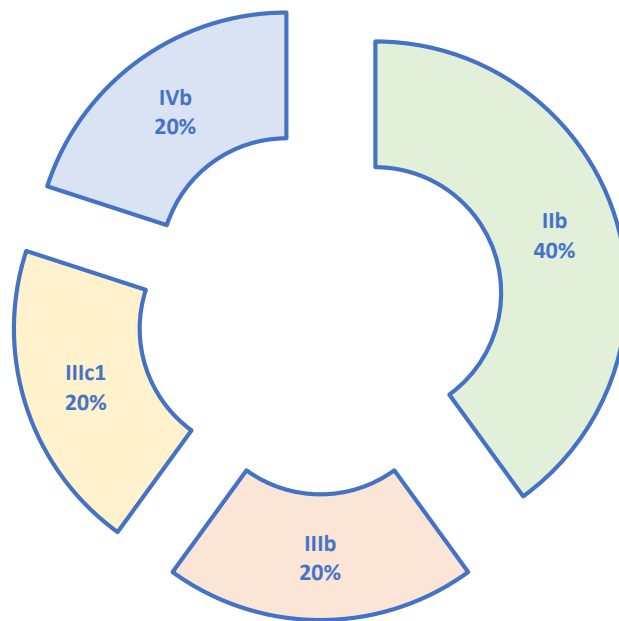


Figure 22. Répartition selon le stade du carcinome épidermoïde du col de l'utérus.

- Aucune patiente n'a bénéficié de traitement chirurgical.
- Aucune patiente n'a bénéficié d'une chimiothérapie seule.
- 1 seule patiente a bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante dite RCC seule.
- 4 patientes ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante RCC associée à une curiethérapie endovaginale.

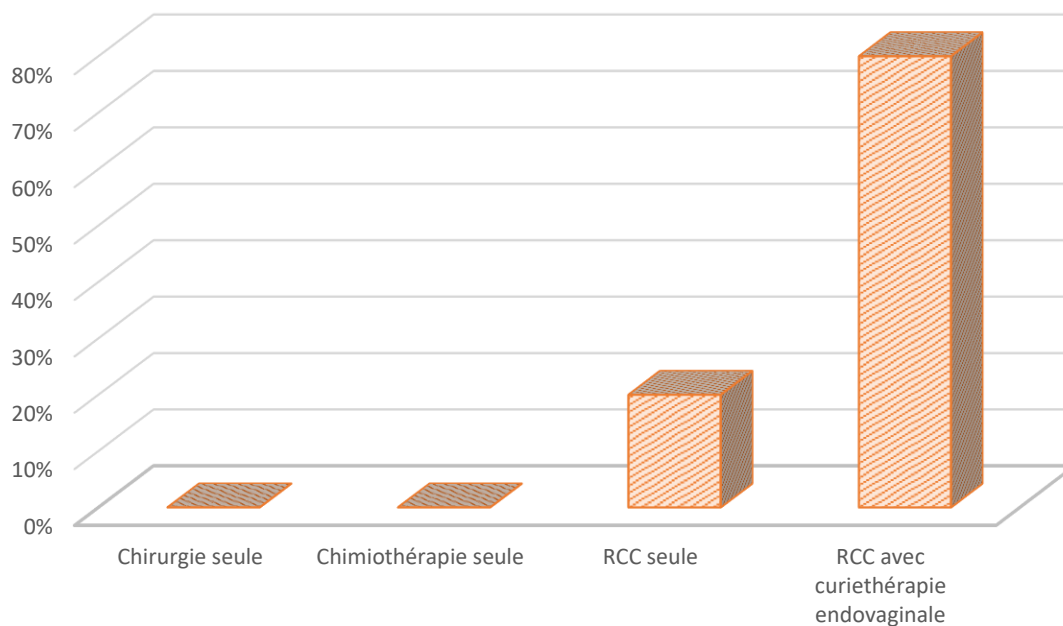


Figure 23. Répartition des patientes selon le traitement reçu.

- Concernant la radio-chimiothérapie concomitante :
 - Lieu d'administration du traitement : 4 patientes de notre série ont reçu leur RCC au niveau des services d'oncologie et de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès, 1 patiente a reçu la RCC à titre externe dans une clinique privée ; expliquant un accès plus difficile et un manque de traçabilité quant aux paramètres du traitement.
 - Cures de chimiothérapie : 4.2 cures est la moyenne de cures de chimiothérapie reçue par nos patientes avec des extrêmes allant de 3 à 6.
 - Dosimétrie : 53.6 est la moyenne de dosimétrie reçue par nos patientes avec des extrêmes allant de 46Gy à 66Gy.

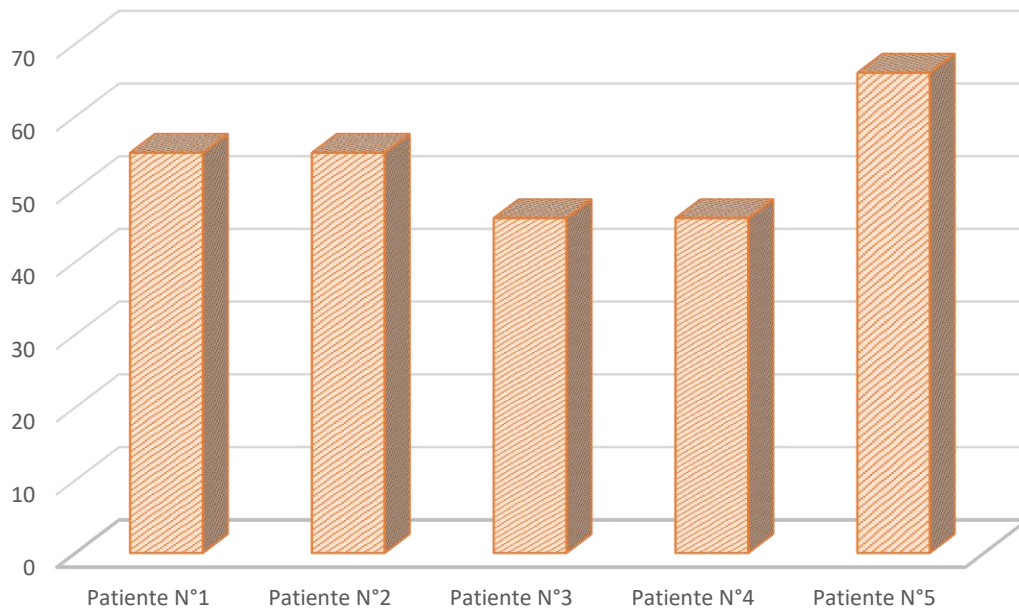


Figure 24. Répartition des patientes selon la dosimétrie de la radiothérapie.

- ***Fractionnement :***

- 2 patientes n'ont reçu que 46 Gy fractionnés en 23 séances de 2 Gy chacune.
- 3 patientes ont reçu un complément de paramètres fractionné en 3 séances de 3 Gy pour les deux premiers, et 4 séances de 2 Gy pour la patientes N°5.
- 1 patiente a bénéficié d'un complément de 12 Gy axé sur les adénopathies.

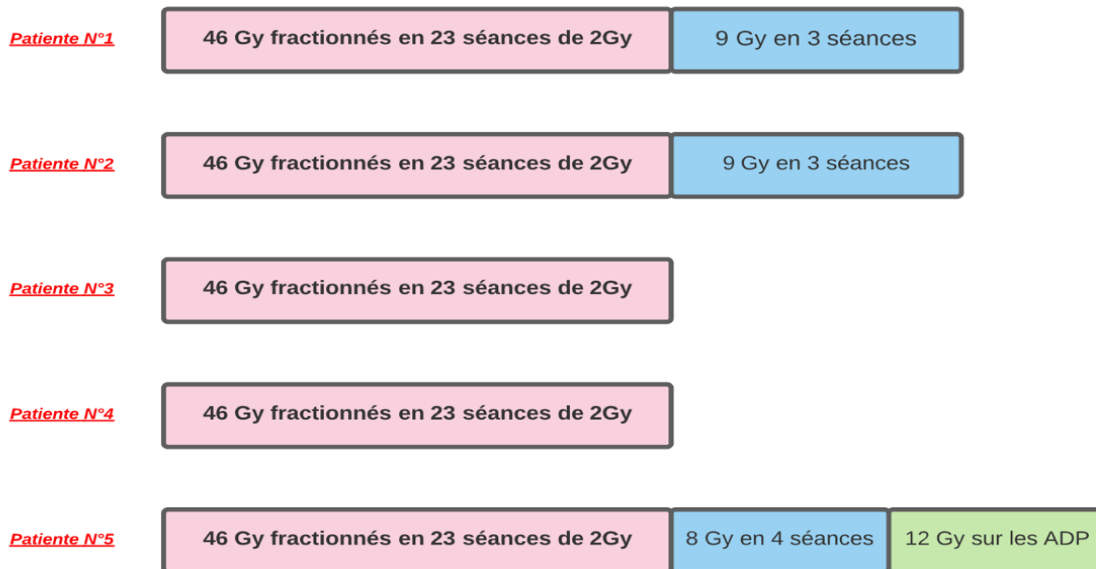


Figure 25. Répartition des patientes selon le protocole de fractionnement.

- Durée : 3 mois est la durée moyenne de radiothérapie avec des extrêmes allant de 2 à 4 mois.

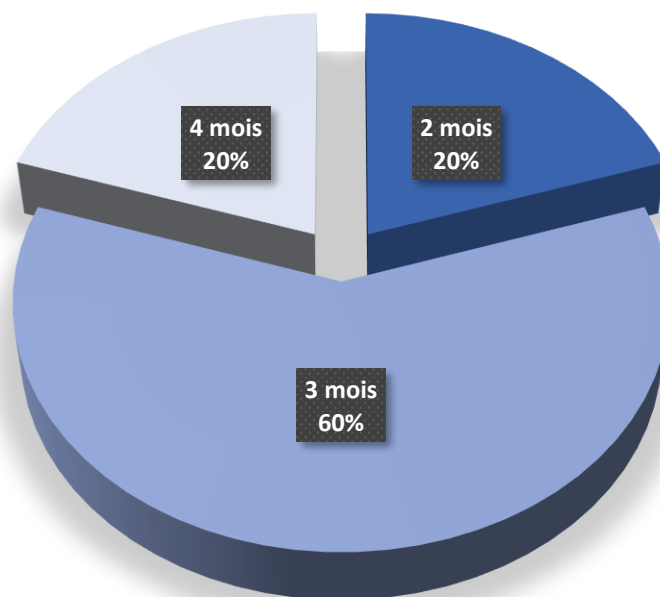


Figure 26. Répartition des patientes selon la durée de la radiothérapie externe.

- Concernant la curiethérapie endovaginale :
 - Lieu d'administration du traitement : 4 patientes de notre série ont bénéficié d'une curiethérapie endovaginale au niveau du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.
 - Dosimétrie : 26.5Gy est la moyenne de dosimétrie reçue par nos patientes avec des extrêmes allant de 26 à 28Gy.

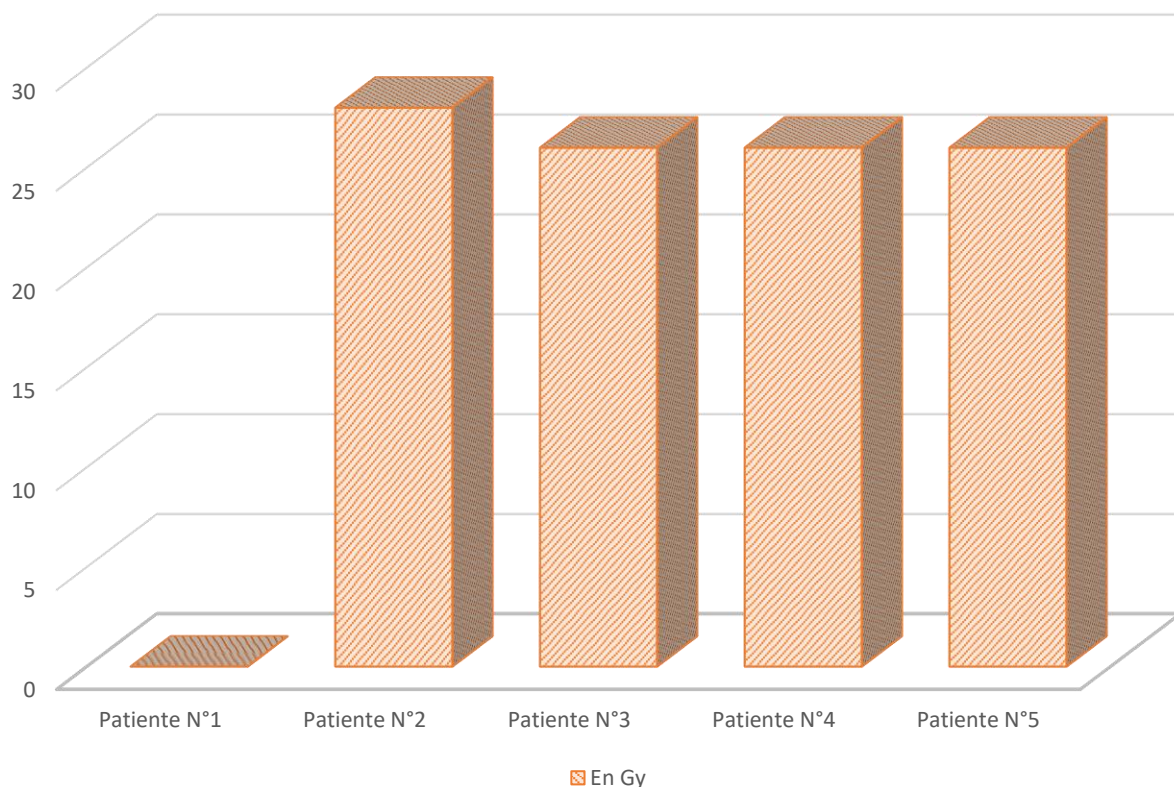


Figure 27. Répartition des patientes selon la dosimétrie de la curiethérapie endovaginale.

- Fractionnement : toutes les patientes ont bénéficié de 4 séances HDR de 6.5Gy/f hebdomadaire sauf la patiente N°2 qui a bénéficié de 4 séances HDR de 7Gy/f hebdomadaire.
- Durée : 2 mois est la durée des cures des 4 patientes.

- Concernant l'évolution, une seule patiente a présenté des complications post-thérapeutiques précoces :
 - Thrombophlébite du membre inférieur droit traité par anticoagulant.
 - Dilatation urétéro-pyélo-calicielle droite en rapport avec une compression intrinsèque de l'uretère pelvien par une adénopathie nécrosée de l'artère iliaque interne homolatérale pour laquelle elle a bénéficié d'une montée de sonde JJ puis d'une néphrostomie.

III. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

1 seule patiente a comme antécédents familiaux notables trois cousines de premier degré ayant un cancer du sein.

IV. MOTIF DE CONSULTATION :

- 4 patientes ont été référées au service de Gynécologie et Obstétrique I pour complément de prise en charge soit après leur consultation à titre externe ou au niveau du service de radiothérapie où se faisait leur suivi post-thérapeutique devant l'apparition de signes fonctionnels à type de métrorragies et de douleurs pelviennes justifiant la réalisation d'examens complémentaires.
- 1 patiente a été admise directement au service de Gynécologie et Obstétrique I en concertation avec le service de radiothérapie devant la découverte d'un épaissement endométrial lors de la réalisation d'une TDM TAP de contrôle.

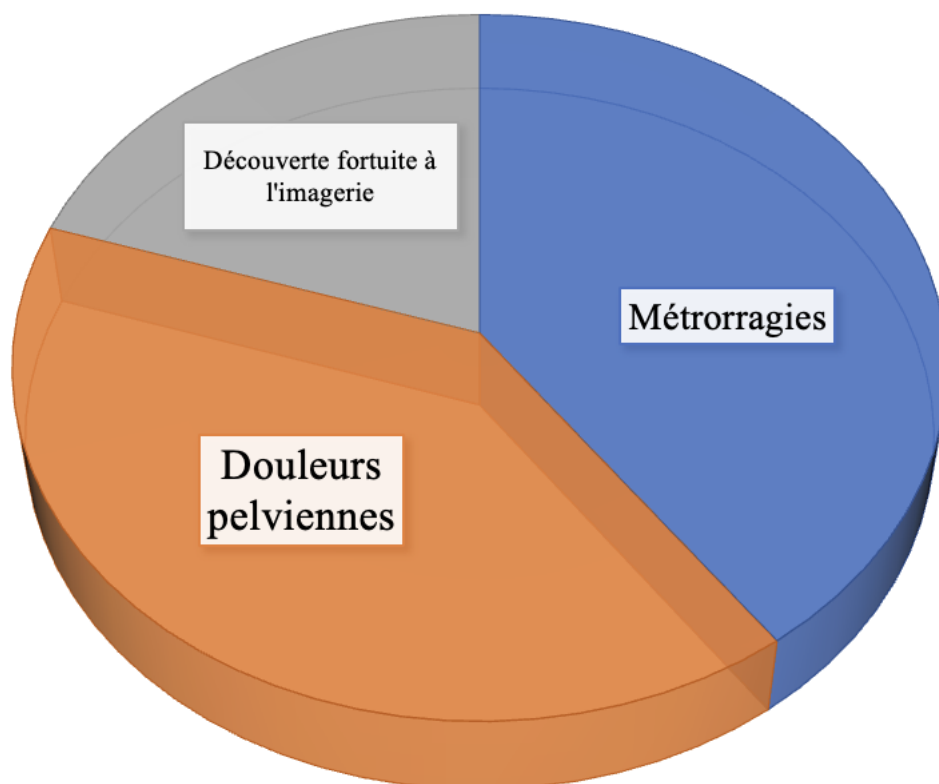


Figure 28. Répartition selon le motif de consultation.

V. EXAMEN CLINIQUE :

A. Examen général :

Toutes les patientes incluses dans l'étude étaient en bon état général.

B. Examen gynécologique :

1. Inspection de la vulve et du périnée :

– L'examen était sans particularités chez toutes les patientes.

2. Examen au spéculum :

– L'examen au spéculum était difficile vu la présence de synéchies chez toutes les patientes ; le col était difficilement voire non visualisé au moment de l'examen.

– Aucune patiente ne présentait de métrorragies ni de leucorrhées.

3. Toucher vaginal :

– 5 cas présentant des synéchies complètes,

– 2 cas présentaient des masses latéro-utérines,

– 1 cas présentait un trajet fistuleux de la paroi latérale du vagin.

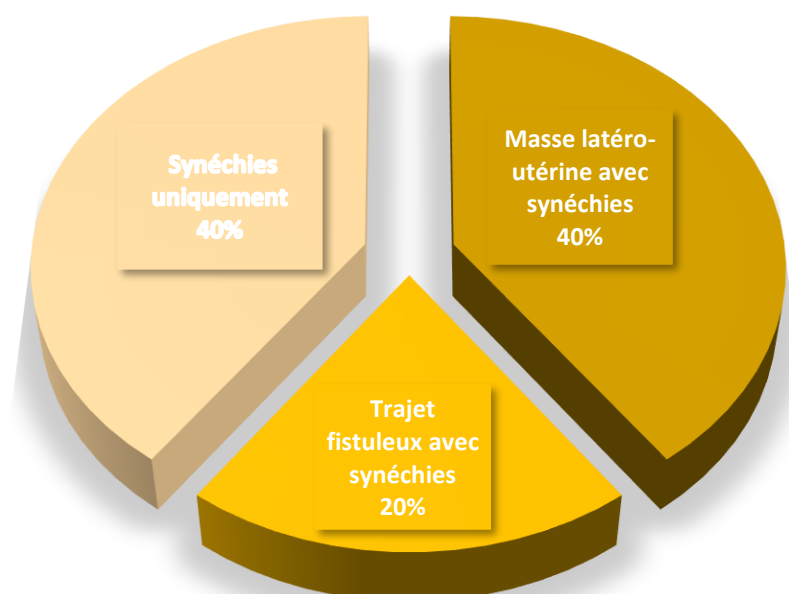


Figure 29. Constats de l'examen clinique dans notre série.

VI. MOYENS D'IMAGERIE :

A. Échographie pelvienne :

- 4 patientes de l'étude ont réalisé une échographie pelvienne.
- 3 patientes ont présenté une image échogène dont deux étaient intra-cavitaire et une latéro-utérine.
- 2 patientes ont présenté une rétention liquidienne dont une a présenté un épanchement minime associé.
- 1 patiente a présenté une hydronéphrose.

B. Tomodensitométrie :

- 4 patientes de l'étude ont réalisé une TDM TAP.
- 1 patiente a présenté une tumeur de l'endomètre classée FIGO IVb.
- 2 patientes ont présenté un épaississement tumoral suspect de l'endomètre dont l'un était associé à une hydrométrie en amont d'une sténose du col et l'autre envahissait la séreuse réalisant une masse endo-utérine et était associé à une infiltration des paraètres proximaux et de la graisse autour de l'utérus.
- 1 patiente a présenté une lésion tumorale latéro-utérine d'origine ovarienne probable associée à une infiltration de la graisse avec épaississement des feuillets péritonéaux pelviens.

C. Imagerie par résonance magnétique :

- 5 patientes de l'étude ont réalisé une IRM pelvienne.
- 1 patiente a présenté une tumeur ovarienne avec extension urétérale et vasculaire avec une urétérohydronéphrose droite.
- 1 patiente a présenté une tumeur de l'endomètre classée FIGO IVa.
- 1 patiente a présenté une tumeur de l'endomètre classée FIGO IIIa associée à une hématométrie sur une sténose du col avec envahissement du paramètre gauche.
- 2 patientes a présenté un épaissement endométrial dont l'un était suspect sans signes d'envahissement locorégional et l'autre était étendu envahissant l'endocol, > 50% du myomètre et la graisse paramétriale.

VII. ANATOMOPATOLOGIE :

- 1 patiente a bénéficié d'une hystéroskopie diagnostique avec curetage biopsique de l'endomètre revenu non concluant motivant la réalisation d'une seconde hystéroskopie diagnostique montrant une prolifération endométriale bourgeonnante de la paroi antérieure et fundique dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un *carcinome épidermoïde de l'endomètre avec différenciation sarcomateuse*.
- 1 patiente a bénéficié d'une biopsie scanno-guidée d'un nodule de carcinose péritonéale dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'une localisation péritonéale d'un *adénocarcinome*.

- 3 patientes ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice :
 - 1 patiente a présenté une masse tumorale bourgeonnante utérine fundique latéralisée à gauche sans effraction de la séreuse dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un ***carcinosarcome avec une composante hétérologue rhabdomyo-sarcomateuse*** infiltrant les 2/3 de la paroi utérine, le col et les paramètres sont le siège de la même prolifération tumorale
 - 1 patiente a présente une masse latéro-utérine droite solido-kystique majoritairement tissulaire très vascularisée présentant de multiples adhérences avec les organes de voisinage dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un ***carcinome épidermoïde de l'ovaire droit***.
 - 1 patiente a présenté une masse tumorale bourgeonnante dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un ***adénocarcinome endométrioïde de grade III*** de l'OMS infiltrant plus de 50% de la paroi utérine et infiltrant l'ovaire droit classé pT3aN0Mx stade IIIa.

