

Université Marien NGOUABI
Faculté des Sciences de la
Santé
B.P. 2672 Brazzaville Congo

République du Congo
*Unité*Travail*Progrès*

3^{ème} Cycle des Etudes Médicales
Année Académique 2002-2003

Le Squamous Cell Carcinoma (SCC) dans le cancer du col utérin

**Par Le Docteur Judith MALANDA MFINGA
Epouse NSONDE MONDZIE**

Mémoire pour l'obtention du Certificat d'Etudes Spéciales (CES) de Cancérologie

Option Cancérologie médicale

Soutenu le **17 DEC 2003**

Jury :

Président : Ch. GOMBE MBALAWA, Professeur
Vice-président : A. KOUASSI ECHIMANE, Professeur
Membres : G. M. MOYEN, Professeur
R. MASSENGO, Professeur
J. L. NKOUA, Professeur

Directeur de Mémoire : C. MAYLIN

DEDICACES

- A mon époux :

Philippe NSONDE MONDZIE

Que la grâce, l'honneur et la gloire soient rendus au Seigneur Jésus-Christ.

- A mes enfants : **Cyr, Inès, Cédric et Séphora**

Cette joie est aussi la votre.

- A mes parents, mes frères et sœurs

Que la volonté de Dieu soit faite.

- A mon Président du jury,

C. GOMBE MBALAWA, Professeur de Cancérologie, Chef de Service de Médecine et Cancérologie au CHU de Brazzaville, Directeur du CES de Cancérologie, Responsable du registre de cancer de Brazzaville,

Ce travail est avant tout l'expression d'un esprit longtemps et passionnément cultivé par ceux qui ont eu la lourde charge de guider mes premiers pas dans le domaine de la cancérologie.

PLAN

PLAN

INTRODUCTION

I-GENERALITES

I.1 Le Squamous cell carcinoma (SCC)

I.2 Le SCC Stade et Histologie

I.3 Autres Marqueurs

II- METHODOLOGIE

II.1 Lieu et sélection des patientes

II.2 Techniques de dosage du SCC

II.3 Différents traitements et évolution du SCC

III- RESULTATS

III.1 Caractéristiques de la population

III.2 Toxicité du Traitement

III.3 Traitement et réponse au Traitement

III.4 Le SCC et Cancer du Col Utérin

III.5 Intérêt du SCC

IV- COMMENTAIRES

CONCLUSION

- Au Vice-Président du Jury,

A. KOUASSI ECHIMANE, Professeur de Cancérologie, Chef de Service de Cancérologie au CHU de Treicheville, Responsable du registre de cancer de la ville d'Abidjan,

Que ce travail soit aussi l'expression de ma profonde gratitude.

- Aux Membres du Jury,

G. M. MOYEN, Professeur de Pédiatrie, Chef de Service des Soins Intensifs Pédiatriques au CHU de Brazzaville, Recteur de l'Université Marien NGOUABI ;

R. MASSENGO, Professeur de Chirurgie, Chef de Service de Chirurgie Digestive au CHU de Brazzaville, Directeur du CES de Chirurgie Générale.

J. L. NKOUA, Professeur de Cardiologie, Responsable de l'enseignement de médecine interne au CES de Cancérologie,

Ma profonde gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

- A mon Directeur de Mémoire,

C. MAYLIN, Professeur de Cancérologie, Chef de Service de Cancérologie Radiothérapie à l'Hôpital Saint Louis de Paris,

Tous mes remerciements pour ses sages conseils et son souci permanent de me pousser à travailler d'arrache-pied.

- A Tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail,

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le Cancer du col utérin est le deuxième cancer de la femme dans le monde, ce qui explique l'intérêt que suscite cette pathologie (7).

Dans de nombreux pays d'Amérique du Sud et d'Afrique, il représente la première cause de mortalité par cancer et sa fréquence ne cesse de croître ; au Congo, PARKIN (89) retrouve une fréquence de 32,8%. En revanche dans la majorité des pays développés sa fréquence est plus faible et accuse une nette régression. Ce qui est attribuée pour une part aux efforts intenses de dépistage précoce.