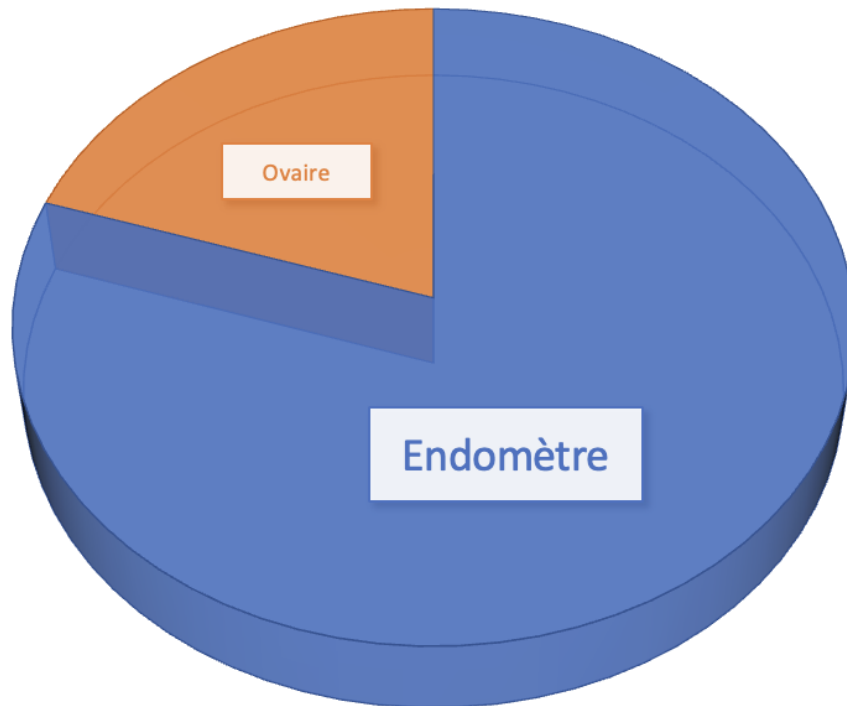


Figure 30. Répartition des patientes selon la localisation du cancer radio-induit.

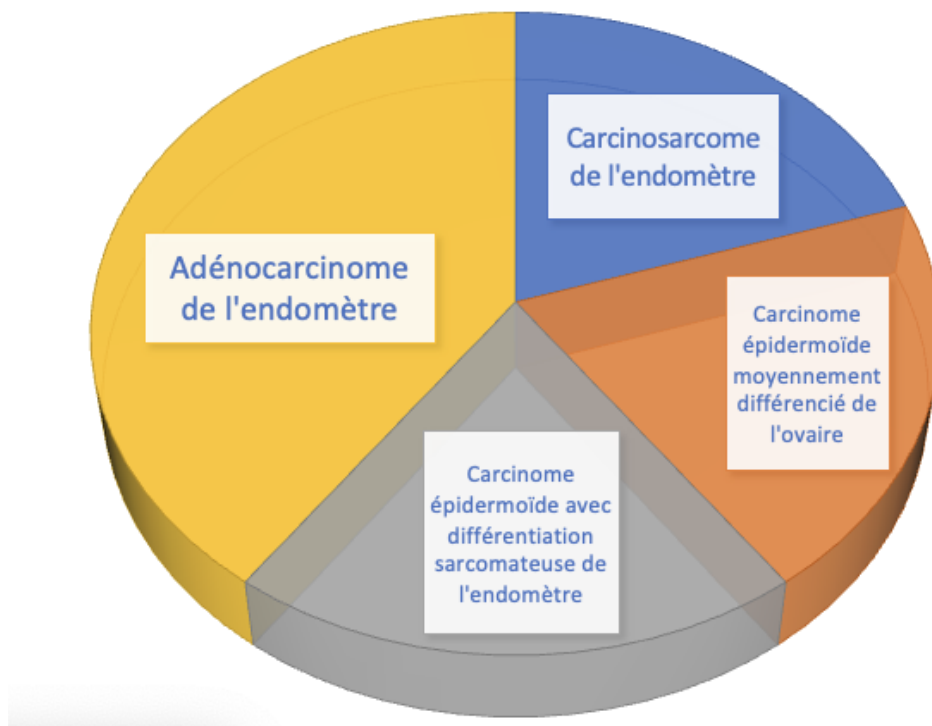


Figure 31. Répartition des patientes selon le type histologique du cancer radio-induit.

VIII. PRISE EN CHARGE :

- *Pour le carcinome épidermoïde avec différenciation sarcomateuse :*
 - Réalisation d'une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale et curage pelvien bilatéral dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un carcinome épidermoïde avec différenciation sarcomateuse immature et infiltrant l'endomètre ; plus de 50% du myomètre, envahissant l'isthme et le paramètre droit.
 - Chimiothérapie adjuvante.
- *Pour l'adénocarcinome :* chimiothérapie.
- *Pour le carcinosarcome de l'endomètre :*
 - Réalisation d'une hystérectomie totale, d'une annexectomie bilatérale, d'un curage pelvien bilatéral avec biopsies des gouttières et biopsie de l'épiploon.
 - Chimiothérapie adjuvante.
- *Pour le carcinome épidermoïde de l'ovaire droit :* chimiothérapie.
- *Pour l'adénocarcinome endométrioïde de l'OMS :*
 - Réalisation d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.
 - Chimiothérapie adjuvante.

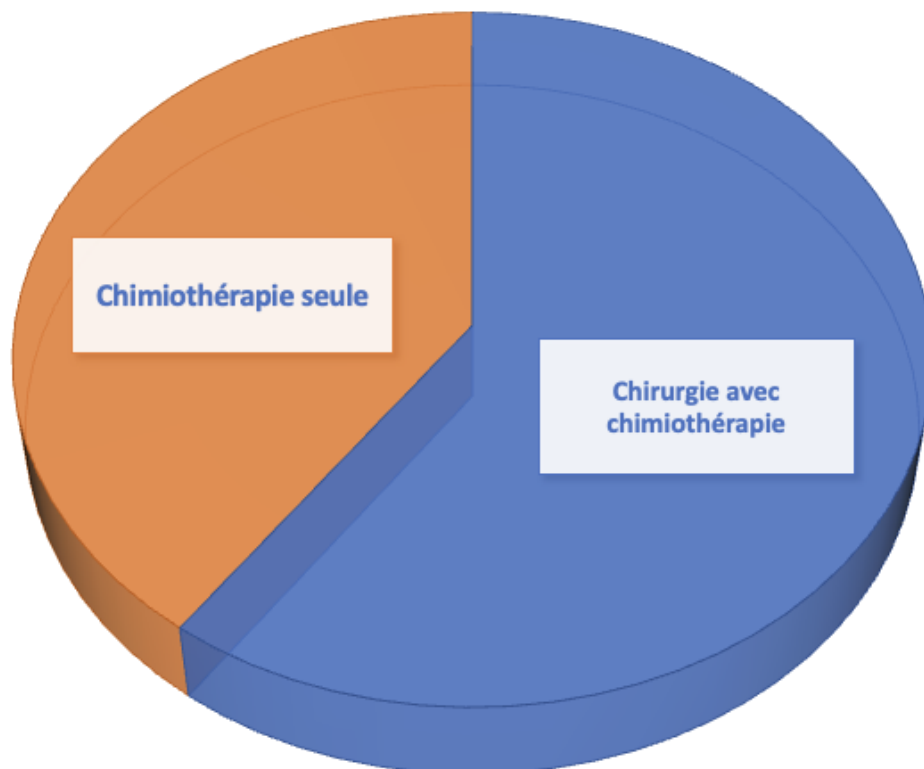


Figure 32. Répartition des patientes selon traitement reçu.

IX. ÉVOLUTION :

- 3 patientes sont décédées à la suite de leur cancer radio-induit.
- 2 patientes sont encore sous chimiothérapie dont une a présenté une fistule antéro-cutanée entre le sigmoïde et la paroi abdominale pour laquelle elle a bénéficié d'une transversotomie de dérivation.

Son médecin oncologue traitant n'a pas encore décidé de la date de reprise de ses séances de chimiothérapie.

- 60% des patientes sont donc décédées à 5 ans de la découverte de leur cancer radio-induit.
- Concernant les patientes décédées, la durée moyenne de survie était de 19 mois après le diagnostic, avec des extrêmes allant de 9 à 19 mois.

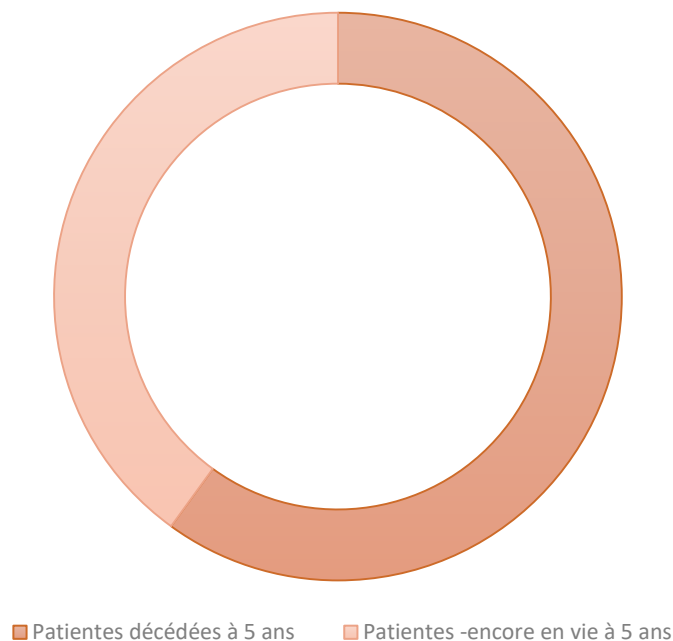


Figure 33. Répartition des patientes selon l'évolution.

DISCUSSION

I. INTRODUCTION :

La radiothérapie est une arme incontournable dans l'arsenal thérapeutique visant le traitement des cancers. Elle peut être utilisée seule ou en association aux autres armes de cet arsenal, notamment à la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la chirurgie. Cependant, comme pour tout traitement, son utilisation nécessite toujours de prendre en considération la balance entre les bénéfices thérapeutiques et les risques liés à son utilisation. Ces derniers sont principalement dus à la non spécificité de ce traitement vis-à-vis des cellules tumorales (14).

La radiothérapie consiste donc à délivrer une quantité maximale de rayonnements ionisants à la tumeur tout en veillant à préserver au maximum les tissus sains environnants. La principale limite dans l'escalade de dose pouvant être délivrée à la tumeur est ainsi définie par les dommages radio-induits aux tissus sains, ceux-ci impactent de façon générale l'efficacité du traitement (14).

Même si les cancers radio-induits sont une réalité connue depuis le tout début de l'avènement de la radiothérapie, ce n'est que vers la fin du XX^{ème} siècle que les oncologues et les radiothérapeutes ont pris conscience que ce risque doit être pris en compte après une irradiation thérapeutique. Il est vrai que la majorité des seconds cancers survenant après un traitement par radiothérapie sont liés à la génétique ou au mode de vie, mais le fait est que le faible pourcentage qui représente les cancers radio-induits ne doit en aucun cas les faire ignorer (14).

À ce jour, les principaux paramètres responsables de ces cancers radio-induits après radiothérapie sont bien connus ; on citera principalement le type de rayonnement reçu, la dose totale reçue, l'étalement et fractionnement, l'étendue de l'irradiation, l'administration d'un traitement adjuvant, l'âge du patient, et les facteurs de prédisposition génétique.

Ainsi, les données cliniques et épidémiologiques actuellement disponibles permettent d'établir des recommandations de base permettant de réduire l'apparition de cancers gynécologiques radio-induits : tenir compte de l'âge, réduire les volumes irradiés, utiliser de manière raisonnable et justifiée de l'imagerie de contrôle, et s'adapter aux organes.

Concernant les cancers gynécologiques radio-induits, la forme classique décrite dans la littérature serait les cancers de l'endomètre survenant après irradiation d'un précédent cancer du col de l'utérus. Leurs différentes caractéristiques et spécificités seront détaillées au fur et à mesure de notre discussion.

II. ASPECT ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

A. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits :

Il est difficile d'apprécier la prévalence des cancers gynécologiques radio-induits. Cette difficulté est liée à la rareté de cette entité mais surtout aux peu d'études et d'articles qui en détailleraient tous les aspects de façon minutieuse.

- 313 cas de cancer du col de l'utérus traités par radio-chimiothérapie concomitante ont été analysés par l'étude menée par *Wakayama et al* en 2017 (10). 3 de ces patientes ont présenté après quelques années un cancer gynécologique répondant aux critères de la radio-induction.

0.96% est donc la prévalence estimée de ces cancers dans cette série.

- 12048 cas de cancer du col de l'utérus traités par radio-chimiothérapie concomitante ont été analysés par l'étude menée par *Arnold et al* en 2014 (17). 142 de ces patientes ont présenté après quelques années un cancer gynécologique répondant aux critères de la radio-induction.

1.2% est donc la prévalence estimée de ces cancers dans cette série.

- 1495 cas de cancer du col de l'utérus traités par radio-chimiothérapie concomitante ont été analysés par l'étude menée par *Takeshima et al* en 2007 (30). 2 de ces patientes ont présenté après quelques années un cancer gynécologique répondant aux critères de la radio-induction.

0.13% est donc la prévalence estimée de ces cancers dans cette série.

- 3976 cas de cancers gynécologiques traités par radiothérapie ont été analysés par l'étude menée par *Seidman et al* en 2006 (31). 11 de ces patientes ont présenté après quelques années un cancer gynécologique répondant aux critères de la radio-induction. 0.27% est donc la prévalence estimée de ces cancers dans cette série.

- 0.28% est la prévalence estimée des cancers gynécologiques radio-induits dans notre série.

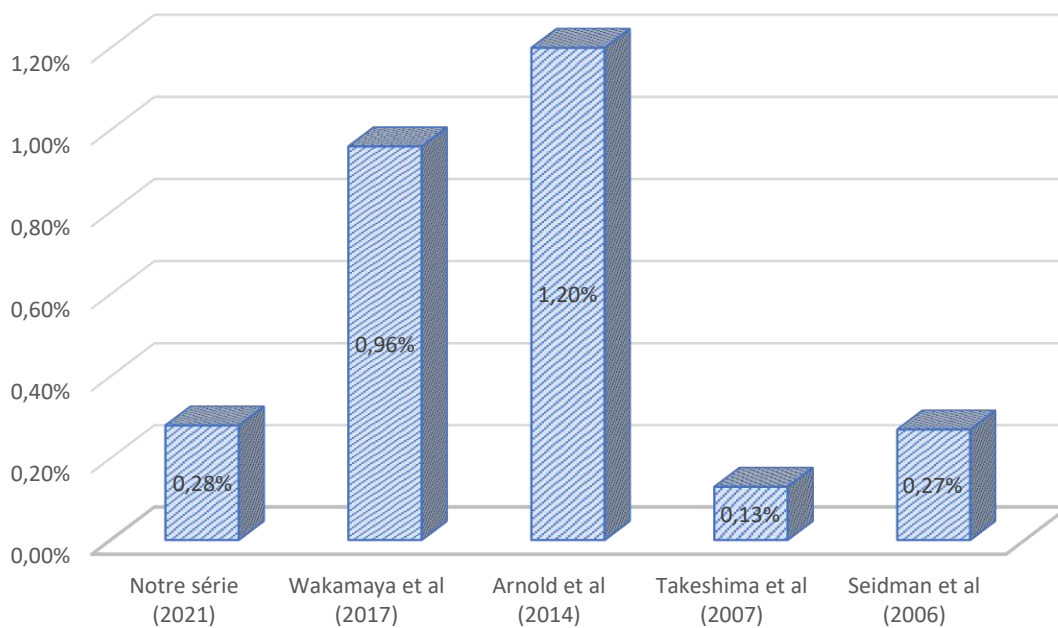


Figure 34. Fréquence des cancers gynécologiques radio-induits dans différentes études.

B. Âge :

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (10):
 - 63 ans est la moyenne d'âge de survenue du premier cancer.
 - 68.66 est la moyenne d'âge de survenue du cancer post-radiothérapie.
 - 76 mois est l'intervalle moyen entre la survenue des deux cancers.
- Dans la série d'*Arnold et al.* (17) :
 - 54.9 ans est la moyenne d'âge de survenue du premier cancer.
 - 61.8 est la moyenne d'âge de survenue du cancer post-radiothérapie.
 - 67 mois est l'intervalle moyen entre la survenue des deux cancers.
- Dans la série de *Seidman et al.* (31) :
 - 36.6 ans est la moyenne d'âge de survenue du premier cancer.
 - 50.7 est la moyenne d'âge de survenue du cancer post-radiothérapie.
 - 36 mois est l'intervalle moyen entre la survenue des deux cancers.

- Dans la série de *M.Murray et al.* (42) :
 - 44.8 ans est la moyenne d'âge de survenue du premier cancer.
 - 57.4 est la moyenne d'âge de survenue du cancer post-radiothérapie.
 - 148 mois est l'intervalle moyen entre la survenue des deux cancers.
- Dans notre série :
 - 58.6 ans est la moyenne d'âge de survenue du premier cancer.
 - 63.2 ans est la moyenne d'âge de survenue du cancer post-radiothérapie.
 - 4.6 ans est l'intervalle moyen entre la survenue des deux cancers.

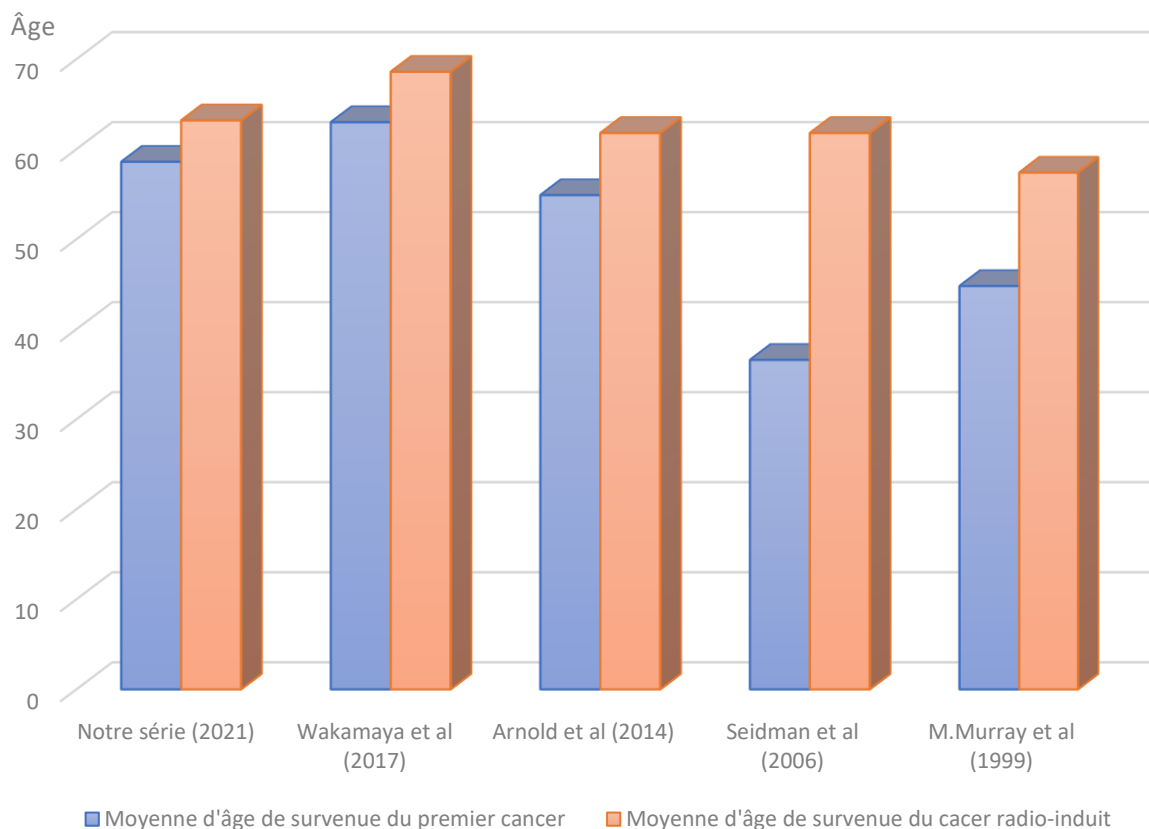


Figure 35. Moyenne d'âge de survenue des cancers dans différentes études.

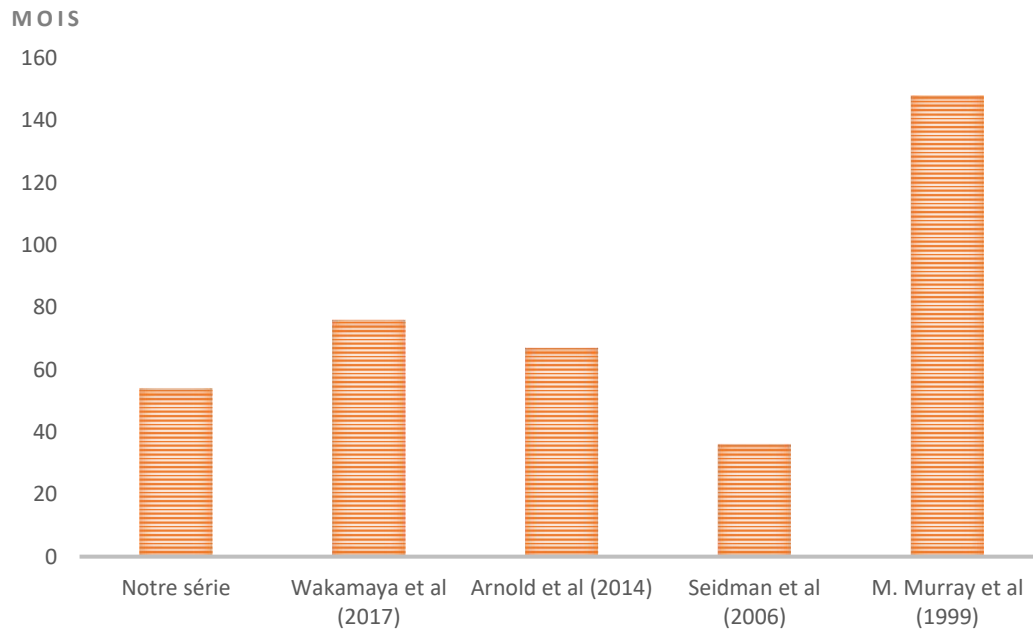


Figure 36. Intervalle de temps séparant les deux cancers en mois.

- Ainsi, que ce soit pour le premier cancer ou le cancer radio-induit, les tranches d'âge retrouvées dans notre étude concordent qu'on retrouve dans la littérature.
- Concernant l'intervalle séparant la survenue des deux cancers, nous remarquons une similitude manifeste entre les différentes séries, sauf pour la dernière étude de M. Murray et al.. Cette différence s'explique par le fait que celle-ci ne s'intéresse qu'aux sarcomes excluant ainsi tous les autres types histologiques.

C. Risque relatif – RR :

Plusieurs articles présentant une étude épidémiologique comparant une population irradiée à une population témoin ont été analysés par l'équipe de « La lettre du Cancérologue » à partir d'une recherche dans le *MEDLINE 1995–2015* (35). Plusieurs articles plus anciens ont été retrouvés et ont été intégrés dans l'étude sur la base des données bibliographiques. La comparaison des différentes augmentations de risque pour les organes irradiés a donc été possible. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (*cf tableau n°7, 35*).

Organes	SNC	Thyroïde	Poumon	Plèvre	Œsophage	Estomac
RR	9 pour les tumeurs bénignes, 4.8 pour les malignes	2.1 à 35.9	1.9 pour les hommes, 4.62 pour les femmes	8.26 à 31	2.2	2.4 à 10

Organes	Rectum	Vessie	Peau	Sarcomes des parties molles	Sarcomes osseux
RR	1.53 à 1.83	2.04 à 5.66	1.52 à 3.81	0 à 8.78	2.4 à 3

Organes	Sein	Corps utérin	Vagin	Ovaire	Endomètre	Vulve
RR	1.5 à 5.04	1.55 à 6	2 à 5	3 à 6.1	4 à 7.3	2.6 à 10

Tableau 7. Risque relatif en fonction de l'histologie.

En ce qui concerne la sphère gynécologique, les RR sont différents selon l'organe en cause. Ils varient de 1.55 à 6 pour le cancer du corps utérin, 2 à 5 pour le cancer du vagin, 3 à 6.1 pour le cancer de l'ovaire, 4 à 7.3 pour le cancer de l'endomètre, 2.6 à 10 pour le cancer de la vulve.

Entre tumeur spontanée et tumeurs radio-induite (63), il n'existe aucune différence histologique ou cytologique. Les seuls critères fiables restent actuellement les critères cliniques. Aucun moyen ne permet de différencier réellement une tumeur radio-induite d'une tumeur spontanée, survenant chez une personne présentant des antécédents d'irradiation.

Cahan a proposé des critères pour définir une tumeur radio-induite. Ces derniers s'appliquent normalement aux sarcomes mais ils ont finalement été étendus de façon un peu arbitraire aux autres types histologiques. Appliqués strictement, ils éliminent un certain nombre de potentielles tumeurs radio-induites. Ils sont donc considérés aujourd'hui comme trop limitatifs. Ces critères sont les suivants :

- La tumeur doit être située dans le champ d'irradiation,
- L'histologie de la tumeur doit être différente de la lésion initiale,
- Le délai d'apparition se doit être > 5 ans.

En effet, en raison de la zone de pénombre, la notion de champ d'irradiation devient de moins en moins précise. Les tumeurs secondaires peuvent souvent se situer en bordure de champs ou des caches, rendant ainsi la précision difficile.

La sensibilité à l'irradiation est très sensible selon l'organe. Il faut donc considérer la dose reçue par l'organe qu'il soit ou non dans ce champ, introduisant ainsi les notions de dose seuil et de relation dose-effet.

Concernant l'histologie de la tumeur, les récents progrès en cytogénétique contribuent à installer l'idée que cette question ne pourrait être tranchée que sur les caractères génétiques des tumeurs. Concernant le délai d'apparition, l'âge, le type histologique et la dose reçue conditionnent les périodes de latence qui sont variables d'un individu à un autre. L'évolution des risques relatifs en fonction du délai entre traitement et apparition d'une deuxième tumeur est résumé dans le tableau suivant (*cf tableau n°8, 15 ; 35*). Jusqu'à 20 ans, le risque relatif de tumeurs solides secondaires

augmente au fur et à mesure puis diminue. Pourtant, certains détails sont sujets à caution. Les intervalles de confiance sont de plus en plus importants, le nombre de patients ayant un suivi > 20 ans étant faible. Par ailleurs, la diminution du RR est expliquée par l'augmentation avec l'âge du nombre de cancers pour la population générale. Poursuivre la surveillance des patients pour confirmer ou infirmer ces résultats s'avère donc nécessaire.

		Organes en cause						
		SNC	Sein	Col	Endomètre	Ovaire	Vessie	Thyroïde
Années	0		1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	< 3		495.00	1.3	3.2	2.1	1.6	3.26
	< 5		231.8	1.4	3.5	2.2	3.4	5.89
	< 10		76.2	1.9	4.1	1.00	3.6	
	< 20	3.9	7.5	2.00	5.7	5.00		
	< 30	8.1	141.5					
	< 40	12.6						

Tableau 8. Évolution des risques en fonction du temps après irradiation.

Le traitement d'une grande majorité de cancers ne fait pas exclusivement appel à la radiothérapie. La chimiothérapie peut potentialiser l'effet de la radiothérapie, elle n'est pas connue pour induire par elle-même des tumeurs solides. Un risque relatif significativement plus élevé après un traitement combiné est noté dans une étude s'intéressant à des patientes guéries d'un cancer du col (46) : 1.58 après radiothérapie seule, 1.32 après chimiothérapie seule, et 3.54 après association des deux.

D. Facteurs de risque des cancers radio-induits :

Plusieurs paramètres sont déterminants dans l'apparition, l'incidence et la sévérité des dommages radio-induits aux tissus sains. Ils peuvent être liés aux modalités d'irradiation, aux traitements associés à la radiothérapie, mais même au patient lui-même (12).

1. Les critères imputés à la radiothérapie :

Le type de rayonnement intervenant dans l'irradiation : les oncologues radiothérapeutes utilisent actuellement les photons, les électrons et les protons dont l'efficacité biologique relative (EBR) est à peu de chose près la même, et ceci après avoir abandonné les faisceaux de neutrons, les ions lourds faisant encore figure de traitements quasi expérimentaux. On devrait donc s'attendre aux mêmes résultats en termes de radio-carcinogénèse de la part des photons, des électrons et des protons, à doses égales. Pourtant, la participation neutronique des faisceaux de photons à haute énergie a été soulevé dans de nombreux travaux. Des neutrons secondaires sont systématiquement induits par les faisceaux de photons de plus de 10 mV; cette participation neutronique était d'emblée considérée comme faible, mais cette composante devait obligatoirement être prise en compte vu l'efficacité biologique relative élevée des neutrons. Malgré leur complexité, les doses liées à ces neutrons secondaires ont été évaluées par de nombreux travaux. La dose équivalente « neutron » dans un fantôme anthropomorphique (16) a d'ailleurs été évaluée dans un travail récent. La technique utilisée (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, arcthérapie, etc.), l'accélérateur linéaire, et le type de faisceaux conditionnent les doses reçues du fait des neutrons secondaires. En ce qui concerne les photons de haute énergie, la « dose effective » reçue par les neutrons secondaires par Gy de traitement est comprise selon les machines entre 0,011 et 0,56 mSv.

Les doses de neutrons reçues loin des faisceaux sont d'au moins un ordre de grandeur au-dessous des doses diffusées classiques des photons, équivalent à peu près les doses délivrées par une « radiothérapie guidée par l'image » moderne. Ces données comportent notamment quelques doutes concernant la surestimation très probable du risque lié aux neutrons par certains modèles théoriques antérieurs (31). Pour les protons, la dose reçue par les neutrons induits est de 0,35mSv/Gy pour les protons « actifs » (« spot scanning ») et 0,48mSv/Gy pour les techniques « passives » (diffusées ou « scattered »). L'utilisation des machines récentes utilisant le « spot scanning » peut donc réduire la participation neutronique. Le risque lié aux neutrons secondaires paraît très faible, et la crainte qui leur est liée ne doit pas décourager l'utilisation des protons ou des photons de haute énergie, les protons permettant une irradiation de meilleure qualité balistique, réduisant ainsi les volumes qui sont irradiés à doses « intermédiaires », diminuant la « dose intégrale » et réduisant le risque de cancers radio-induits.

La dose totale reçue : La dose délivrée au cours de la radiothérapie reste encore un sujet de controverse en ce qui concerne la relation dose-effet en matière de radiocarcinogénèse (12). La polémique autour de cette thématique explique d'ailleurs le retard d'aboutissement d'une recommandation conjointe de la CIPR et de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). D'un côté existe la théorie qui stipule que le risque est proportionnel à la dose qu'elle soit faible ou forte ; c'est le classique « modèle linéaire sans seuil » ou « linear no threshold ». Toute dose, aussi petite soit-elle est donc potentiellement carcinogène, et ainsi, au fur et à mesure que la dose augmente le risque augmente aussi de façon linéaire et constante. A l'opposé, le modèle LNT aux faibles doses est mis en cause par d'autres radiobiologistes qui proposent un modèle « avec seuil » le plus souvent situé à 100mSv. Par ailleurs, le modèle aux fortes doses est remis en cause par d'autres radiobiologistes

se basant sur plusieurs expériences qui démontrent que le risque carcinogène diminue à fortes doses ; d'où une courbe en cloche, dont les premières sont celles de Gray datant des années 1950. Ce modèle dit « compétitif » se base sur la compétition entre la mort cellulaire et la transformation cellulaire expliquant l'inflexion de courbe : une cellule tuée par l'irradiation ne pouvant donner naissance à un cancer. L'analyse des données tirées des études cliniques a retrouvé moins de cancers radio-induits que ce qui est prévu par le modèle ; remettant en cause la partie « médiane » du modèle LNT (de 1 à quelques Gy) : ce modèle serait majoritairement basé sur l'analyse des survivants des explosions atomiques japonaises, irradiés de manière aiguë sur une fraction de seconde, dans des conditions d'étalement-fractionnement sans rapport avec les irradiations thérapeutiques. L'existence de plusieurs modèles de substitution qu'ils soient avec seuil, en cloche, avec plateau ou autres font admettre que le risque de cancer radio-induit a toutes les chances d'être évalué très différemment selon le modèle choisi. Le travail déjà cité de Berrington de Gonzalez montrait pour sa part que le risque relatif (de cancer radio-induit) augmentait au-delà de 5 Gy pour les irradiations des tumeurs du col de l'utérus (20). Un autre travail du même auteur portait sur 182 057 survivantes à 5 ans d'un traitement locorégional pour un cancer de l'endomètre. Avec un suivi médian de 13 ans, le risque relatif de second cancer solide était de 1,45 (intervalle de confiance à 95 % : 1,33-1,58) pour les régions recevant des doses supérieures à 1 Gy. Il n'était pas montré d'augmentation du risque pour les sites recevant des doses inférieures à 1 Gy (21).

L'étalement - fractionnement : Des évidences expérimentales pour reconnaître une réduction de l'excès de risque de cancer radio-induit par unité de dose, liée au fractionnement et/ou à l'étalement »³⁴ sont notés par la publication 99 de la CIPR. Cette réduction est exprimée en termes de « dose and dose-rate effectiveness factor » Le fait qu'il y ait davantage de cancers radio-induits après les explosions atomiques

japonaises que dans les séries médicales est expliquée par cette sensibilité au débit de dose et au fractionnement. Notons que Suit et al. indiquent que le risque de cancer radio-induit ne paraît pas diminué par le fractionnement de la dose (29). Le risque de cancer radio-induit n'est pas réellement impacté par que les variations d'étalement et/ou de fractionnement, telles qu'utilisées aujourd'hui en radiothérapie. Ainsi, il serait raisonnable de rester prudent et de suivre attentivement à distance les protocoles d'hypo-fractionnement « extrême ».

L'étendue de l'irradiation : plus l'irradiation concernera un volume étendu, plus les volumes recevant ces doses intermédiaires seront importants, et plus le risque de cancer radio-induit sera élevé. L'importance des volumes irradiés a été démontrée par l'analyse détaillée de la base de données internationales sur la maladie de Hodgkin. Les cancers dits à l'époque « secondaires » étaient plus fréquents après les irradiations en « champs larges » qu'après des irradiations ganglionnaires plus localisées (65). Ce point est donc capital pour la discussion des mesures de prévention des cancers radio-induits.

2. L'administration concomitante d'un traitement adjuvant : notamment s'il s'agit d'une chimiothérapie, connue pour potentialiser le risque de cancers secondaires. Les alkylants sont les agents chimiques les plus décrits.

3. Les facteurs associés au patient :

Les facteurs extrinsèques aussi appelés la radiosensibilité interindividuelle ; regroupant plusieurs paramètres :

- L'âge des patients est un paramètre important dans l'évolution des dommages radio-induits : plus l'âge est jeune, plus le risque de développer une tumeur secondaire après radiothérapie, en particulier un sarcome est élevé (34 ; 69)
- L'IMC conditionne également l'efficacité du traitement, un IMC élevé est associé à un risque moins élevé de développer une toxicité radio-induite (14).
- La présence de facteurs de comorbidité (14), notamment le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif ou encore des maladies héréditaires du collagène est associée à une morbidité importante.
- Au final, la présence de ces facteurs de prédisposition ne modifie pas fondamentalement la cytotoxicité des rayonnements. Elle interviendrait plutôt dans une ou plusieurs étapes du processus pathologique.

L'existence de facteurs intrinsèques ou facteurs de prédisposition génétique, a également été proposée suite à l'observation d'hypersensibilité sévère aux rayonnements ionisants chez des patients atteints de syndromes héréditaires (79). L'apparition et le développement des lésions radio-induites pour un même traitement sont expliqués par cette prédisposition génétique : mutation germinale sur le gène RB1 et rétinoblastome ; syndrome de Li Fraumeni et cancer du sein et du SNC ; neurofibromatose de type I ou maladie de Von Recklinhausen et neurofibromes, schwannomes, astrocytomes ; neurofibromatose de type II et tumeurs du système nerveux ; mutations de gènes BRCA1 ; BRCA2, CHEK2, ATM et cancer du sein, cancer de l'ovaire, et cancer de l'endomètre.

4. La nature du tissu irradié (11) :

Conditionne le risque de carcinogenèse. Le tissu présente un plus grand nombre de cellules en mitose quand le renouvellement cellulaire est important ; or la génotoxicité des radiations prédomine en phase G2 et en fin de S. Le génome est condensé en chromatine en dehors des mitoses, et est donc peu sensible aux radiations. La forme de la relation dose-effet ou l'excès de risque relatif en fonction de la dose a été rapporté : les courbes varient considérablement d'un organe à l'autre (13). Ainsi, à dose égale, le risque de voir se développer un cancer radio-induit est 10 fois plus élevé pour une irradiation du sein, de la thyroïde, et de l'endomètre que pour une irradiation du côlon et du rectum. Certains organes semblent même presque « résistants » à la radio-carcinogenèse.

III. ANTÉCÉDENT PERSONNEL DU PREMIER CANCER GYNÉCOLOGIQUE :

A. Localisation, histologie et stade évolutif de la tumeur :

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (10) : tous les cancers étudiés sont des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, les stades sont divisés en parts égales entre le stade IIa, IIb, IIIb.
- Dans la série d'*Arnold et al.* (17) : 80% des cancers étudiés sont des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, 20% sont des adénocarcinomes du col de l'utérus, avec une part majoritaire pour les stades relativement précoces, 72.1% entre le stade Ib et IIb.
- Dans la série de *Takeshima et al.* (30) : tous les cancers étudiés sont des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, avec une part majoritaire pour les stades relativement précoces, 79% entre le stade IIb et IIIb.
- Concernant les deux dernières séries, celle de *Seidman et al.* (31) et de *M.Murray et al.* (42) : la première a englobé 60% de carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, associés à d'autres localisations et types histologiques minoritaires, comportant notamment des cancers de l'endomètre et de la vulve, la seconde quant à elle n'a englobé que des cancers épidermoïdes du col. Les détails concernant les stades évolutifs des cancers gynécologiques de ces deux séries n'ont pas été communiqués.
- **Dans notre série** : tous les cancers étudiés sont des carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus avec une part importante pour les stades relativement précoces.

Ainsi, il paraît évident que les constats de notre étude sont en accord avec ceux des études précédemment réalisées, le profil cancérologique le plus susceptible de précéder un cancer radio-induit est le carcinome épidermoïde du col de l'utérus dont les stades les plus fréquemment notés sont le IIb et le IIIb. En effet, les patientes irradiées pour le cancer du col ont souvent été l'objet des études concernant le développement de cancers secondaires parce que le taux de survie leur correspondant étant relativement élevé les rendant ainsi plus éligibles à développer des complications tardives de la radiothérapie, notamment l'apparition d'un cancer post-irradiation.

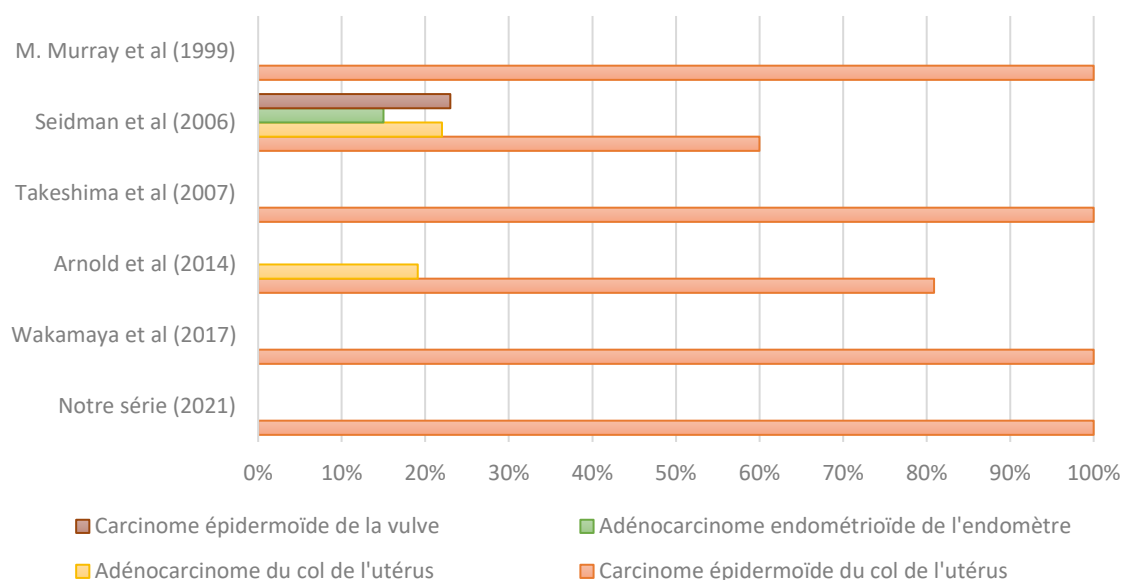


Figure 37. Répartition selon la localisation et les types histologiques.

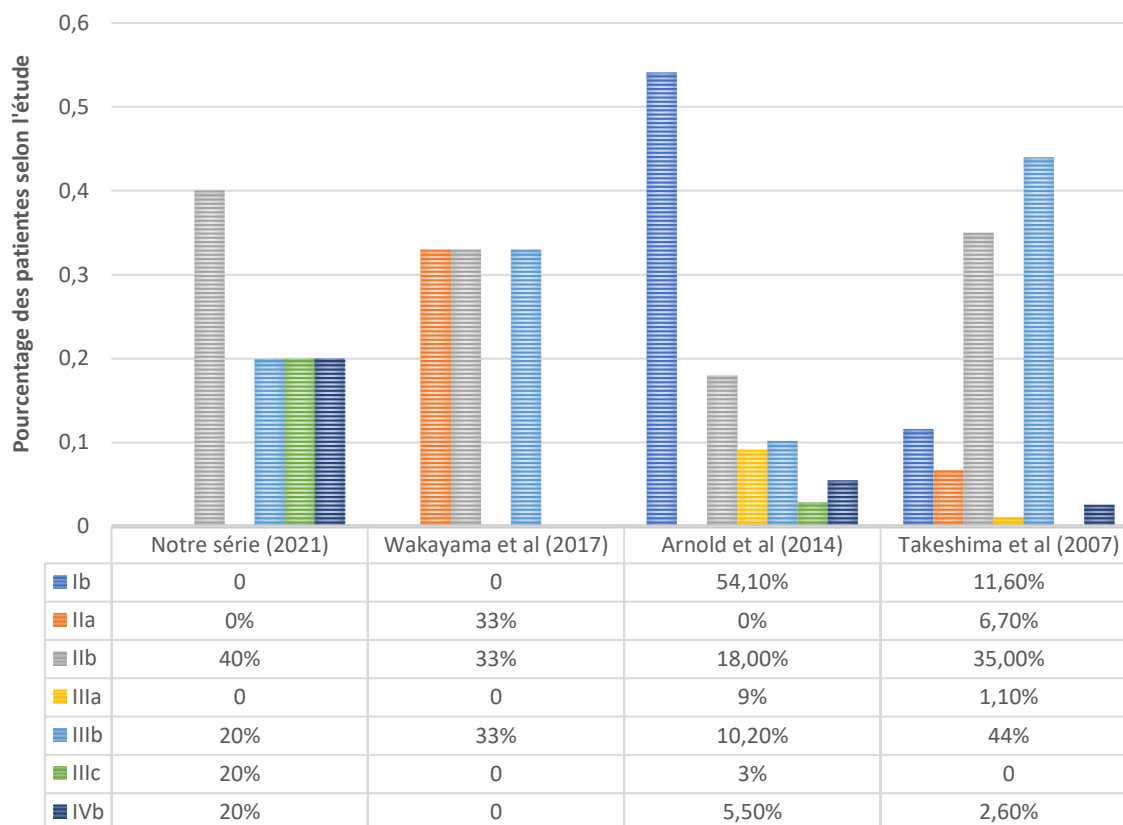


Figure 38. Répartition selon les stades d'évolution

B. Prise en charge du premier cancer gynécologique :

Nous allons nous intéresser au traitement du cancer du col de l'utérus étant donné que celui détient la majorité écrasante comme étant le cancer le plus fréquemment suivi de cancer gynécologique radio-induit.

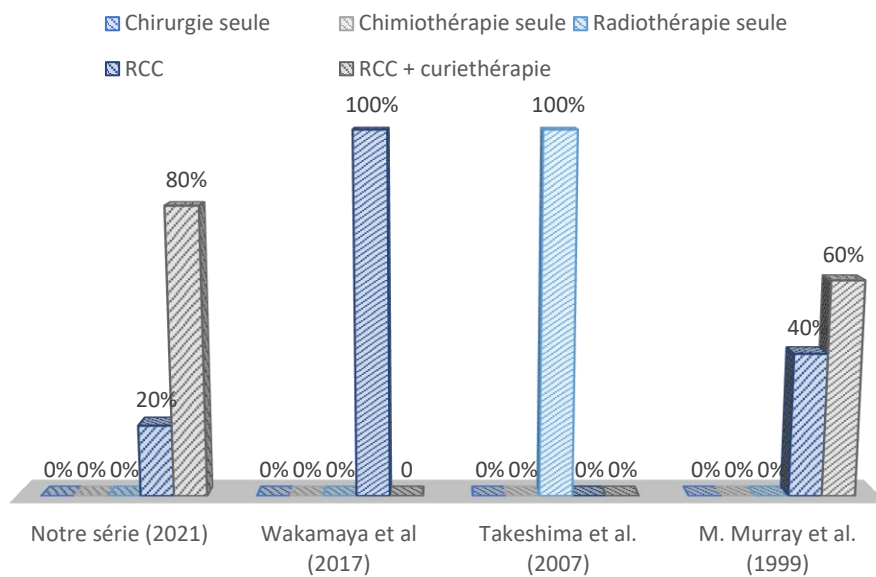


Figure 39. Répartition selon les moyens thérapeutiques utilisés.