Le squamous cell carcinoma antigen (SCC) est un marqueur sérique associé au cancer du col utérin (19,30,38,62). Des études rapportent que un taux sérique élevé avant traitement serait un facteur prédictif de mauvais pronostic (24). Et la persistance d'un taux sérique élevé pendant le traitement par radiothérapie ou chimiothérapie un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement (11,24,31). D'autres études ne retrouvent aucune valeur prédictive pour le SCC (31,32).

Notre travail permettra d'analyser la valeur du SCC comme facteur pronostic avant chimiothérapie et radiothérapie concomitante, suivies ou non de chirurgie ; en prenant comme critère d'évaluation la réponse clinique et la réponse histologique sur la pièce opératoire pour les patientes opérées ; la survie sans récurrence et la survie globale.

Par ailleurs, on évaluera aussi la valeur du SCC comme marqueur de réponse au traitement, en suivant son évolution au cours de la chimio-radiothérapie concomitante. De plus, on évaluera s'il existe une corrélation entre le taux de SCC et certaines caractéristiques de la tumeur telles que : le type histologique, sa différenciation, le stade, la taille de la tumeur et l'atteinte ganglionnaire.

Enfin le dosage du SCC ayant été effectué lors de la surveillance, chez la plus part de nos patientes son intérêt dans ce domaine sera également évalué.

GENERALITES

I. GENERALITES

I.1 Le Squamous Cell Carcinoma (SCC)

L'Antigène SCC (Squamous Cell Carcinoma) a été découvert par KATO en 1977 à partir des tissus extraits de carcinome épidermoïde du Col utérin (48).

Le SCC est une glycoprotéine de 58.000 daltons (Da) quasiment indétectable dans l'épithélium cervical sain ; c'est un inhibiteur de la sérine protéase dont le gène a été cloné par SUMINAMI et al (101).

Il est dosé dans le sérum par des techniques d'immunomarquages (la norme est inférieure à 1,5 ng/ml).

Depuis plusieurs années le SCC apparaît comme un marqueur des tumeurs épidermoïdes et kératinisantes (13,85,95).

Ce marqueur a été étudié pour la plupart des localisations épidermoïdes : Poumons, Oesophage, Oto rhinolaryngologie, et canal anal. Mais son intérêt semble majeur dans les cancers du col utérin (21). Le SCC est un marqueur relativement fiable des cancers du col utérin sa sensibilité varie de 61 à 82% et sa spécificité optimale de 91 à 100%.

Le SCC ne constitue pas une aide au diagnostique et n'a donc pas d'intérêt dans le dépistage (98,110).

I.2 Le SCC Stade et Histologie

L'intérêt du dosage dans les adénocarcinomes est controversé. DAVER (21) n'observe jamais une élévation du SCC dans les adénocarcinomes. L'élévation du SCC semble être proportionnelle à la différenciation cellulaire (66).

Il est majoritairement représenté dans les tumeurs bien différenciées ; ce qui confirme les travaux de CROMBACH (19). Selon le stade son taux est significativement lié à l'extension tumorale (33,43,73). Chez 95% des patientes sans atteintes ganglionnaires le taux de SCC était inférieur à 4ng/ml alors que 65% des patientes avec ganglions positifs avaient des taux de SCC supérieur à 4ng /ml.

BAE et al (10) ont démontré chez 67 patientes de stade IB, IIA et IIB qu'un taux élevé de SCC était significativement plus élevé dans les stades IIB que dans les stades IB et IIA (50% versus 16,3%).

I.3 Evolution du SCC pendant et après Traitement

Plusieurs travaux ont étudié la corrélation entre la cinétique de variation de SCC sérique et la réponse au traitement (94,98,105).

Après hystérectomie totale (macroscopiquement complète) le SCC se normalise en 2 à 7 jours (78,96,100). Le SCC doit se normaliser progressivement en 5 à 6 semaines après le début de la radiothérapie, donc enfin de traitement (42,57,58,64)

La courbe de décroissance pendant le traitement a par ailleurs un intérêt pronostic pour détecter les non-stérilisations (79). Il existe une bonne corrélation entre la diminution du SCC et la négativité des biopsies après Radiothérapie.