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (10) : tous les cancers étudiés ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante sans curiethérapie.
- Dans la série de *Takeshima et al* (30) : tous les cancers étudiés ont reçu une radiothérapie exclusive.
- Dans la série de *M.Murray et al.* (42) : 40% des cancers ont reçu une RCC sans curiethérapie, 60% des cancers ont reçu une RCC avec une curiethérapie.
- Dans notre série : 20% des cancers ont reçu une RCC sans curiethérapie, 60% des cancers ont reçu une RCC avec une curiethérapie.

Dans les différentes séries ainsi que dans la nôtre, il existe une concordance entre les stades évolutifs des premières tumeurs gynécologiques et les traitements qui leurs sont administrés. En effet, nous remarquons d'après l'analyse des différentes données que la radiothérapie détient la place de traitement de première ligne qu'elle soit administrée sous forme de radiothérapie externe seule ou associée à la curiethérapie, qu'elle soit exclusive ou en association avec la chimiothérapie. Ceci s'explique bien entendu par le fait que le stade IIb et IIIb soient les plus fréquents toutes séries confondues et que leur traitement fait appel en premier lieu à la radiothérapie.

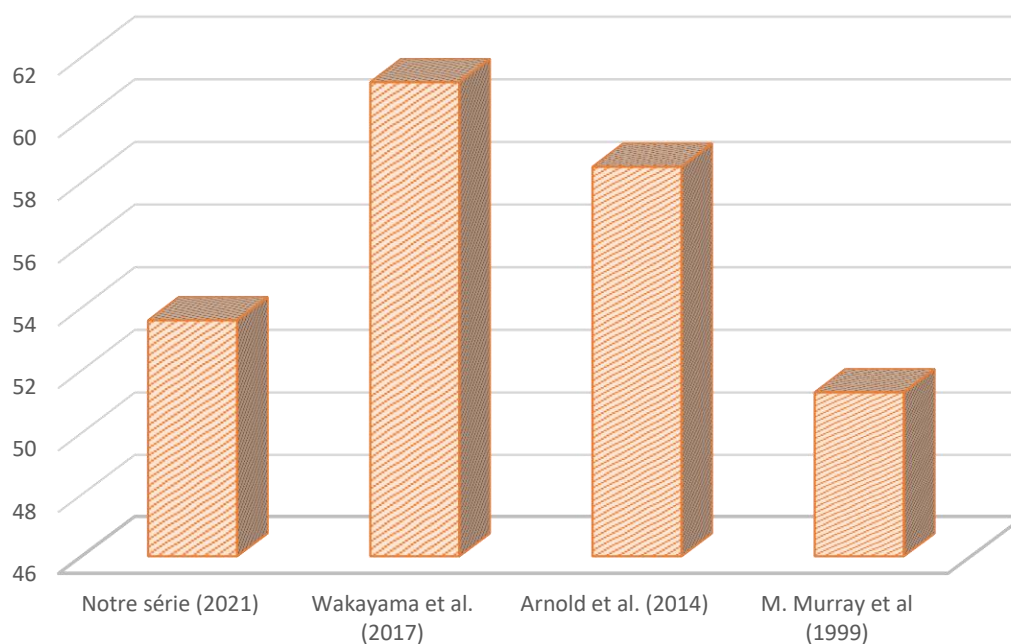


Figure 40. Présentation des dosimétries en fonction des différentes études en Gy.

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (10) : la dosimétrie moyenne est de 61.2 Gy.
- Dans la série de *Arnold et al.* (17) : la dosimétrie moyenne est de 58.5 Gy.
- Dans la série de *M.Murray et al.* (42) : la dosimétrie moyenne est de 51.3 Gy.
- Dans notre série : la dosimétrie moyenne est de 53.6 Gy.

Concernant la dosimétrie, la dose totale recommandée dans la littérature est de 44 à 50.4 Gy. En cas d'atteinte ganglionnaire pathologique en place, la dose doit être portée à 60 Gy voir 65 Gy en fonction du volume de l'adénopathie cible. Ces surimpressions peuvent être réalisées de manière séquentielle, avec la réalisation de séances supplémentaires après la curiethérapie et évaluation de la contribution de celle-ci à l'irradiation des adénopathies. L'autre possibilité est de réaliser une RCMi avec boost intégré. Il est alors nécessaire de se baser sur une estimation de la contribution de la curiethérapie et de délivrer des doses variant de 2,0 à 2,4 Gy par fraction au niveau des adénopathies, en fonction de leur distance par rapport à l'utérus. Après curage ganglionnaire, même positif, une dose de 45-50 Gy semble suffisante.

Concernant le fractionnement, selon le modèle quadratique linéaire, les cellules tumorales subissent plus de dommages que les cellules normales par une réduction de la dose d'exposition. Le taux de guérison est amélioré en contrôlant les effets secondaires normaux des tissus, en atténuant les complications tardives et en maintenant des doses égales de rayonnement. Concernant le protocole de fractionnement de la radiothérapie du cancer du col de l'utérus, celle-ci est administrée en petites fractions étalées dans le temps pour éviter les complications tardives. Le protocole classiquement appliqué consiste à délivrer une dose de 10 Gy par semaine à raison de cinq séances de 2 Gy par jour (80).

Concernant la durée du traitement, plusieurs études ont montré que celle-ci aurait un intérêt pronostic majeur. En effet, elle aurait une grande influence sur le contrôle local. On noterait une perte de contrôle local d'environ 1% par jour lorsque le traitement aurait duré plus de 30 jours. Selon l'étude de *Takeshima et al.*, le taux de contrôle de 73.6% serait en grande partie dû à la durée moyenne d'administration du protocole de radiothérapie qui était de 7 semaines (31).

Dans notre étude, elle était de 3 mois.

IV. ÉTUDE CLINIQUE :

A. Circonstances de découverte :

- **Cancer de la vulve** : prurit vulvaire majoritairement, métrorragies, leucorrhées, troubles urinaires.
- **Cancer du col de l’utérus** : métrorragies souvent provoquées, leucorrhées, dyspareunie, douleurs pelviennes, signes urinaires.
- **Cancer de l’endomètre** : métrorragies spontanées, indolores, irrégulières chez une femme en péri ou post ménopause, pyométrie ou hydrorrhée, douleurs pelviennes, signes urinaires.
- **Cancer de l’ovaire** : de découverte fortuite majoritairement, douleurs pelviennes, masse pelvienne, trouble du cycle, métrorragies, augmentation du volume abdominal, ascite, altération de l’état général.

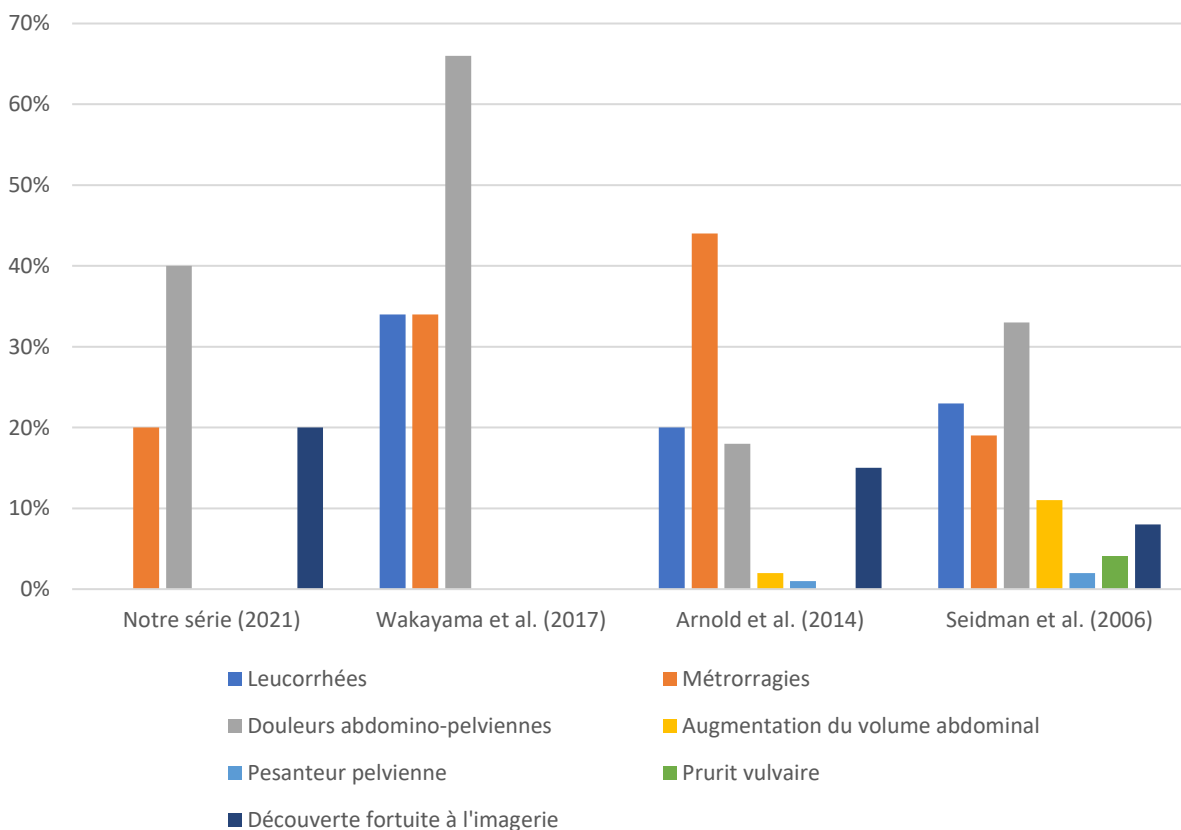


Figure 41. Présentation des circonstances de découverte selon les études.

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (10) :
 - 34% des patientes se sont présentées pour des métrorragies.
 - 34% des patientes se sont présentées pour des leucorrhées.
 - 66% d'entre elles pour des douleurs abdomino-pelviennes.
- Dans la série d'*Arnold et al* (17) :
 - 44% des patientes se sont présentées pour des métrorragies.
 - 20% des patientes se sont présentées pour des leucorrhées.
 - 18% d'entre elles pour des douleurs abdomino-pelviennes.
 - 18% ont découvert leurs pathologies de manière fortuite à l'imagerie.
- Dans la série de *Seidman et al* (31) :
 - 19% des patientes se sont présentées pour des métrorragies.
 - 23% des patientes se sont présentées pour des leucorrhées.
 - 33% d'ente elles pour des douleurs abdomino-pelviennes.
 - 8% ont découvert leurs pathologies de manière fortuite à l'imagerie.
- Dans notre série :
 - 40% des patientes se sont présentées pour des métrorragies.
 - 40% de patientes se sont présentées pour des douleurs abdomino-pelviennes.
 - 20% ont découvert leurs pathologies de manière fortuite à l'imagerie.

Ainsi, à travers notre analyse des données des différentes études incluant la nôtre, il paraît évident que les métrorragies, les leucorrhées, et les douleurs abdomino-pelviennes sont les symptômes d'alarme majeurs devant alerter une patiente traitée par radiothérapie pour un précédent cancer de la sphère gynécologique. Cela va sans dire que le suivi post thérapeutique est primordial, la découverte de pathologies néoplasiques secondaires à la radiothérapie étant également fréquente de façon fortuite après la réalisation d'imagerie de contrôle.

B. Examen clinique :

Concernant l'examen clinique, sa contribution en termes d'outil diagnostic diminue de manière importante après la radiothérapie.

En effet, l'examen gynécologique post-radiothérapie est peu contributif du fait de la difficulté d'explorer les paramètres et l'installation de synéchies vaginales, qu'on a d'ailleurs notées chez toutes les patientes de notre étude.

Ce constat est également appuyé par le fait qu'aucune des différentes études dont nous disposons ne s'attarde à détailler ses différents éléments, ne le considérant pas comme l'un des piliers majeurs du diagnostic.

V. MOYENS D'IMAGERIE :

L'imagerie est essentielle au diagnostic, à la stadification et à la surveillance des cancers gynécologiques radio-induits. Un radiologue est souvent la première personne à faire face à ces tumeurs qu'il découvre souvent de manière fortuite chez une patiente ayant des antécédents de radiothérapie pour une tumeur primitive (1). Comme nous l'avons constaté précédemment en analysant les résultats de notre étude, l'endomètre est le site majoritaire pour ne pas dire préférentielle des tumeurs que nous avons étudiées. Nous nous intéresserons donc naturellement plus à cette localisation lors des chapitres suivants. Il est essentiel de savoir qu'il n'y a pas de spécificité d'imagerie pour le diagnostic des cancers secondaires après radiothérapie. Les images semblent généralement similaires à leurs homologues de novo ; cependant, l'analyse de ces images ancrée de manière correcte dans leur contexte clinique permettrait une première approche du diagnostic des tumeurs gynécologiques radio-induites.

A. Intérêt de l'échographie pelvienne :

L'échographie trans-abdominale ou trans-vaginale est un outil de diagnostic accessible et largement utilisé. C'est l'examen de première intention devant tout signe d'appel abdomino-pelvien chez une patiente ayant comme antécédent un cancer gynécologique radio-induit traité. Cependant, compléter par une TDM ou IRM s'avère le plus souvent nécessaire. Son intérêt réside dans :

- L'appréciation de l'épaisseur de l'endomètre : un épaissement de la ligne d'interface au-delà de 4 mm ou de 8 mm si prise de traitement hormonal substitutif est une hypertrophie de l'endomètre.
- La précision du siège des lésions endo-cavitaires, la recherche d'une infiltration du myomètre ou de vascularisation anormale via le Doppler.
- La recherche d'une adénopathie suspecte ou d'une ascite.

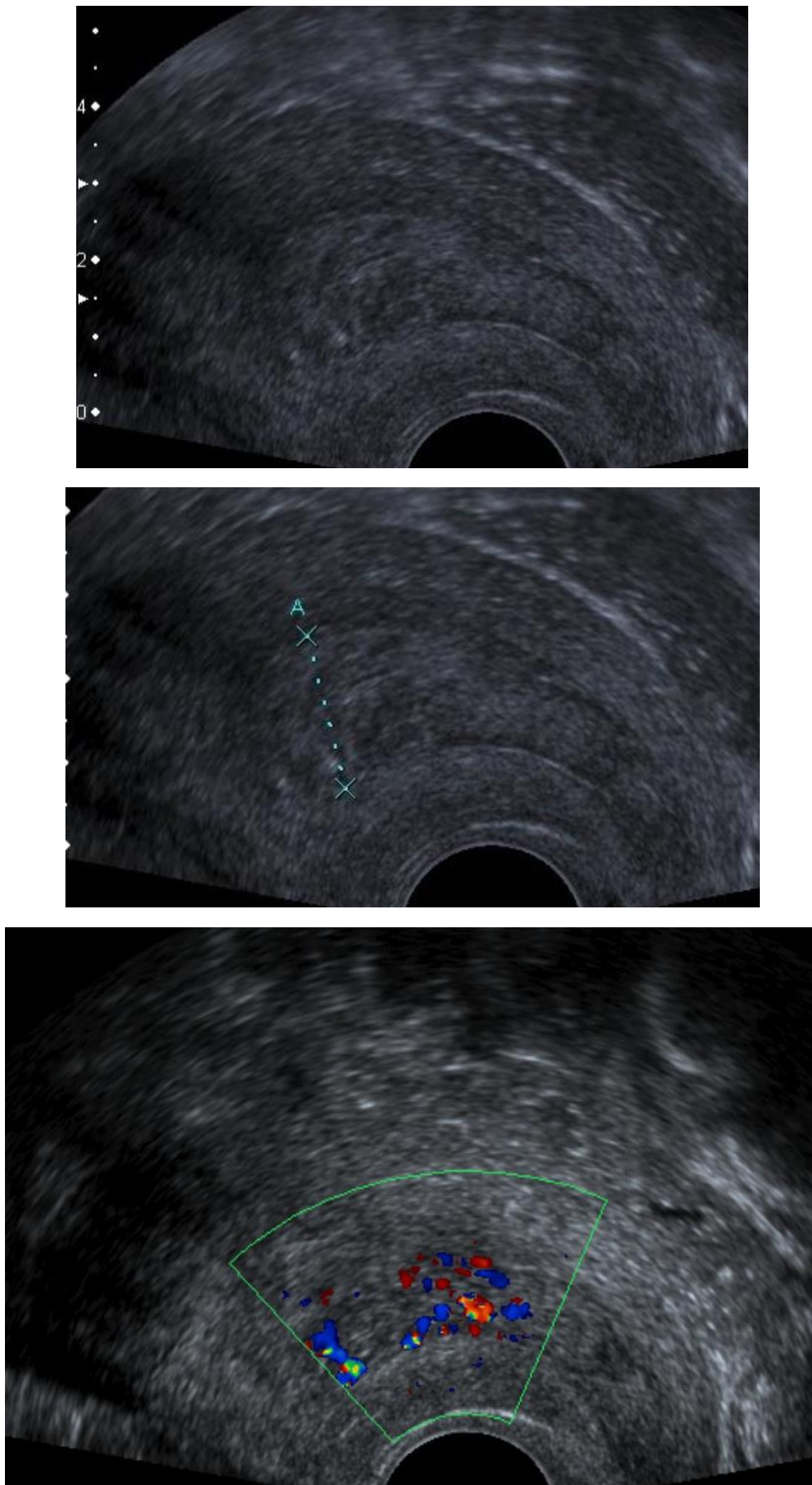


Figure 42. Images échographiques montrant un épaissement endométrial suspect.

B. Intérêt de l'hystérocopie diagnostique :

Son intérêt réside dans :

- L'étude de l'aspect de la tumeur, qu'elle soit bourgeonnante, friable, saignante au contact,
- L'étude de sa topographie ; une extension vers l'isthme et le col serait de mauvais pronostic comparé à un siège au niveau du fond utérin.
- Elle permet de guider la biopsie pour preuve anatomopathologique.

Cependant, dans ce contexte post-radiothérapie, la réalisation de l'hystérocopie reste difficile vu les synéchies qui comblent la cavité et empêchent l'introduction de la sonde.

C. Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique IRM par rapport à la tomodesimétrie TDM :

La tomodesimétrie TDM et l'imagerie par résonance magnétique IRM sont devenues essentielles pour évaluer la réponse des tumeurs gynécologiques à la radiothérapie, pour démasquer les complications précoces et pour surveiller à distances les complications tardives. L'IRM et la TDM restent les examens de référence dans le domaine et sont couramment utilisées pour la surveillance des patientes ayant des antécédents de tumeurs gynécologiques primitives.

L'IRM est également le premier examen à réaliser devant une image suspecte à l'échographie. Sa sensibilité et sa spécificité dans l'exploration du pelvis sont supérieures à celles de la TDM à laquelle on a généralement recours devant une contre-indication à l'IRM. Le protocole sera comme suit : sagittale T2, axial T2 jusqu'au rein, coupes T2 fines perpendiculaires au corps utérin, diffusion perpendiculaire au corps utérin haute résolution, diffusion abdomino-pelvienne, T1 gadolinium sagittale

2min30. Elle devra obligatoirement prendre les aires ganglionnaires lombo-aortiques et iliaques. Elle vise à apprécier l'invasion du myomètre, l'atteinte vésicale, rectale, celle des paramètres, du col et de l'isthme. Toute nouvelle masse détectée dans le champ d'irradiation antérieur devrait faire évoquer le diagnostic d'un potentiel cancer radio-induit et faire pousser les investigations.

L'IRM est précieuse dans de tels cas et peut fournir des informations plus spécifiques basés sur les modèles de rehaussement et peut indiquer une biopsie ciblée pour un diagnostic définitif (1).

D. Intérêt du PET SCANN :

Le PET SCANN au 18FDG (18-fluorodésoxyglucose), bien que très peu utilisé est utile pour la détection des lésions occultes qui ne sont pas détectées ni par la TDM ni par l'IRM (1). Il trouve également son intérêt dans la recherche d'extension ganglionnaire et de métastases à distance.

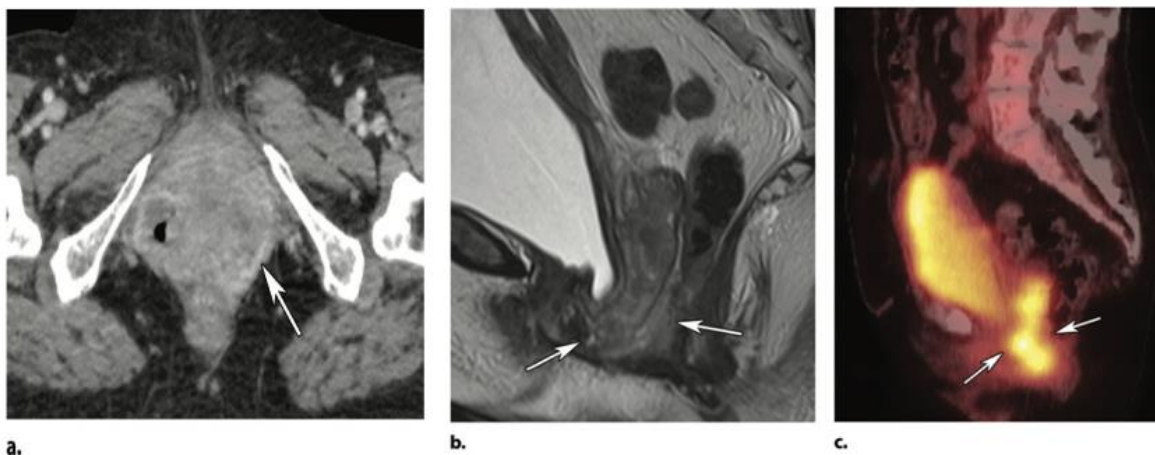


Figure 43. Adénocarcinome vaginale chez une patiente de 75 ans ayant comme antécédent un cancer du col de l'utérus traité par RCC, les images pelviennes de la TDM (a), de l'IRM (b) et du PET-SCANN (c) montrent une masse se rehaussant de manière hétérogène au niveau vaginal qui s'est avérée être un adénocarcinome après étude anatomopathologique (1).

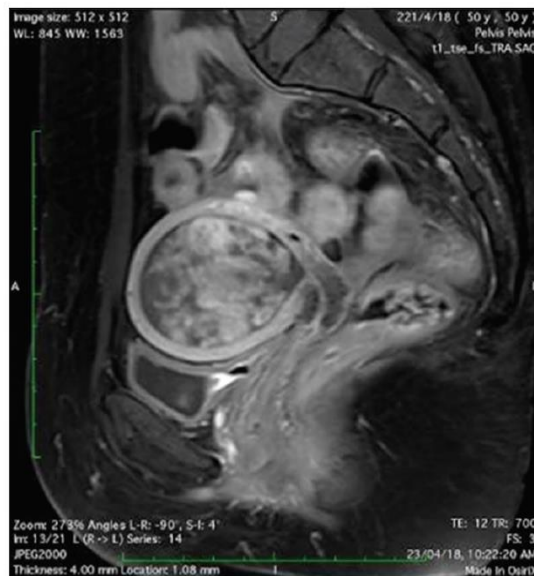


Figure 44. Image sagittale en T1 C + montrant une cavité utérine où se trouve une masse hétérogène envahissant la moitié du myomètre avec un col utérin paraissant intact (7).

E. Classification FIGO des tumeurs de l'endomètre :

- Stade I : limité au corps utérin sans atteinte du col utérin.
 - IA : envahissement du myomètre < 50%.
 - IB : envahissement du myomètre > 50%.

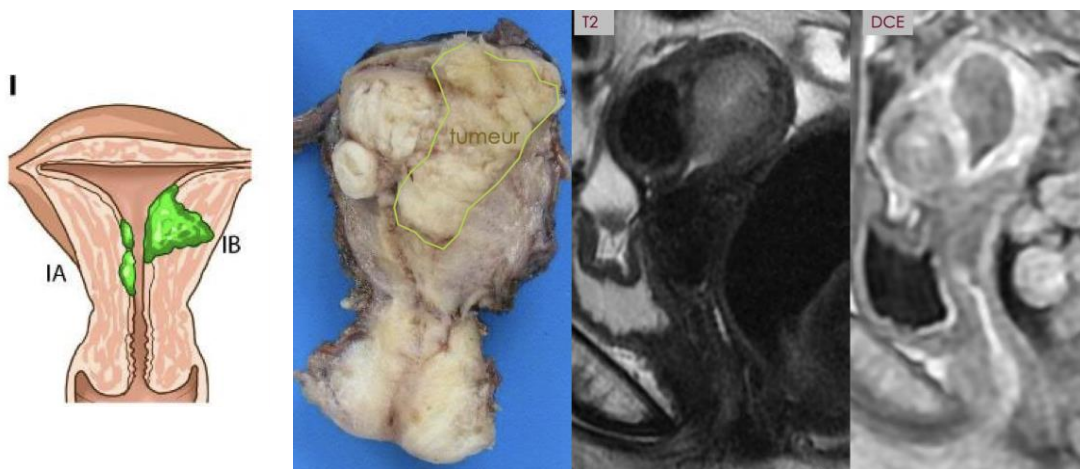


Figure 45. Tumeur de l'endomètre classée FIGO Ia.

- Stade II : atteinte du col utérin sans atteinte extra-utérine.

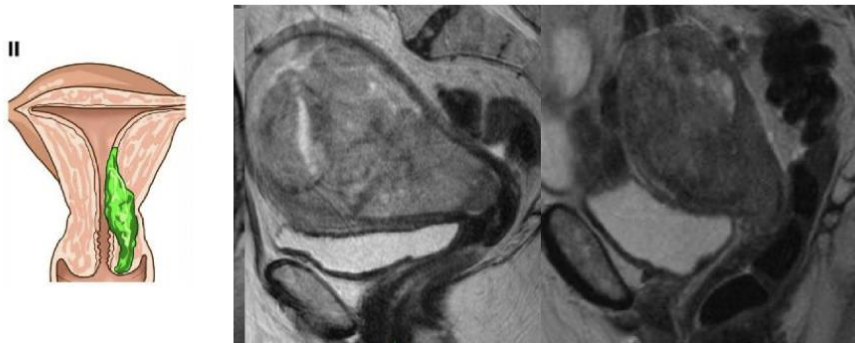


Figure 46. Tumeur de l'endomètre classée FIGO II.

- Stade III : extension extra-utérine, limitée au pelvis
 - IIIA : atteinte du corps utérin et/ou des annexes
 - IIIB : atteinte du vagin et/ou des paramètres
 - IIIC : envahissement ganglionnaire pelvien (C1) ou para-aortique (C2)

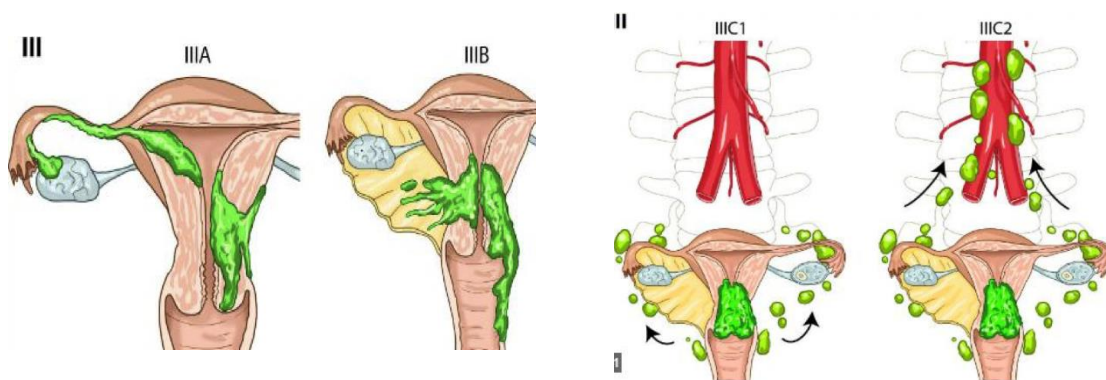


Figure 47. Tumeur de l'endomètre classée FIGO III.

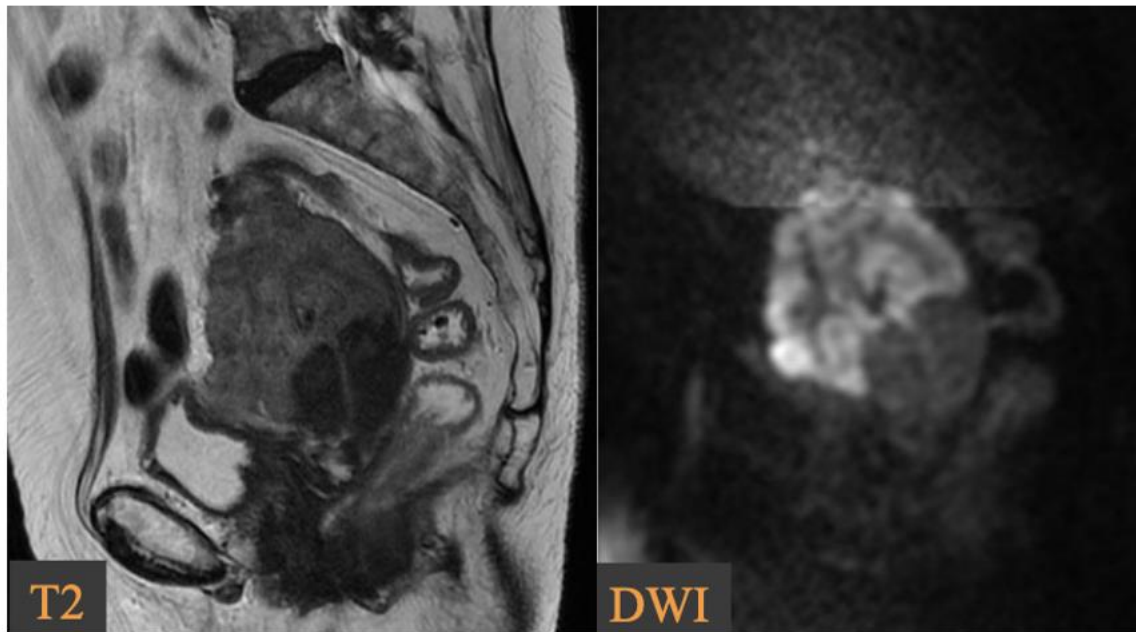


Figure 48. Tumeur de l'endomètre classée FIGO IIIa.

– **Stade IV : extension à distance**

- IVA : atteinte de la muqueuse vésicale et/ou rectale
- IVB : métastases ganglionnaires inguinale et/ou métastases à distance

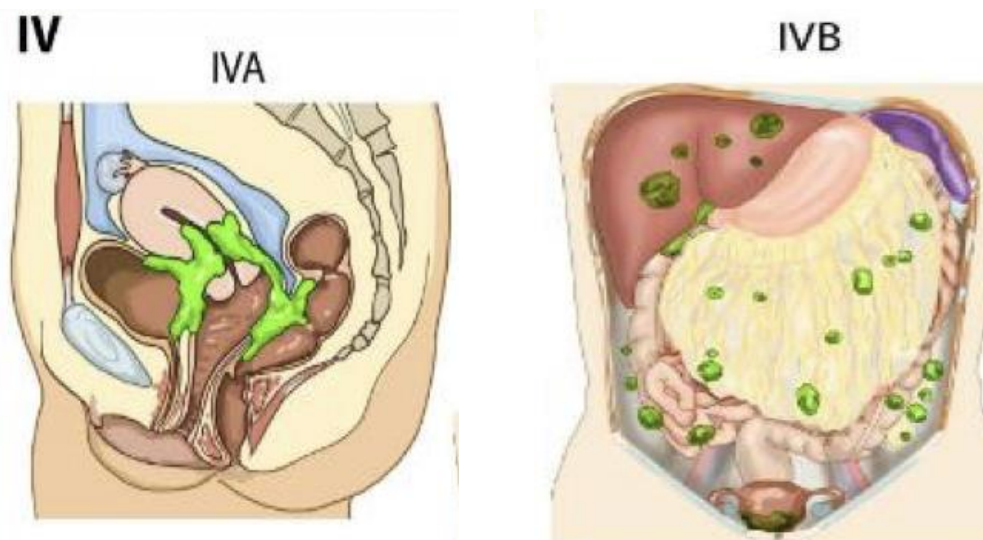


Figure 49. Tumeur de l'endomètre classée FIGO IV.

VI. ANATOMOPATHOLOGIE :

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (9) :
 - 100% des tumeurs sont des carcinosarcomes de l'endomètre.
- Dans la série de *Takeshima et al* (29) :
 - 33% des tumeurs sont localisées au niveau de l'ovaire,
 - 57% des tumeurs concernent l'endomètre.
- Dans la série de *M. Murray et al* (30) :
 - 80% des tumeurs sont des carcinosarcomes de l'endomètre,
 - 20% des tumeurs sont des rhabdomyosarcomes de l'endomètre.
- Dans notre série :
 - 40% des tumeurs sont des adénocarcinomes de l'endomètre.
 - 20% des tumeurs sont des carcinosarcomes de l'endomètre.
 - 20% des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes avec une différenciation sarcomateuse de l'endomètre.
 - 20% des tumeurs sont carcinomes épidermoïdes de l'ovaire.

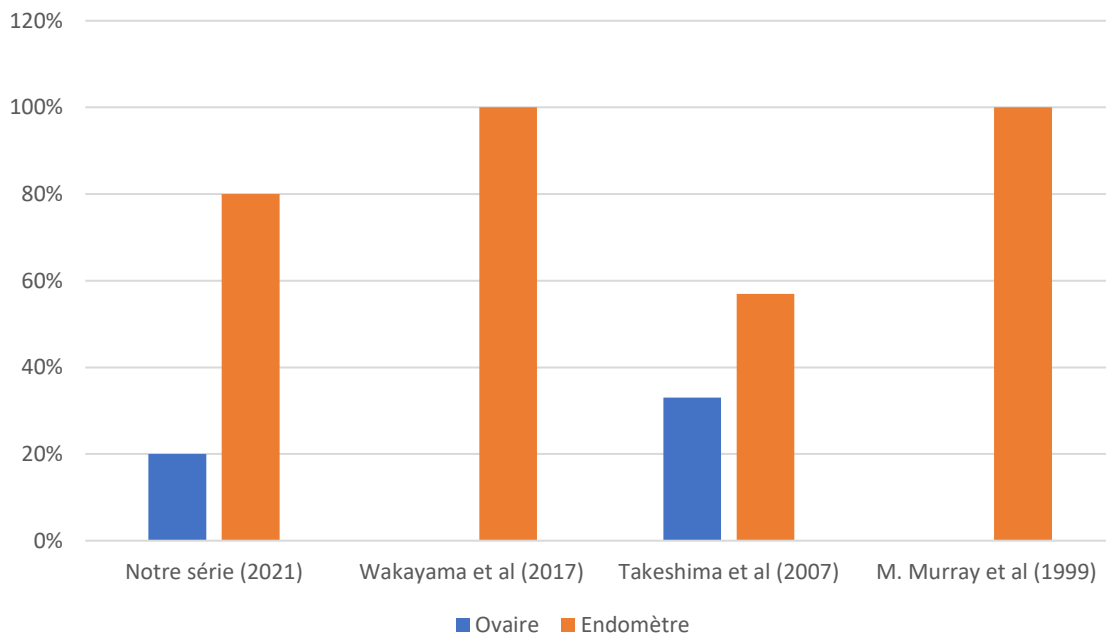


Figure 50. Localisation des tumeurs gynécologiques radio-induites selon les études.

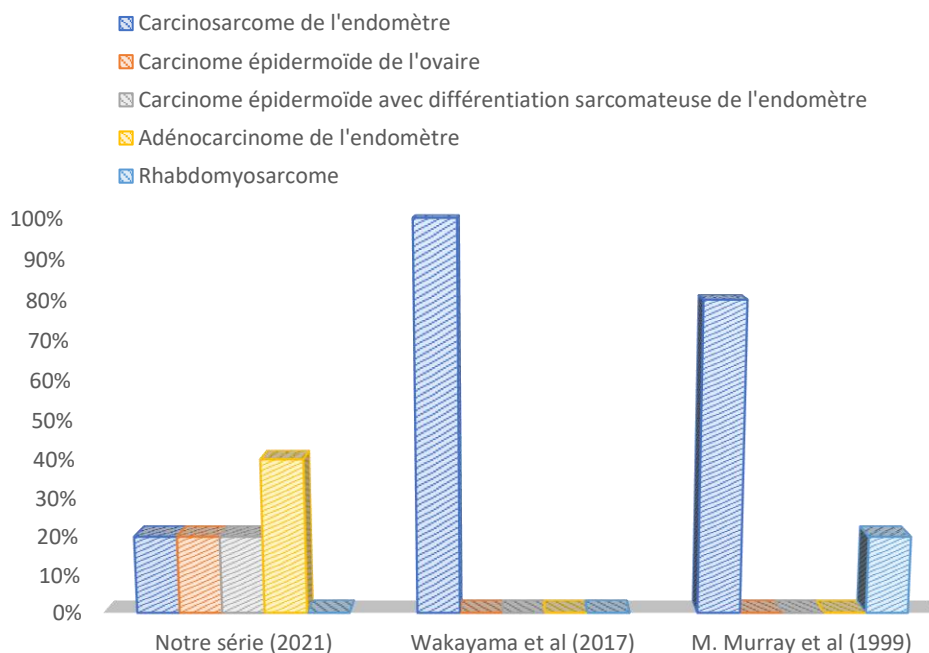


Figure 51. Types histologiques des tumeurs gynécologiques selon les études.

Ainsi, il paraît évident que les constats de notre étude sont en accord avec ceux des études précédemment réalisées, l'endomètre paraît être la localisation gynécologique de prédilection pour le développement d'un cancer radio-induit, suivi de l'ovaire. Concernant les types histologiques, le carcinosarcome est le plus fréquemment retrouvé dans les autres séries étudiées. Dans la nôtre, il occupe la seconde position juste après l'adénocarcinome.

Les types histologiques du cancer de l'endomètre sont classiquement regroupés en endométrioïdes, non endométrioïdes, ce dernier type regroupant le carcinome séreux papillaire, le carcinome à cellules claires, et le carcinosarcome, et les sarcomes.

Pour notre part, nous allons détailler les types histologiques servant notre thématique de cancérologie radio-induite, à savoir traiter de la dualité entre sarcomes, carcinomes et carcinosarcomes.

A. Sarcomes :

Les sarcomes sont un groupe de tumeurs hétérogènes malignes qui se forment aux dépens du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent comme le tissu musculaire ou l'os. Ils représentent 1% des cancers de l'adulte, 15% des cancers pédiatriques. Ils comportent plus d'une centaine de sous-types histologiques et sont généralement classés selon le type cellulaire auquel ils ressemblent : rhabdomyosarcomes s'ils dérivent du muscle squelettique, léiomyosarcomes s'ils dérivent du muscle lisse, ostéosarcome s'ils dérivent de l'os, angiosarcomes s'ils dérivent des vaisseaux sanguins, etc... (79). Les altérations génétiques définissent une classification moléculaire qui permet également de classer les sarcomes en deux grandes catégories : les sarcomes à caryotype complexe présentant de nombreuses anomalies et les sarcomes à caryotype simple présentant des mutations d'oncogènes ou des altérations spécifiques telles que des translocations réciproques, etc...

Pour définir un sarcome radio-induit, Cahan (Cahan et al, 1948) a proposé des critères considérés aujourd'hui comme référence de la littérature malgré le fait qu'ils soient jugés trop limitatifs : la tumeur doit être située dans le champ d'irradiation, l'histologie de la tumeur doit être différente de la lésion initiale, le délai d'apparition se doit être > 5 ans.

Plusieurs études ont démontré que plusieurs contextes génétiques, en particulier les mutations germinales de TP53 (syndrome de Li-Fraumeni), de RB1, de NF1 et de NF2 prédisposent aux sarcomes radio-induits (79).

Malgré le fait qu'ils soient rares, l'apparition de sarcomes radio-induits reste l'une des complications secondaires à la radiothérapie les plus graves et dont le pronostic est le plus sombre (Pour revue, Vautravers et al., 2010). Le temps de latence nécessaire à la définition d'un sarcome gynécologique radio-induit a longtemps été un sujet de débat sur lequel il n'y a pas encore de consensus. En se basant sur les rapports publiés en 1994 d'Hiroshima et de Nagasaki où la moyenne du temps de latence entre le diagnostic de sarcomes gynécologiques radio-induits et l'antécédent d'irradiation est de 10 à 15 ans. Cependant, la comparaison reste difficile vu que l'irradiation reçue par les populations victimes de l'explosion des bombes A est très différente. En effet, des particules et des ondes électromagnétiques hétérogènes sont contenues dans les retombées radioactives alors que des photons gamma issus de source au cobalt sont utilisés en irradiation médicale. Le facteur de qualité et les doses absorbées sont donc très difficiles à comparer, et rendent l'interprétation des résultats compliquée. Récemment, on s'accorde de plus en plus à dire qu'une estimation de 3 à 4 ans semblerait être plus raisonnable (79).

B. Carcinomes et carcinosarcomes :

Bien qu'une relation causale simple n'ait pas encore pu être établie, les preuves d'un rôle potentiellement inducteur des rayonnements ionisants dans le développement de sarcomes gynécologiques secondaires restent nombreuses.

En effet, l'apparition de sarcomes gynécologiques sporadiques est si rare dans la population générale que leur apparition plus fréquente après irradiation a contribué à rendre légitime l'entité des « sarcomes gynécologiques post-radiothérapie ». En revanche, il en n'est pas de même pour les carcinomes. Bien que l'apparition de carcinomes gynécologiques survenant après une irradiation ait été signalée à plusieurs reprises, l'existence d'une entité dite « carcinomes gynécologiques post-radiothérapie » est beaucoup moins reconnue, expliquant un nombre moindre d'études documentant le sujet.

Cette difficulté à se familiariser avec ces cancers peut être due à plusieurs facteurs qui s'entremêlent de manière complexe :

- L'incidence beaucoup plus élevée de carcinomes gynécologiques sporadiques dans l'ensemble population,
- La spécificité de l'origine des cancers de la sphère gynécologique : de même que les sarcomes, la littérature décrit que la localisation préférentielle du cancer irradié précédant l'apparition d'un carcinome est le col de l'utérus, tumeur liée à l'HPV, suivie du vagin et de la vulve, également liés à l'HPV. Il serait donc possible qu'une infection, ou qu'une surinfection à HPV, soit plus plausiblement le facteur prédisposant au développement d'un carcinome post-radiothérapie, quand ce dernier est classiquement lié à l'HPV.
- La frontière sarcome-carcinosarcome-carcinome : il a été signalé sur les résultats de nombreuses séries qu'une proportion non négligeable des cancers gynécologiques post-radiothérapie sont des carcinosarcomes. Il

existe désormais un consensus sur le fait que la majorité des carcinosarcomes utérins, bien qu'étiquetés comme « sarcomes », sont en fait des carcinomes peu différenciés, répondant également aux nominations de carcinomes métablasiques ou encore carcinomes avec dédifférenciation (1)

- Avant d'étiqueter un carcinome comme survenant après une radiothérapie, il est indispensable d'avoir éliminé au préalable une récurrence, une poursuite évolutive, ou une deuxième localisation, trois exigences qui sont difficile à réunir en pratique (31)

Les critères permettant de retenir un carcinome post-radiothérapie ont été classiquement calqués de ceux définissant un sarcome post-radiothérapie, si ce n'est un délai sensiblement diminué d'apparition entre les deux cancers :

- La tumeur doit être située dans le champ d'irradiation,
- L'histologie de la tumeur doit être différente de la lésion initiale,
- Le délai d'apparition se doit être > 3 ans.

La génétique s'est penchée sur la question de la faible incidence des carcinomes radio-induits, par rapport à celle des sarcomes : une double mutation serait nécessaire pour induire un carcinome après irradiation (allèle récessif), alors qu'une mutation unique suffirait pour qu'un sarcome apparaisse (allèle dominant) (41).

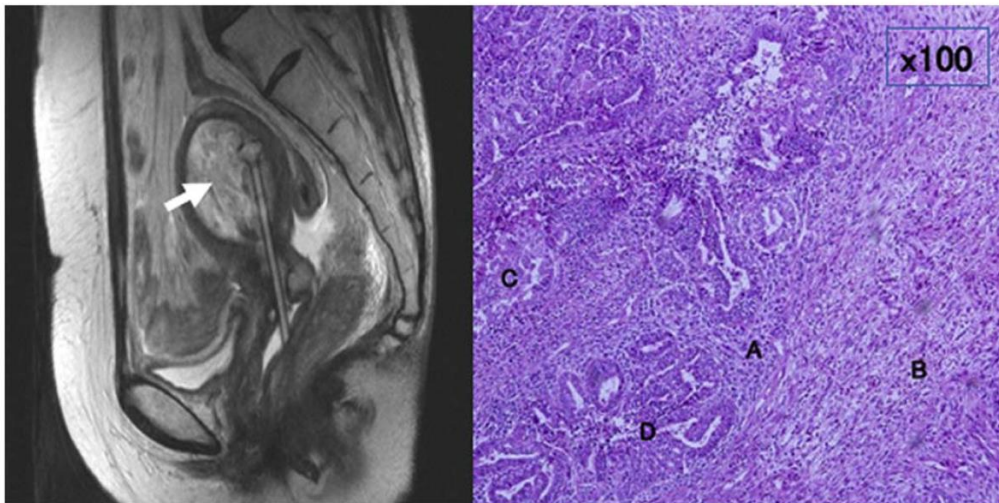


Figure 52. *A gauche une coupe sagittale en T2 d'une IRM montrant une cavité utérine occupée par une tumeur hyper-intense, à droite des cellules tumorales comprenant un sarcome stromal de l'endomètre de haut grade (A), un rhabdomyosarcome (B), un carcinome à cellules claires (C), un carcinome épidermoïde (D) (coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100) (10)*

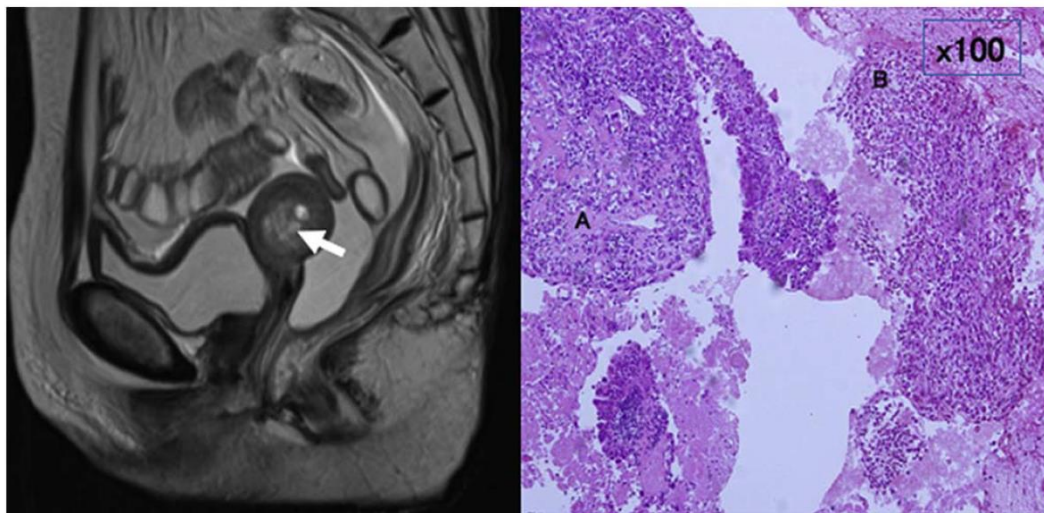


Figure 53. *A gauche une coupe sagittale en T2 d'une IRM montrant une cavité utérine occupée par une tumeur hyper-intense, à droite des cellules tumorales comprenant un carcinosarcome (A), un carcinome à cellules claires (B), (coloration à l'hémotaxylène-éosine x 100) (10)*

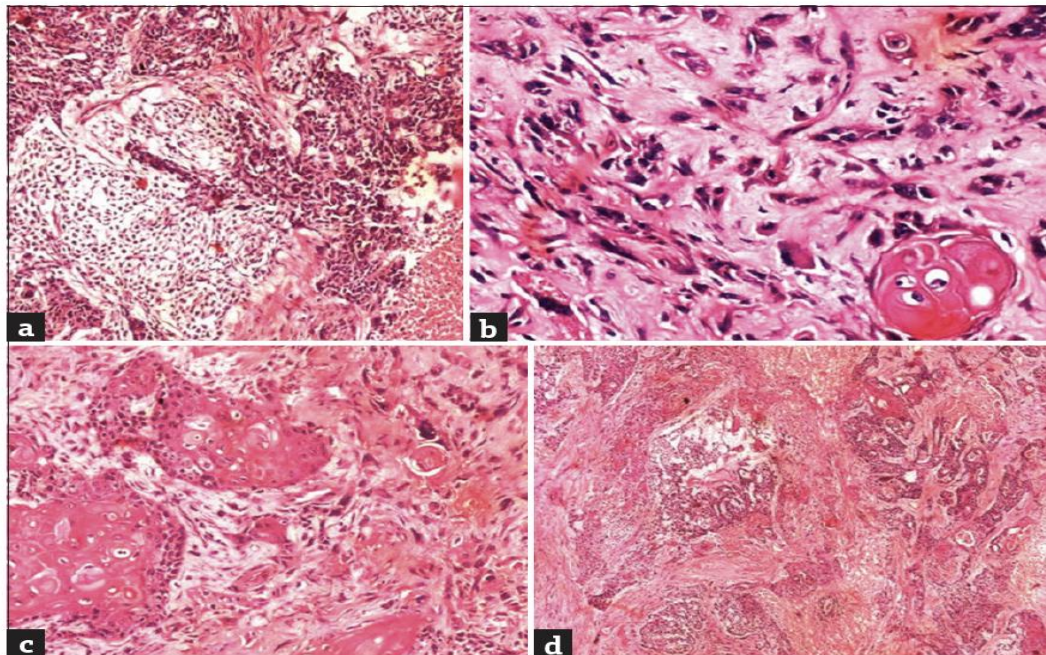


Figure 54. Nids de cellules tumorales avec une composante stromale entremêlée (a, coloration à l'hémotaxylene-éosine x 100) (d coloration à l'hémotaxylene-éosine x 100), composante sarcomateuse à fond myxoïde (b, (coloration à l'hémotaxylene-éosine x 200), différenciation squameuse dans la tumeur (c, coloration à l'hémotaxylene-éosine x 100), (7)

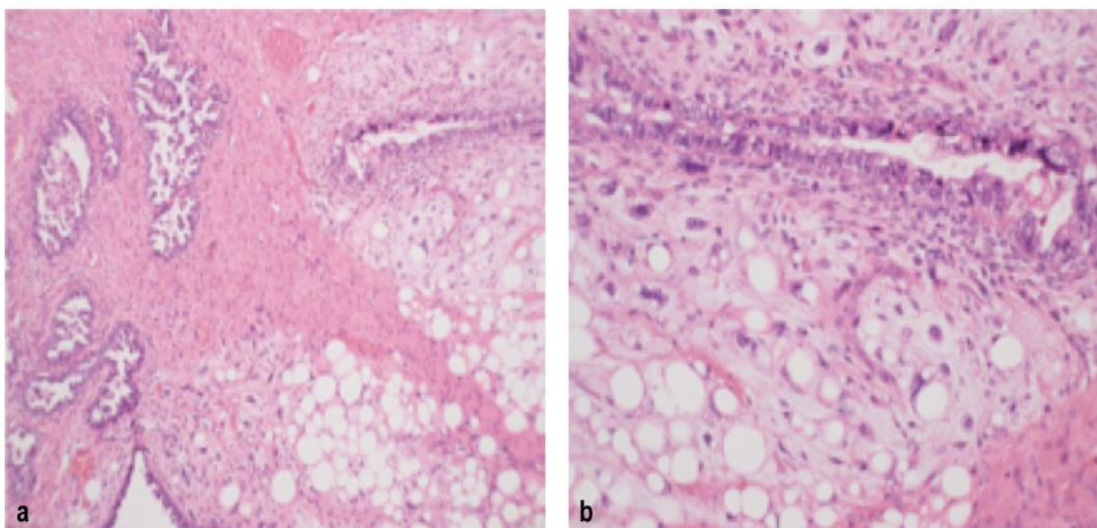


Figure 55. Composante carcinosarcomateuse (a) et sarcomateuse avec différenciation lipomateuse (b) (coloration à l'hématoxyline-éosine x100) (9)

VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (9) :
 - Le 1/3 des tumeurs ont été traitées par chirurgie seule.
 - Le 1/3 des tumeurs ont été traitées par chirurgie avec chimiothérapie.
 - Le 1/3 des tumeurs n'ont reçues que des soins palliatifs.
- Dans la série de *M. Murray et al.* (30) :
 - 60% des tumeurs ont été traitées par chirurgie seule.
 - 20% des tumeurs sont été traitées par chirurgie avec chimiothérapie.
 - 20% des tumeurs n'ont reçues que des soins palliatifs.
- Dans notre série :
 - 40% des tumeurs ont été traitées par chimiothérapie seule.
 - 60% des tumeurs ont été traitées par chirurgie avec chimiothérapie.

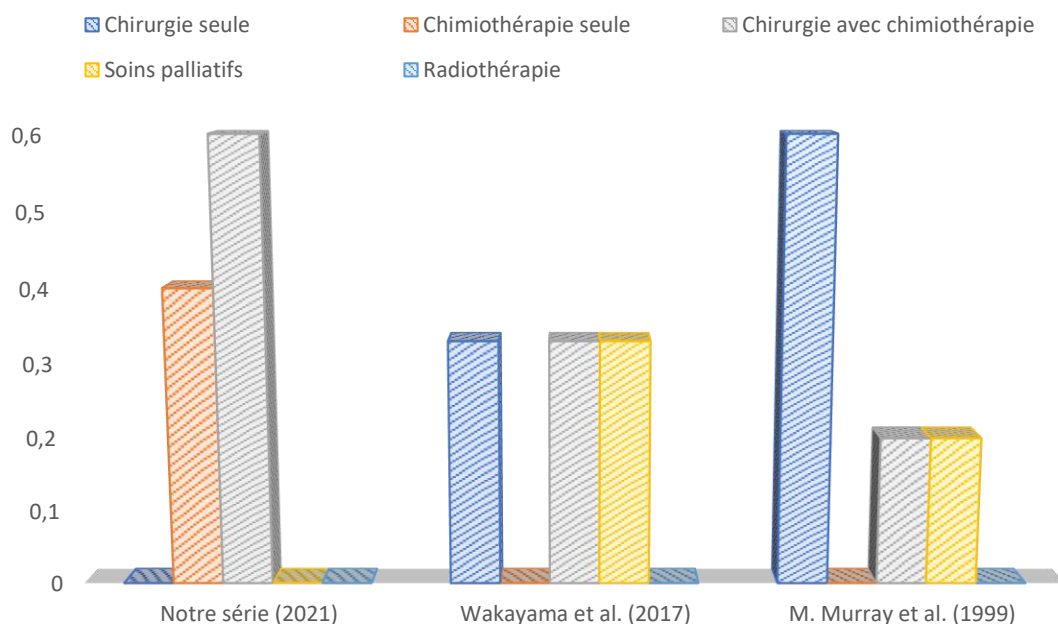


Figure 56. Soins administrés aux patientes selon les différentes études.

La prise en charge des tumeurs radio-induites s'avère être compliquée : les interventions chirurgicales sont considérées souvent difficiles et les tumeurs sont le plus souvent radio-résistantes.

Nous remarquons que les prises en charge diffèrent en fonction de l'étude.

Certaines voient en la chirurgie le pilier unique pour contrer l'évolution de ses tumeurs, d'autres voient la nécessité d'y associer la chimiothérapie pour un effet thérapeutique potentialisé. Les soins palliatifs sont administrés en dernier recours devant l'absence de toute option thérapeutique.

A. Classification pré-thérapeutique des tumeurs de l'endomètre :

Les nouvelles recommandations de la prise en charge du cancer de l'endomètre 2021 (5) ont établi une classification en 4 groupes de risque (faible, intermédiaire, haut-intermédiaire et élevé basées sur :

- Les données de la classification FIGO 2009,
- L'analyse anatomopathologique : type, grade binaire, emboles,
- Les données de l'analyse moléculaire : il est maintenant recommandé de réaliser une analyse complémentaire associant les marqueurs immuno-histochimiques (p53, MLH1, PMS2, MSH6, et MSH2) et un test moléculaire (analyse de mutation du domaine d'exonucléase du POLE). Cette classification moléculaire est particulièrement encouragée pour les tumeurs de haut grade. L'analyse des mutations POLE peut être omise dans les cas de tumeurs à faible risque et risque intermédiaire avec un bas grade histologique.

Cette classification servira à adapter le traitement chirurgical initial et également le traitement adjuvant.

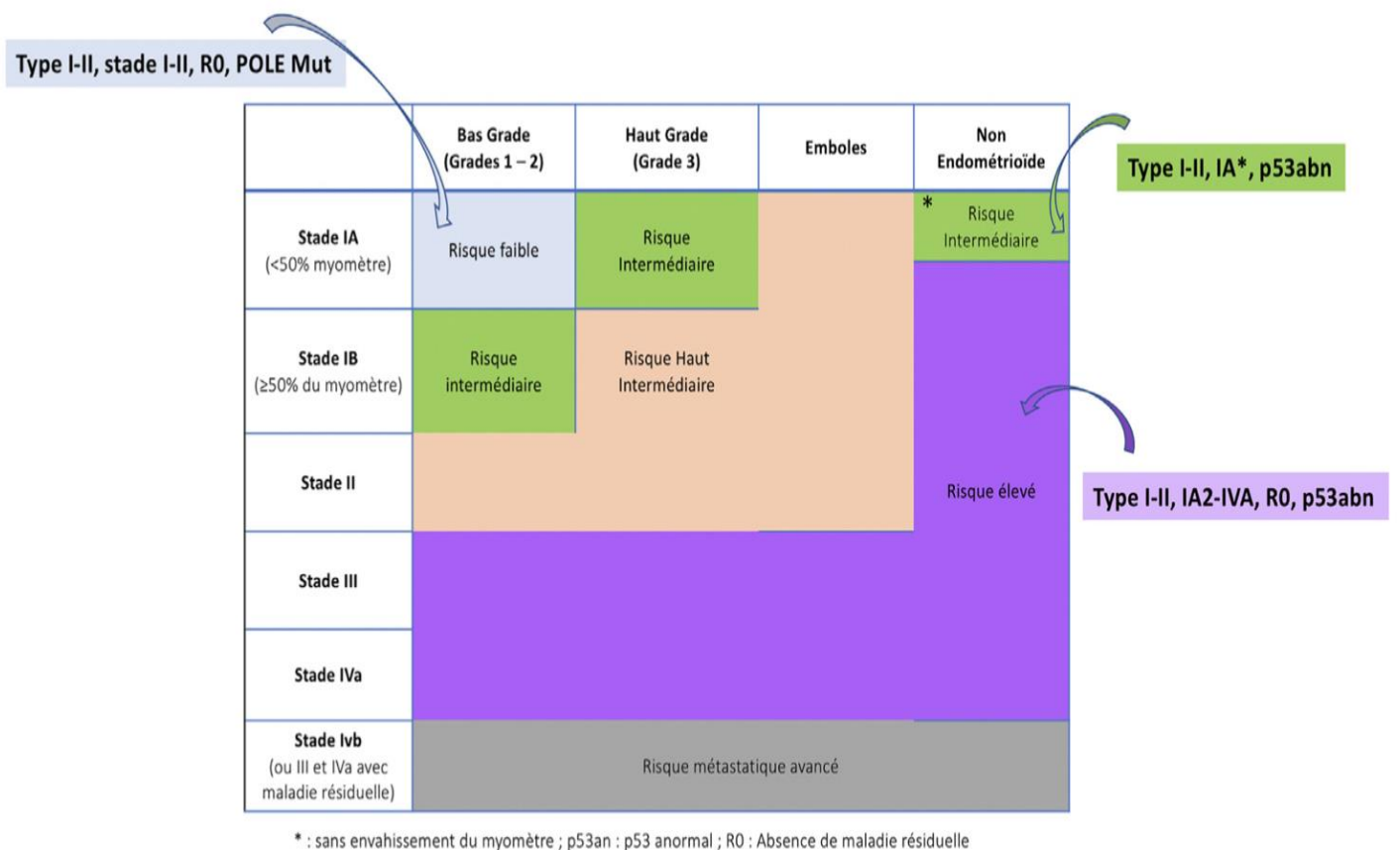


Figure 57. Classification pré-thérapeutique selon les recommandations conjointes aux trois sociétés savantes européennes d'oncologie gynécologique (ESGO), de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et d'anatomo-pathologie (ESP) (5)

B. Moyens thérapeutiques :

1. Traitement chirurgical :

Une prise en charge chirurgicale optimale est souvent difficile vu la localisation et le caractère infiltrant des tumeurs, mais elle reste un traitement phare avec un impact majeur sur la survie des patients.

Le meilleur taux de survie a d'ailleurs été obtenu chez les patientes traitées par chirurgie exclusive : 20 mois dans la série de *Wakayama et al* (9). À condition qu'une résection à large marge soit effectuée ; une meilleure chance de guérison est assurée par une détection précoce.

Pour optimiser les résultats, le diagnostic de cancer gynécologique post-irradiation doit être suspecté précocement, lorsque des altérations ou des symptômes surviennent dans cette région préalablement irradiée (79).

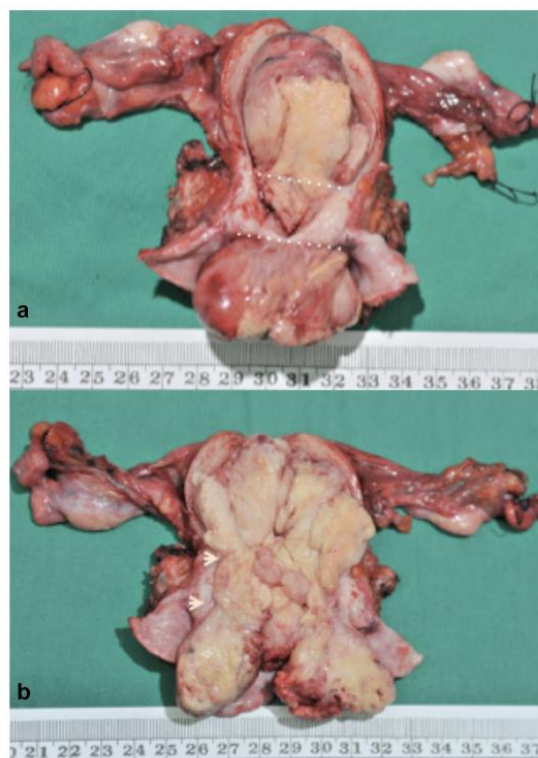


Figure 58. Pièce d'hystérectomie objectivant une tumeur solide occupant la cavité utérine, le col utérin, et les 2/3 supérieurs du vagin (7).

2. Chimiothérapie :

Quelques auteurs ont rapporté le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des cancers gynécologiques post-radiothérapie. Cette modalité de traitement peut être proposée dans le cadre de la stratégie thérapeutique, mais son rôle est difficile à évaluer.

Les études s'attardant sur les stratégies thérapeutiques ayant opté pour une chimiothérapie exclusive sont peu nombreuses. Elles montrent généralement un taux de survie faible, résultat concordant avec les résultats de notre étude. En effet, nous n'avons eu recours à la chimiothérapie seule que devant l'impossibilité de réaliser une chirurgie d'exérèse, ou devant le refus de la patiente d'opter pour celle-ci. Un taux de survie faible ; généralement de 6 mois est observé chez les patientes traitées uniquement par chimiothérapie (*Lagrange et al., 2010*).

Par contre, la chimiothérapie adjuvante semblerait potentialiser l'effet stérilisant de la chirurgie. *L'étude de Bielack et al (2012)* a montré qu'une association de chirurgie et de polychimiothérapie comme traitement pour les sarcomes de l'endomètre radio-induits rendrait leur pronostic plus proche de celui des sarcomes primitifs avec un taux de survie globale à 7 ans de 50% (79).

La possibilité d'utiliser la chirurgie agressive combinée à la chimiothérapie commence à être explorée par de nombreuses études dans le but d'améliorer les résultats pour les patients (79).

3. Radiothérapie :

Lorsqu'il s'agit d'une tumeur sporadique, l'irradiation adjuvante est souvent utilisée comme un gold standard dans la prise en charge, alors que lorsqu'il s'agit d'une tumeur gynécologique radio-induite, les patientes opérées n'en bénéficient que très rarement.

Dans les cas d'une tumeur post-irradiation, et vu que le tissu a déjà été irradié à presque la dose de tolérance tissulaire, la radiothérapie à haute dose est limitée. Dans de rares cas, une guérison apparente a été obtenue grâce à la radiothérapie et à l'hyperthermie.

Toutefois une ré-irradiation dans des cas sélectionnés pourrait être permise grâce au développement de techniques telles que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. La décision est d'ailleurs toujours bien réfléchiée après réunion de concertation pluridisciplinaire. Généralement, on a recours à la radiothérapie externe dans le cadre d'un néo de l'endomètre en cas d'adénopathie pelviennes, la curiethérapie est utilisée pour éviter les récives vaginales.

C. Indications selon les recommandation 2021 de la société Française d'Oncologie Gynécologique SFOG 2021 (5) :

1. Prise en charge chirurgicale initiale :

– Concernant les patientes présentant apparemment un stade FIGO I ou II (5) :

- L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est le geste de référence, une hystérectomie élargie n'est réalisée que si nécessaire pour assurer le caractère in sano de la résection.
- Une omentectomie infra-colique sera associée pour les carcinomes séreux, carcinosarcomes et indifférenciés.
- Une reprise chirurgicale de stadification peut être proposée si celle-ci n'a pas été complète lors de la chirurgie initiale pour les patientes présentant un risque « haut-intermédiaire » ou « élevé » et si cela peut avoir une implication pour les modalités du traitement adjuvant.
- La chirurgie de stadification ganglionnaire peut comporter :
 - Une procédure de ganglion sentinelle : proposée pour les groupes à risques bas ou intermédiaire, recommandée pour les groupes haut intermédiaires et élevés quel que soit le type histologique.
 - Un curage ganglionnaire : comportant des curages pelviens bilatéraux et lombo-aortiques étendus à la veine rénale.
- Concernant le cas particulier des patientes avec comorbidités contre-indiquant la chirurgie classique, il serait possible de proposer : une voie d'abord vaginale pour hystérectomie et annexectomie bilatérale. Si contre-indication à la chirurgie, sera proposée une curiethérapie exclusive pour les bas grade, associée à une radiothérapie externe pour les hauts grades ou les tumeurs infiltrant profondément le myomètre.

- Concernant les patientes présentant apparemment un stade FIGO III ou IV (5) :
 - Une chirurgie de résection complète, incluant l'exérèse des adénopathies suspectes, doit être proposée si la tolérance de la patiente le permet.
 - Les curages ne sont recommandés à titre systématique, seule une exérèse des adénopathies suspectes doit être proposée.
 - En cas de tumeur non résécable d'emblée, il convient de discuter en RCP des modalités du traitement par radiothérapie externe et curiethérapie suivie de la chimiothérapie, ou bien une chimiothérapie première si on envisage une chirurgie d'exérèse au décours en cas de bonne réponse.
- Concernant le cas particulier de maladie résiduelle après chirurgie (marges de résection positives, atteinte de la paroi pelvienne, envahissement vaginal (5) : une prise en charge personnalisée valisée en RCP doit être proposée, comprenant de la radiothérapie ou de la chimiothérapie ou une association des deux.

2. Traitement adjuvant :

- Les indications de traitement adjuvant sont maintenant basées selon la nouvelle définition des groupes à risque de récurrence incluant la classification moléculaire si les analyses sont disponibles.
- Prises en charges spécifiques selon la classification moléculaire (5) :
 - 5 classifications ont été définies : les tumeurs ultramutées avec mutations POLE pathogéniques (POLEmut), les tumeurs hypermutées avec micro-satellites instables (MSI)/MMRd, avec un nombre élevé de copies/p53abn, avec un nombre faible de copies/NSMP, avec classifications multiples.
 - Tumeurs POLEmut : Le pronostic est excellent pour ce type de tumeur. Si le risque faible a été déterminé sur la base de la mutation du domaine

exonucléase de POLE, l'abstention thérapeutique est recommandée pour les stades I et II en raison d'un très faible risque de récurrence. Pour les tumeurs POLEmut de stade III-IVA, les données de la littérature semblent insuffisantes pour privilégier l'abstention thérapeutique. Un traitement adjuvant par radio chimiothérapie est recommandé en l'absence de donnée suffisantes. De plus, l'inclusion dans des essais thérapeutiques est encouragée.

- Tumeurs p53abn : Le pronostic pour ce type de tumeurs apparaît plus sombre. Les tumeurs p53abn sont considérées comme à haut risque de récurrence en cas d'invasion myométriale. Il existe donc un bénéfice à un traitement par radio chimiothérapie adjuvante pour les stades I à III (Essai PORTEC-3). Néanmoins, en cas de tumeur p53abn limitée à un polype endométrial ou sans invasion myométriale (risque intermédiaire), une abstention thérapeutique peut être discutée en raison de l'absence d'inclusion de ces patientes dans des essais thérapeutiques randomisés et d'un bénéfice incertain de la chimiothérapie ainsi que de la curiethérapie.
- Tumeurs MMRd et NSMP : Ces tumeurs sont en grande partie à risque intermédiaire et bénéficient par conséquent d'une curiethérapie adjuvante. Cependant, ces tumeurs sont considérées à haut risque si le stade est III-IVA en résection complète. Il existe un bénéfice de la radiothérapie pour les tumeurs MMRd et NSMP à risque élevé, par conséquent elle est recommandée. La chimiothérapie concomitante semble avoir un bénéfice pour les tumeurs NSMP notamment pour le stade III. Néanmoins, la place de la chimiothérapie pour les tumeurs MMRd n'est pas établie à ce jour.

- Prises en charge spécifiques sans la classification moléculaire (5) :
- Stades I et stades II :
 - Le groupe à risque faible : aucun bénéfice à la radiothérapie externe ou à la curiethérapie vaginale n'a été démontré dans ce sous-groupe de patientes.
 - Le groupe à risque intermédiaire : la curiethérapie vaginale reste recommandée afin de diminuer le risque de récurrence vaginale avec une moindre morbidité en comparaison à la radiothérapie externe. Une abstention thérapeutique peut être discutée pour les patientes de moins de 60 ans.
 - Le groupe à risque haut-intermédiaire : en l'absence d'atteinte ganglionnaire après stadification chirurgicale (pN0), la curiethérapie reste recommandée pour diminuer le risque de récurrence vaginale, il est également possible de réaliser une radiothérapie externe en cas d'invasion lymphovasculaire substantielle ainsi que pour les stades II, afin de réduire les risques de récurrences ganglionnaires pelviennes et para-aortiques. De même, une chimiothérapie peut être discutée en cas de grade élevé et/ou d'invasion lymphovasculaire substantielle. Enfin, de manière similaire à 2016, l'abstention thérapeutique reste une option. En cas de statut ganglionnaire inconnu (cN0/pNx) quand la stadification ganglionnaire chirurgicale n'a pas été effectuée, une radiothérapie externe est recommandée en cas d'invasion lymphovasculaire substantielle, afin de réduire les récurrences pelviennes ainsi qu'en cas de stade II. En l'absence d'emboles lymphovasculaires pour les hauts grades et les carcinomes endométrioïdes de stade II grade 1, la curiethérapie reste recommandée afin de réduire les récurrences

locales. La chimiothérapie trouve une indication pour les tumeurs de haut grade et/ou en cas d'invasion lymphovasculaire substantielle.

→ Le groupe à risque élevé : une radio-chimiothérapie concomitante ou séquentielle est recommandée afin d'améliorer le contrôle loco-régional ainsi que la survie globale et la survie sans progression. La chimiothérapie seule reste néanmoins une alternative possible. De plus, les carcinosarcomes doivent être considérés comme des cancers de l'endomètre à haut risque et non pas comme des sarcomes.

- Stades avancés III et IV : Pour les patientes présentant des cancers de l'endomètre de stades avancés, l'association d'une chimiothérapie et d'une radio-curiethérapie reste recommandée après discussion pluridisciplinaire.

D. Particularités de la prise en charge des sarcomes, recommandations du CNGOF (81) :

1. Traitement chirurgical :

– Le traitement consensuel des sarcomes localisés reste la chirurgie.

– Traitement standard :

- En cas de diagnostic suspecté avant l'intervention, l'abord est la voie haute (laparotomie médiane, cœlioscopie), il n'y a pas de recours à la voie vaginale ni à l'extraction de la pièce par voie vaginale (risque de rupture tumorale).
- L'hystérectomie totale ± annexectomie par voie haute est l'intervention de référence. Le morcellement de la pièce opératoire est interdit. La pièce opératoire doit être envoyée à l'état frais et stérile pour pouvoir réaliser les différents examens histologiques et de biologie moléculaire.

- Le curage lymphatique n'est pas systématique. Un curage n'est à réaliser qu'en cas d'adénopathies suspectes d'envahissement sur l'imagerie préopératoire.
 - En cas de sarcome du stroma endométrial de bas grade, une annexectomie bilatérale est préconisée du fait de la sensibilité hormonale de ces tumeurs.
 - En cas de léiomyosarcome ou de sarcome indifférencié de haut grade, l'annexectomie bilatérale n'a pas démontré son intérêt. En l'absence d'atteinte macroscopique, elle n'est pas systématique.
- Options à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire :
- Une réintervention peut se discuter lorsque le diagnostic histologique est posé en post-opératoire (totalisation d'une hystérectomie subtotale, annexectomie).
 - Dans les formes évoluées, une chirurgie large doit être discutée en RCP.
 - En cas de récurrence métastatique, la chirurgie des métastases devra être discutée.

2. Radiothérapie :

- Pour les sarcomes du stroma endométrial : la radiothérapie n'a pas montré d'intérêt certain.
- Pour les léiomyosarcomes et sarcomes peu différenciés : la radiothérapie pelvienne (50 Gy en 25 fractions sans curiethérapie) pourrait diminuer les récurrences pelviennes mais n'augmente pas la survie globale. Elle est optionnelle, à discuter en fonction des risques de toxicité (âge, antécédents et chimiothérapie adjuvante). En postopératoire, une radiothérapie peut être proposée lorsque l'exérèse est incomplète du fait de l'extension de la maladie et en l'absence de reprise chirurgicale.

- Lorsque le geste chirurgical est contre-indiqué ou refusé par la patiente, une radiothérapie exclusive peut également être discutée.
- La radiothérapie stéréotaxique est également possible en cas d'atteinte oligométastatique si chirurgie non retenue, à discuter en RCP.

3. Traitements médicaux :

– En situation adjuvante :

- La chimiothérapie adjuvante n'a pas démontré pour l'instant de bénéfice clair : son administration est à discuter en RCP.
- Une hormonothérapie adjuvante peut être une option, à discuter en RCP, pour les sarcomes du stroma endométrial de bas grade.

– En situation métastatique ou récidivante :

- La chimiothérapie : Elle a montré son intérêt même si la survie globale reste faible (en fonction des différentes molécules utilisées, les taux de réponse varient entre 17 et 42%).

→ En monothérapie, les drogues les plus efficaces sont : la doxorubicine à la dose de 60 ou 75 mg/m² (10 à 25% de réponse), l'ifosfamide (17 à 32% de réponse), le cisplatine (3 à 42% de réponse), le vépéside (6 à 11% de réponse).

→ Plusieurs études ont montré un avantage à la polychimiothérapie en terme de taux de réponse quand il s'agit de traiter les sarcomes de haut grade ou indifférenciés. Aucun argument scientifique formel ne peut être retenu dans le choix des protocoles de chimiothérapie. Les indications devront en être discutées au cas par cas en RCP en fonction des caractéristiques de la tumeur, de l'état général et des souhaits de la patiente.

- L'hormonothérapie :
 - Plusieurs études rapportent des réponses parfois longues avec des hormonothérapies par acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol.
 - Les anti-aromatases et analogues de la LHRH ont aussi été testés.
 - Le tamoxifène est contre-indiqué.
 - Le THS est aussi contre-indiqué après traitement.
 - Pour les léiomyosarcomes avec récepteurs hormonaux positifs, une hormonothérapie est possible.
- Les thérapies ciblées : les anti-angiogéniques ont prouvé un certain intérêt dans la prise en charge, le pazopanib a montré son intérêt dans le sous-groupe de patientes avec des léiomyosarcomes dans l'étude PALETTE : pazopanib versus placebo en situation de rechute.
- Les traitements de radiologie interventionnelle (radiofréquence ou cryoablation) peuvent être envisagés si une chirurgie des métastases est impossible lorsque la lésion est de petite taille.

VIII. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

La survie globale a été définie comme étant le délai entre le diagnostic et la date de décès ou le délai entre la date entre le diagnostic et la date de dernières nouvelles pour les patientes vivantes.

- Dans la série d'*Wakamaya et al.* (10) :
 - 100% des patientes sont décédées à 2 ans.
 - La survie moyenne est de 9 mois.
- Dans la série de *M. Murray et al.* (31) :
 - 80% des patientes sont décédées à 2 ans.
 - 20% ont été perdues de vue.
 - La survie moyenne est de 12.25 mois.
- Dans notre série :
 - 60% des patientes sont décédées à 2 ans.
 - La survie moyenne est de 19 mois.

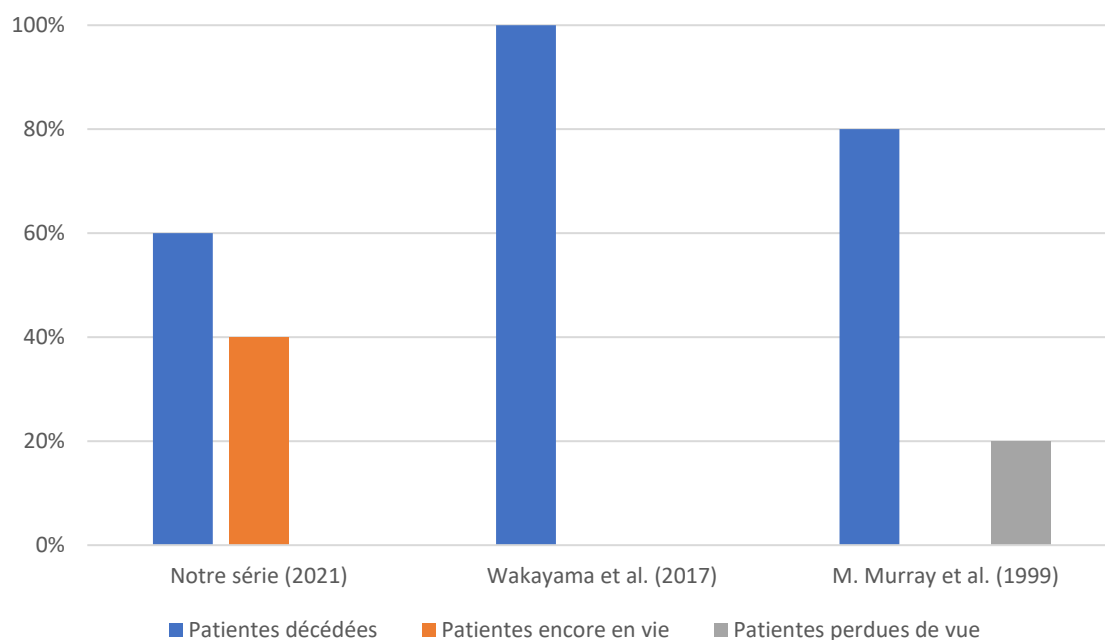


Figure 59. Évolution des patientes en fonction des études.

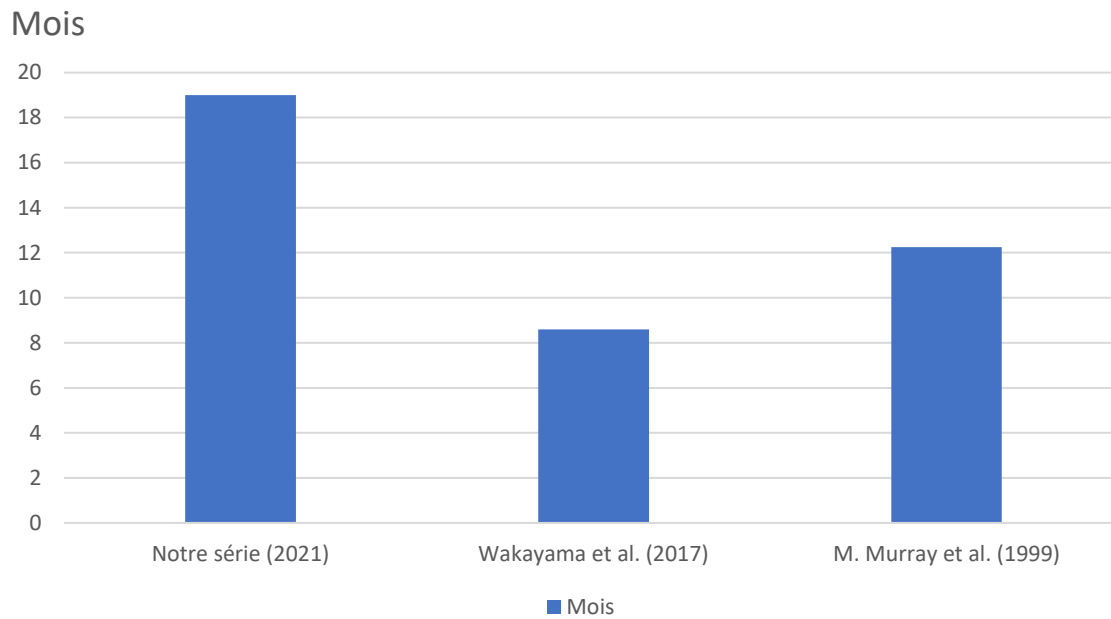


Figure 60. Survie moyenne à 5 ans des patientes décédées selon les études.

Les tumeurs gynécologiques radio-induites sont en règle générale des tumeurs agressives, souvent de haut grade, avec un potentiel élevé de récurrence locale. Leur potentiel métastatique est également élevé.

Ainsi, les tumeurs développées en territoire irradié semblent être de pronostic moins favorable que celles de novo.

Plusieurs facteurs conditionnent ce pronostic, ils sont regroupés dans la classification 2021 citée plus haut et comptant les éléments suivants : les données de la classification FIGO, l'analyse anatomopathologique (type, grade binaire, emboles), et les données de l'analyse moléculaire.

En effet, le diagnostic des tumeurs en territoire irradié est difficile et souvent tardif, sans compter la difficulté de mise en œuvre d'un traitement par chirurgie d'où l'importance du suivi post-thérapeutique minutieux. Il ne semble pas y avoir une différence en termes de survie entre les différents types histologiques.

IX. RECOMMANDATION POUR MINIMISER LE RISQUE DE RADIO-CARCINOGENÈSE :

A. Tenir compte de l'âge :

L'un des premiers paramètres à prendre en considération est l'âge. Lors de l'élaboration des protocoles de radiothérapie et quand il s'agit d'une femme jeune ; la préoccupation majeure devrait être le risque de cancer radio-induit. Chez les femmes âgées, ce risque doit encore être largement pris en compte dans la décision thérapeutique. Chez les femmes plus âgées, il devient quasiment négligeable (12).

Bien que peu fréquents, les cancers du col utérin peuvent survenir chez la femme très jeune, notamment si prédisposition génétique il y a. Le choix du protocole thérapeutique doit être dicté par la notion de « bénéfices-risque ». Un traitement non irradiant, bien entendu aussi efficace et à la condition évidente de ne prendre aucun risque de dégrader les taux de guérison, serait souhaitable. Dans d'autres cas, ce seront des associations thérapeutiques (surtout chimio-radiothérapie) qui permettront de diminuer significativement tout à la fois la dose et le volume à irradier. La notion de protection d'organe est tout autant efficace qu'elle est d'actualité (12).

Les protons peuvent trouver, une place de choix surtout dans ce type de situations difficiles. Malgré leur composante neutronique, ils sont souvent performants cibler au mieux la tumeur grâce au pic de Bragg en limitant l'impact des faisceaux d'entrée et de sortie. Malgré les problèmes d'accessibilité, ils peuvent être proposés pour irradier les sujets jeunes.

B. Réduire les volumes irradiés :

Les zones pénombres seront automatiquement réduites par la réduction des volumes irradiés. Pour ce fait, les très grands faisceaux de la seconde moitié du XX^{ème} siècle ont été presque complètement abandonnés pour réduire les effets déterministes que le risque de cancers radio-induits. Les résultats ne se sont pas fait attendre ; la réduction des volumes irradiés a conduit à une réduction très significative des cancers radio-induits (19, 23).

Quand il choisit ses volumes d'irradiation, le radiothérapeute doit toujours envisager le risque de cancers radio-induits. Une justification est toujours de rigueur quand il s'agit de l'extension de ces volumes : les tables de Partin régissent l'irradiation large des aires ganglionnaires pelviennes, le risque d'atteinte ganglionnaire est évalué par la formule de Roach et les nomogrammes disponibles. Il est aujourd'hui admis que l'irradiation des aires ganglionnaires ne se justifie pas si le risque théorique est $< 15\%$. L'essai de l'EORTC sur l'irradiation est un exemple type de la recherche de la meilleure adaptation possible des volumes à irradier.

C. Adapter la technique d'irradiation :

Le radiothérapeute aurait pu avoir l'impression d'avoir gagné tout autant sur le front du contrôle tumoral que sur le front des effets déterministes et des cancers radio-induits avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, puis de l'arcthérapie volumique modulée, et la stéréotaxie extracranienne. Mais en 2017, puis en 2019, les conclusions de deux équipes indépendantes leur firent changer d'avis (13). Il a été démontré que la modulation d'intensité était susceptible de doubler le taux de cancers radio-induits par deux articles et d'autres travaux du même auteur (13). Ce risque pourrait même d'avantage augmenter avec des reculs longs et des âges plus jeunes (28, 32).

L'augmentation des volumes recevant de faibles doses à distance du volume cible serait donc le point faible de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Lors des traitements avec modulation d'intensité, cette augmentation de « dose intégrale » ne peut en effet être niée, mettant en causes plusieurs facteurs :

- La multiplication (fréquente) des faisceaux, augmentant systématiquement vu le nombre accru des faisceaux d'entrée et de sortie, les volumes recevant de faibles doses ;
- L'irradiation à faible dose du rayonnement de « fuite » de toute tête d'accélérateur vu le temps d'irradiation et le nombre d'unités moniteur supérieurs en par rapport à ceux d'une radiothérapie classique.

Une augmentation du risque de cancers radioinduits ; liée directement à ces volumes irradiés à faible dose, a donc été logiquement calculée en partant de ces données et en utilisant le modèle linéaire sans seuil (« linear no threshold »).

- Les techniques modernes comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité permettent de réduire les marges et les volumes irradiés et ainsi les zones de pénombre pour mieux cibler la tumeur.
- Le nombre d'unités moniteur utilisé en radiothérapie classique étant supérieur à celui des unités de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité en plus du fait que le rayonnement classique soit diffusé directement par les coins mécaniques font que les doses à distance du volume cible sont toujours plus importantes que les doses à distance liées à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Enfin, le modèle linéaire sans seuil a été utilisé en considérant toutes les doses comme potentiellement carcinogène; aussi faibles soit-elles. De même, le risque à ces niveaux de dose élevés est surestimé par la relation linéaire à forte doses si la relation réelle est en cloche ou en plateau.

- Les risques liés aux techniques modernes ont été calculés par d'autres auteurs, en proposant d'autres modélisations de la relation dose-effet et/ou des mesures directes, en tenant compte des améliorations apportées par les nouvelles technologies dans les régions recevant les plus fortes doses^{61,62}. Une radiothérapie de plus en plus précise et conformationnelle compenserait les volumes recevant les faibles doses, il n'y aurait donc pas d'augmentation du risque liée aux technologies modernes.
- Tout au plus, le rayonnement de fuite de la tête des accélérateurs pourrait poser problème dans certains cas de figure : les constructeurs devraient tout mettre en œuvre pour réduire ce rayonnement et devraient porter à la connaissance des utilisateurs le niveau de ce rayonnement de fuite.

D. Utilisation raisonnable et justifiée de l'imagerie de contrôle :

La radiothérapie guidée par l'image est devenue incontournable (25).

Mais cette imagerie de contrôle pourrait délivrer des doses significatives, en particulier si une ou plusieurs tomographies coniques sont effectuées à chaque séance. Des volumes plus larges que les volumes cibles sont couverts par ces contrôles d'imagerie. Une multiplication inutile des procédures d'imagerie devrait donc être évitée, et les doses délivrées par cette imagerie embarquée devraient être réduites.

La dose liée au guidage par l'image pour chaque traitement devrait être évaluée et il faudrait éventuellement rediscuter la technique si cette dose apparaît trop élevée : un surdosage ignoré donc non pris en compte de 8 à 10% pourrait être secondaire à une imagerie embarquée inadaptée (27). En effet, le risque d'effets déterministes augmenterait tout autant que celui de cancers radio-induits avec un tel surdosage.

E. S'adapter aux organes :

Les organes ou tissus se comportent de manière très différente en termes de sensibilité à la carcinogenèse ; certains semblent particulièrement peu sensibles à la radio-carcinogenèse avec un risque faible d'apparition de cancer radio-induit tel que l'intestin grêle. Au contraire, certains organes sont à « haut risque » de cancers radio-induits tels que la thyroïde, la glande mammaire, et l'endomètre.

L'organe en cause n'étant pas le seul facteur à prendre en compte, la prise en compte multidimensionnelle de plusieurs facteurs étroitement intriqués est nécessaire pour l'adaptation aux organes. L'âge de la patiente à l'irradiation reste notamment le paramètre clé à prendre en compte dans le raisonnement de mise en place de la stratégie thérapeutique.

CONCLUSION

Même s'ils ne constituent qu'un faible pourcentage des cancers survenant secondairement après une première tumeur maligne, les cancers gynécologiques radio-induits, liés directement à la radiothérapie, ne peuvent, ni ne doivent être occultés ou ignorés. Ils justifient un suivi régulier sur le long terme, précisément adapté aux paramètres précédemment décrits. Chez la patiente assez jeune, ce suivi doit impérativement largement dépasser les 5 années classiques.

Les nouvelles technologies (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, arcthérapie volumétrique modulée, radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracranienne) amènent à délivrer des doses faibles (moins de 5 % des doses prescrites) à des volumes plus importants que ne le faisaient les techniques classiques. Cela a pu faire craindre à un moment une augmentation du risque de cancers radio-induits.

L'utilisation de nouvelles modélisations de la relation dose-effet et la prise en compte des réductions des volumes irradiés grâce aux techniques modernes ont heureusement montré qu'en termes de risque de carcinogénèse les technologies modernes étaient équivalentes, voire parfois supérieures, aux techniques classiques ; cela semble être confirmé par les études épidémiologiques qui commencent à être disponibles.

La prévention des cancers radio-induits après radiothérapie repose sur la réduction, chaque fois qu'elle est possible, des volumes irradiés. Enfin, l'âge de la patiente reste l'un des paramètres majeurs à prendre en compte ; il existe un continuum entre la femme jeune où le risque - élevé - de cancer radio-induit doit impérativement être pris en compte pour la décision thérapeutique, et la femme plus âgée, où le risque quasi nul ne pose presque plus de problème. Entre les deux, l'adaptation de la technique (la moins «irradiante» raisonnablement possible) et la prise en compte des sensibilités différentes des divers organes doivent permettre de limiter le risque de cancer radio-induit après une radiothérapie moderne.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Bien que rares, les cancers gynécologiques consécutifs à une irradiation thérapeutique sont une réalité qui ne peut, au jour d'aujourd'hui être ignorée. Il est actuellement établi que les radiations ionisantes sont en effet un facteur de risque contribuant au développement de seconds cancers primitifs radio-induits.

La sphère gynécologique est considérée comme un ensemble d'organes pour lesquels le risque relatif de carcinogénèse tissulaire radio-induite est relativement important. Les sarcomes gynécologiques post-radiothérapie sont une entité reconnue dans la littérature, les rayonnements ionisants ayant prouvé leur légitimité dans le processus de radio-induction. En revanche, l'existence de carcinomes gynécologiques post radiothérapie est beaucoup plus difficile à démontrer.

Cette thématique présente ainsi une difficulté majeure qui est de prouver le caractère radio-induit des tumeurs gynécologiques survenant après une radiothérapie pour un précédent cancer localisé dans la même zone. Il n'existe en effet, aucun moyen histologique de les distinguer des tumeurs sporadiques survenant sans antécédent d'irradiation. La réponse à cette question commence peu à peu à se démystifier grâce aux derniers avènements de la biologie moléculaire.

Le risque de la radio-carcinogénèse gynécologique reste ainsi assez important pour être pris en considération au cours de l'élaboration des protocoles de traitement en gynéco-oncologie, impliquant ainsi un respect rigoureux des nouvelles recommandations constamment mises à jour tout en gardant à l'esprit la balance entre risques et bénéfices.

L'étude que nous avons assemblée autour de cette thématique est une étude rétrospective analytique non interventionnelle réalisée dans le service de Gynécologie et Obstétrique I du CHU Hassan II de Fès qui s'étale sur 7 ans ; du 1^{er} janvier 2014 au 7 juin 2021. Elle porte sur 5 patientes dont la moyenne d'âge lors de la survenue du premier cancer gynécologique traité par radiothérapie est de 58.6 ans et celle de la survenue du deuxième cancer post-irradiation est de 63.7 ans. Nos 5 patientes ont tout d'abord présenté un carcinome épidermoïde du col de l'utérus, tous traité par RCC. La moyenne de la dosimétrie reçue est de 53.6 avec un fractionnement adapté au stade de chaque patiente notamment aux différentes régions à irradier. La durée totale de la radiothérapie a varié de 2 à 4 mois. Quatre de nos patientes ont également bénéficié d'une curiethérapie endovaginale à l'exception d'une seule patiente, avec une moyenne de dosimétrie de 26.5 Gy, un fractionnement entre 6.5 et 7 Gy/F hebdomadaire, et une durée totale variant entre 2 à 3 mois. Quatre de nos patientes ont développé en post-radiothérapie un cancer de l'endomètre, la dernière quant à elle a présenté un cancer de l'ovaire.

Ce travail vise ainsi à préciser les caractéristiques des cancers gynécologiques radio-induits dans notre série et de les comparer aux données de la littérature.

ABSTRACT

Although rare, gynecological cancers following therapeutic irradiation are a reality that cannot be ignored today. It is currently established that ionizing radiation is indeed a risk factor contributing to the development of second primary radiation-induced cancers.

The gynecological sphere is considered as a group of organs for which the relative risk of radiation-induced tissue carcinogenesis is relatively high. Post-radiotherapy gynecological sarcomas are a recognized entity in the literature, as ionizing radiation has proven its legitimacy in the radiation-induced process. On the other hand, the existence of post-radiotherapy gynecological carcinomas is much more difficult to demonstrate.

A major difficulty in this field is to prove the radiation-induced character of gynecological tumors occurring after radiotherapy for a previous cancer located in the same area. Indeed, there is no histological way to distinguish them from sporadic tumors occurring without a history of irradiation. The answer to this question is gradually becoming clearer thanks to the latest advances in molecular biology.

The risk of gynecological radiation carcinogenesis remains important enough to be taken into consideration during the elaboration of treatment protocols in gynecological oncology, thus implying a rigorous respect of the new and constantly updated recommendations while keeping in mind the balance between risks and benefits.

The study that we have assembled around this theme is a non-interventional retrospective analytical study carried out in the Department of Gynecology and Obstetrics I of the Hassan II University Hospital of Fez, which is spread over 7 years; from January 1, 2014 to June 7, 2021. It concerns 5 patients whose average age at the time of the occurrence of the first gynecological cancer treated by radiotherapy is 58.6 years and that of the occurrence of the second post-irradiation cancer is 63.7 years. Our 5 patients first presented with squamous cell carcinoma of the cervix, all treated with RCC. The average dosimetry received was 53.6 with a fractionation adapted to the stage of each patient, especially to the different regions to be irradiated. The total duration of radiotherapy varied from 2 to 4 months. Four of our patients also received endovaginal brachytherapy, with the exception of one patient, with an average dosimetry of 26.5 Gy, a fractionation between 6.5 and 7 Gy/F weekly, and a total duration varying between 2 and 3 months. Four of our patients developed endometrial cancer after radiation therapy, and the last one developed ovarian cancer.

The aim of this work is to specify the characteristics of radiation-induced gynecological cancers in our series and to compare them with the data in the literature.

ملخص

على الرغم من ندرتها ، إلا أن السرطانات النسائية التي تعقب التعرض للإشعاع العلاجي هي حقيقة لا يمكن تجاهلها اليوم. ثبت حاليًا أن الإشعاع المؤين هو بالفعل عامل خطر يساهم في تطوير سرطانات أولية مستحثة بالإشعاع.

يعتبر مجال أمراض النساء كمجموعة من الأعضاء التي يكون فيها الخطر النسبي لتسرطن الأنسجة الناجم عن الإشعاع مرتفعًا نسبيًا. تعتبر الأورام اللحمية النسائية بعد العلاج الإشعاعي كيانًا معترفًا به في الأدبيات ، حيث أثبت الإشعاع المؤين شرعيته في العملية التي يسببها الإشعاع. من ناحية أخرى ، يصعب إثبات وجود سرطانات أمراض النساء بعد العلاج الإشعاعي.

تتمثل الصعوبة الرئيسية في هذا المجال في إثبات الطابع الناجم عن الإشعاع لأورام أمراض النساء التي تحدث بعد العلاج الإشعاعي لسرطان سابق يقع في نفس المنطقة. في الواقع ، لا توجد طريقة نسيجية لتمييزها عن الأورام المتفرقة التي تحدث بدون تاريخ من التشعيع. أصبحت الإجابة على هذا السؤال أكثر وضوحًا بشكل تدريجي بفضل التطورات الأخيرة في علم الأحياء الجزيئي.

تظل مخاطر التسرطن الإشعاعي لأمراض النساء مهمة بما يكفي لأخذها في الاعتبار أثناء وضع بروتوكولات العلاج في طب الأورام النسائية ، وبالتالي تنفيذ الاحترام الصارم للتوصيات الجديدة والمحدثة باستمرار مع مراعاة التوازن بين المخاطر والفوائد.

الدراسة التي قمنا بتجميعها حول هذا الموضوع هي دراسة تحليلية بأثر رجعي غير تدخلية أجريت في قسم أمراض النساء والتوليد 1 بمستشفى جامعة الحسن الثاني بفاس ، والتي تمتد على مدى 7 سنوات ؛ من 1 كانون الثاني (يناير) 2014 إلى 7 حزيران (يونيو) 2021. وتتعلق بخمسة مرضى يبلغ متوسط أعمارهم وقت حدوث أول سرطان نسائي عولجوا عن طريق العلاج الإشعاعي 58.6 سنة وأن الإصابة بالسرطان الثاني بعد التشعيع هو 63.7 سنة . عانى المرضى الخمسة أولاً من سرطان الخلايا الحرشفية في عنق الرحم ، وجميعهم عولجوا بمرض سرطان الخلايا الكلوية. كان متوسط قياس الجرعات المستلمة 53.6 مع تجزئة تم تكييفها مع مرحلة كل مريض ، خاصةً في المناطق المختلفة المراد تشعيعها. تراوحت المدة الإجمالية للعلاج الإشعاعي من 2 إلى 4 أشهر. أربعة من مرضانا تلقوا أيضًا المعالجة الكثبية داخل المهبل ، باستثناء مريض واحد ، بمتوسط جرعات 26.5 غراي ، وتجزئة بين 6.5 و 7 غراي / فنهائيت أسبوعيًا ، ومدة إجمالية تتراوح بين 2 و 3 أشهر. أصيب أربعة من مرضانا بسرطان بطانة الرحم بعد العلاج الإشعاعي ، وآخرهم أصيب بسرطان المبيض.

الهدف من هذا العمل هو تحديد خصائص السرطانات النسائية التي يسببها الإشعاع في سلسلتنا ومقارنتها بالبيانات الموجودة في الأدبيات.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Second Malignancies after radiation therapy : update on pathogenesis and cross-sectional imaging findings – Lokesh Khanna , Srinivasa R. Prasad, Sireesha Yedururi, Anand M. Parameswaran, Leonardo P. Marcal, Kumar Sandra Segaran, Sree Harsha Tirumani, Christine O. Menias, Venkata S. Katabathina, Radiation Society of North America RSNA, *2021*
- [2]. Treatment-related toxicity from the use of radiation therapy for gynecologic malignancies – Kristin A Bradley, Derek R McHaffie, Barbara Goff, Arno J Mundt, Don S Dizon, *2021*
- [3]. Late Radiation-Related Toxicities in Patients Treated for Early Stage Cervical Carcinoma by Surgery and Adjuvant Radiotherapy : a Retrospective Imaging Study – Katarina Nadova, Miroslava Burghardtova, Klara Fejfarova, Klaudia Reginacova and Hana Malikova, doi: 10.3389/pore.2021.1609915, *2021*
- [4]. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer – Rui-Xue Huang¹ and Ping-Kun Zhou, *2020*
- [5]. Quelles nouveautés pour la prise en charge du cancer de l'endomètre ? Le point sur les recommandations européennes de 2021, H. Azais, L. Lecointre, G. Canlorbe, Pour la société Française d'Oncologie Gynécologique SFOG, *2021*
- [6]. The Role of Particle Therapy in the Risk of Radio-induced Second Tumors: A Review of the Literature – Angelica Facchetti, Amelia Barcellini, Francesca Valvond, Marco Pullia, *2019*
- [7]. Second primary cancer after radiotherapy for cervical cancer – Akihiko Wakayama, Wataru Kudaka, Tadaharu Nakasone, Yusuke Taira, Yoichi Aoki, *2018*
- [8]. Radiation induced secondary malignancies : a review article – Chinna Babu Dracham, MD, Abhash Shankar, MD, Renu Madan, MD Department of Radiotherapy and Oncology, PGIMER, Chandigarh, India,

- [9]. Radiation-induced uterine carcinosarcoma after concurrent chemoradiotherapy for cervical squamous cell carcinoma - Joana Moreira-Barros Kuan-Gen Huang Tsung-Hsun Tsai, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal Department of Obstetrics and Gynecology, Chang Gung Memorial, Hospital, Linkou Medical Center, Taoyuan, Taiwan, *2018*
- [10]. Secondary uterine carcinosarcoma after concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer - Akihiko Wakayama, Wataru Kudaka, Tadaharu Nakasone, Yusuke Taira, Yoichi Aoki, *2017*
- [11]. Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies - Sophia C. Kamran, Amy Berrington de Gonzalez, Andrea Ng, Daphne Haas-Kogan, Akila N. Viswanathan, American Cancer Society, *2016*
- [12]. Prévention des cancers radio-induits, J.-M. Cosset, C. Chargarib, C. Demoord, P. Giraud, S. Helfre, F. Mornex, A. Mazala, *2016*,
- [13]. Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives, Ng J, Shuryak I. *Cancer Manag Res 2015*,
- [14]. Implication de la transition endothélium-mésenchyme dans le développement des complications des radiothérapies, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Laboratoire de Recherche en Radiobiologie et Radiopathologie, *2015*
- [15]. A. Radiation epidemiology, a perspective on Fukushima, John D Boice Jr, Department of Medicine, Division of Epidemiology, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt School of Medicine, Nashville, USA, *2015*
- [16]. Measurements of the neutron dose equivalent for various radiation qualities, treatment machines and delivery techniques in radiation therapy. *Phys Med Biol*, Hälg RA, Besserer J, Boschung M, Mayer S, Lomax AJ, Schneider U. *2014*;59:2457-68.

- [17]. Second primary cancers in survivors of cervical cancer in the Netherlands: Implications for prevention and surveillance, Melina Arnold, Lifang Liu, Gemma G. Kenter, Carien L. Creutzberg, Jan Willem Coebergh, Isabelle Soerjomataram, *2014*
- [18]. Le problème des faibles doses en radiothérapie : quel risque de carcinogenèse radio-induite ? Chargari C, Cosset JM. *Bull Cancer* **2013**;100:1333-42.
- [19]. Declining use of radiotherapy in stage I and II Hodgkin's disease and its effect on survival and secondary malignancies. Koshy M, Rich SC, Mahmood U, Kwok Y. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **2012**;82:619-20.
- [20]. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. Berrington de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. *Lancet Oncol* **2011**;12:353-60.
- [21]. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, et al. *Br J Cancer* **2010**;102:220-6.
- [22]. Pelvic Imaging Following Chemotherapy and Radiation Therapy for Gynecologic Malignancies, Helen C. Addley, Hebert Alberto Vargas, Penelope L. Moyle, Robin Crawford, Evis Sala, *RadioGraphics* **2010**
- [23]. Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review. Tubiana M. *Radiother Oncol* **2009**;91:4-15.
- [24]. Cancer risk estimates from the combined Japanese A-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy. *Radiat Environ Biophys* **2008**;47:253-63.

- [25]. A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction. Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. *Phys Med Biol* **2008**;53:R193-241.
- [26]. Quality assurance needs for modern image-based radiotherapy: recommendations from 2007 interorganizational symposium on "quality assurance of radiation therapy: challenges of advanced technology". Williamson JF, Dunscombe PB, Sharpe MB, Thomadsen BR, Purdy JA, Deye JA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2008**;71:S2-12.
- [27]. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. Schneider U, Walsh L. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2008**;70:1530-6
- [28]. L'accident d'épinal : passé, présent, avenir. Peiffert D, Simon JM, Eschwège F. *Cancer Radiother* **2007**;11:309-12.
- [29]. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. *Radiat Res* **2007**;167:12-42.
- [30]. Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone : long term survival, late complications and incidence of second cancers - T Ota N Takeshima, T Tabata, K Hasumi and K Takizawa, Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Ariake 3-10-6, Koutou-ku, Tokyo 135-8550, Japan; *British Journal of Cancer*, **2007**
- [31]. Carcinomas of the female genital tract occurring after pelvic irradiation : a report of 15 cases - Jeffrey D. Seidman, M.D., Dhruv Kumar, M.D., Jonathan A. Cosin, M.D., William E. Winter, III, M.D., Carla Cargill, M.D., and Charles R. Boice, M.D, **2006**

- [32]. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. Hall EJ. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2006**;65:1-7.
- [33]. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2005**;62:1195
- [34]. ICRP Publication 99. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. *Ann ICRP* **2005**;35.
- [35]. Les tumeurs solides radio-induites post-thérapeutiques, de la clinique à la biologie, mise au point, vol VII/n°4 aout **2004**
- [36]. Cancers radio-induits du pharynx et du larynx, Université de Nantes, UFR de médecine et de techniques médicales, Olivier Malard, **2003**
- [37]. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950-1997. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. *Radiat Res* **2003**;160:381-407.
- [38]. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in endometrial cancer following radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* **2003**;95:971Y80.
- [39]. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, Stovall M, Kuban DA, White RA, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003**;56:83-8.[20]
- [40]. Uterine papillary serous carcinoma after pelvic radiation therapy for cancer of the cervix, N. BEHTASH, A. TEHRANIAN, F.A. ARDALAN and P. HANJAN, Departments of Gynecology Oncology and Pathology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, and 3 Temple University, PA, USA, **2002**
- [41]. Pathology of the Female Genital Tract, Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, et al. 5th edn. New York: Springer Verlag, **2002**:501Y9.

- [42]. Postradiation sarcomas: 20 cases and a literature review, Elizabeth m. Murray, Dudley Werner, Elizabeth a. Greeff, and Deryck a. Taylor, Departments of radiation oncology and anatomical pathology, Groote Schuur hospital and university of cape town, Cape town, South Africa, *1999*
- [43]. Peut-on savoir si un cancer est dû à la radioactivité ? Les lésions des chromosomes et de l'ADN fournissent un faisceau d'indices. Dutrillaux B. La recherche *1998* ; 308 : 68-77
- [44]. Cancers radio-induits : le point en 1997. Cosset JM. Cancer/Radiother *1997* ; 1823-835
- [45]. Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells. De Murcia JM, Niedergang C, Trucco C, Ricoul M, Dutrillaux B, Mark Met al. *1997* ; 94 : 7303-7307
- [46]. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2 006 Norwegian male patients. Hoff-Wanderas E., Fossa S., Tretli S. Eur J Cancer *1997* ; 33 : 253-62.
- [47]. Cancer predisposition, radiosensitivity and the risk of radiation-induced cancers. II. A mendelian single-locus model of cancer predisposition and radiosensitivity for predicting cancer risks in populations. Chakraborty R, Sankaranarayanan K. Radiation Research *1995* ; 143 : 293-301
- [48]. Mettler FA, Upton AC. Carcinogenesis of specific organ sites in Medical effects of ionizing radiation, Philadelphia, Company WBS Ed., Library of congress cataloging-inpublication Data, *1995*.
- [49]. Mattsson A, Ruden BI, Palmgren J, Rutqvist LE. Dose and time response for breast cancer risk after radiation. Br J Cancer *1995* ; 72 : 1054-1061
- [50]. Doll R. Hazards of ionizing radiation: 100 years of observations on man. Br J Cancer *1995* ; 72 : 1339-1349

- [51]. Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with X-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* **1995** ; 34 : 713-719
- [52]. Mettler FA, Upton AC. Chapter three: effects on genetic material in Medical effects os ionizing radiation, Philadelphia, Company WBS Ed., Library of congress cataloging-in-publication Data, **1995**
- [53]. Mettler FA, Upton AC. Chapter ten: probability of causation in an individual in medical effects os ionizing radiation, Philadelphia, Company WBS Ed., Library of congress cataloging-in-publication Data, **1995**
- [54]. Sabatier L, Lebeau J, Dutrillaux B. Radiation-induced carcinogenesis: individual sensitivity and genomic instability. *Radiat Environ Biophys* **1995** ; 34 : 229-232
- [55]. Mettler FA, Upton AC. Chapter four: cancer induction and dose-response models in Medical effects os ionizing radiation, Philadelphia, Company WBS Ed., Library of congress cataloging-in-publication Data, **1995**
- [56]. Mabuchi K, Soda M, Ron E. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part I. Use of tumor registries in Hiroshima and Nagasaki for incidence studies. *Radiat Res* **1994** ; 137 : 1-16
- [57]. Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE, Soda M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV. Comparison cancer incidence and mortality. *Radiat Res* **1994** ; 137 : 98-112
- [58]. DL, Kusumi M, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lumphoma and multiple myeloma. 1950-1987. *Radiat Res* **1994** ; 137 : 68-97

- [59]. Pitcher ME, Davidson TI, Fischer C, Thomas JM. Post irradiation sarcoma of soft tissue and bone. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20:53-56.
- [60]. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II. Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1994; 137 : 17-67
- [61]. Radon and lung cancer risk. A joint analysis of eleven underground miner studies. Bethesda, Ed., 1994
- [62]. Little JB. Cellular, molecular and carcinogenic effects of radiation. *Hematology/oncology clinics of north America* 1993; 7 : 337-352.
- [63]. Robinson E., Bar Deroma R., Rennert G., Neugut A.I. A comparison of the clinical characteristics of second primary and single primary sarcoma: a population-based study. *J Surg Oncol* 1992; 50 : 263-6.
- [64]. Boice J, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachussets. *Radiat Res* 1991; 125 : 214-222
- [65]. ICRP Publication 60.1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICR* 1991:21.
- [66]. Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P. Treatment Strategy in Hodgkin's disease. John Libbey Eurotext; 1990.
- [67]. Amendola BE, Amendola MA, McClatchery KD, Miller CH. Radiation-associated sarcoma: a review of 23 patients with post-radiation sarcoma over a 50 years period. *Am J Clin Oncol* 1989;
- [68]. Al Achkar W, Sabatier L, Dutrillaux B. Influence of time and cell cycle phase on radiation-induced chromosome lesions. *Ann Genet* 1988; 31 : 87-90
- [69]. Preston DL, Pierce DA. The effect of changes in dosimetry on cancer mortality risk estimates in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1988; 114 : 437-466

- [70]. Shore RE, Woodward E, Hildreth N, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B. Thyroid tumors following thymus radiation. *Cancer Inst* **1985**
- [71]. Shore RE, Albert RE, Reed M, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer incidence among children irradiated for ringworm of the scalp. *Radiat res* **1984**; 100 : 192–204
- [72]. Tubiana M. Cancers par nuisances thérapeutiques : cancers et radiothérapie. *Bull cancer* **1983** ; 70 : 47–54
- [73]. Smith P, Doll R. Mortality among patients with ankylosis spondylitis after a single treatment course with X-rays. *Br J Cancer* **1982** ; 284 : 449–460
- [74]. Steeves RA, Bataini JP. Neoplasms induced by megavoltage radiation in the head and neck region. *Cancer* **1981** ; 47 : 1770–1774.
- [75]. Seydel HG. The risk of tumor induction in man following medical irradiation for malignant neoplasm. *Cancer* **1975** ; 35 : 1641–1645.
- [76]. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer* **1948** ; 05 : 3–29
- [77]. March HC. Leukaemia in radiologists. *Radiology* **1944** ; 43 : 275–278.
- [78]. Arnstein A. Uber den sogenannten "Schneebergen Lungenkrebs". *Verh Dtsch Ges Pathol* **1913** ; 16 : 332–342
- [79]. Signatures fonctionnelles de la radio-induction dans des sarcomes se développant dans le champ d'irradiation après radiothérapie, université Paris XI, faculté de médecine Paris-Sud, école doctorale de cancérologie, biologie, médecine, santé, Nabila Sandra HADJ-HAMOU, **2010**
- [80]. Renaud Mazon. Relation dose-volume effets dans les cancers du col utérin traités par curiethérapie adaptative guidée par l'imagerie 3D.. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay, **2015**.

- [81]. Sarcomes de l'utérus, OncologiK, prise en charge selon les recommandations du collège national des Gynécologues et Obstétriciens Français CNGOF, *2020*.



أطروحة رقم 22/039

سنة 2022

سرطان النساء الناتج عن المعالجة بالأشعة

(بصدد 05 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/16

من طرف

السيدة مروة السقاط

المزداة في 06 أبريل 1997 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان النساء - المعالجة بالأشعة - سرطان ناتج عن المعالجة بالأشعة

اللجنة

الرئيس	السيد عبد العزيز بناني
	أستاذ في أمراض النساء والتوليد
المشرف	السيدة سناء الرغاي
	أستاذة في أمراض النساء والتوليد
أعضاء	السيدة شهرزاد بوشيخي
	أستاذة في أمراض النساء والتوليد
	السيدة ثريا بحافة
	أستاذة في علم المعالجة بالأشعة