La persistance d'une évolution du marqueur avant curiethérapie de clôture n'est pas significative. Seul un taux de SCC élevé après radiothérapie et curiethérapie est un facteur prédictif de non-stérilisation (107). La régression du SCC s'observe également après chimiothérapie (81,82) et la réponse thérapeutique est corrélée à la diminution du SCC et que la persistance d'une évolution témoigne d'une chimiorésistance (73,93).

L'élévation post thérapeutique du SCC lors de la surveillance est un facteur prédictif de la rechute dans 60 à 100% des cas et précède la rechute clinique ou radiologique d'un délai médian de 2 à 3 mois (73,85,100,111). La valeur prédictive de rechute d'un seul dosage sérique n'est que de 45%. Il est donc recommandé d'effectuer deux (02) dosages successifs avant la mise en route d'un bilan de rechute (23).

I.4 Les Autres Marqueurs

Pour les adénocarcinomes l'antigène Carcinoma Antigen 125 (CA 125) serait plus performant que le SCC avec une influence pronostique sur la survie actuarielle à 5 ans, et une valeur prédictive de l'envahissement ganglionnaire (22,23,66).

L'intérêt d'associer d'autres marqueurs dans le suivi du cancer du col a été également étudié. Dans l'étude de NGAN et al (42,45,81) l'addition du dosage de Tissue Polypeptide Antigen (TPA) associé à celui du SCC augmente légèrement la sensibilité de la détection de la rechute, mais diminue la spécificité.

AVALL-LUNDQVIST et al (4) ont déterminé les taux du SCC, du CA 125 de l'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) et du TPA ; chez 142 patientes avec un cancer du col utérin 60 patientes avaient des lésions précancéreuses et 127 femmes témoins saines. La spécificité des taux élevés des marqueurs a varié entre 94,6 et 97,7%. La sensibilité a été le plus élevé pour le SCC (44,4%). La corrélation entre les taux et le stade était retrouvée pour tous les marqueurs sauf l'ACE (73).

GAARENSTROOM et al (31,37,92) ont retrouvé une corrélation entre la taille, le stade de la tumeur et les taux sériques de Cytokératin 19 fragments (Cyfra 21-1), de TPA et de SCC chez 78 patientes. Les taux élevés de ces marqueurs étaient associés à un mauvais pronostic mais après ajustement sur la taille tumorale, cette corrélation disparaissait (80,91).

BONFRER et al (11) ont étudié les taux de SCC, Cyfra 21-1 et le TPA chez 30 patientes traitées pour un carcinome du col utérin. Ils n'ont pas trouvé de corrélation entre le taux de ces marqueurs, le stade de la maladie ou la survie. Par contre la persistance d'un taux élevé après traitement était corrélée à un mauvais pronostic (10,33,36,87).

CALLET et al (15) ont étudié les taux de SCC et de Cyfra 21-1 de 129 patientes. La concordance entre le SCC et le Cyfra 21-1 était observée dans 65,8% des cas. La sensibilité était de 75% pour le SCC et 89,5% pour le Cyfra 21-1. la spécificité était de 99,1% pour le SCC et 86,4 % pour le Cyfra 21-1 (102,115).

MASSUGER et al (72) ont étudié le taux de SCC et CA 125 chez 99 patientes. Les taux étaient élevés dans 25% des cas et CA 125 dans 23%.

Vu les résultats des différentes études (102,103,104) on peut dire que l'intérêt du SCC est majeur dans la détection précoce des rechutes et dans le « monitoring » de l'efficacité thérapeutique. Ceci est prouvé par les traitements de radiothérapie, Chirurgie ou Chimiothérapie. Mais jusque là aucun travail n'était fait pour étudier la dynamique du SCC pendant la chimio-radiothérapie première.

METHODOLOGIE

II METHODOLOGIE

II.1 Lieu et Sélection des patientes

L'ensemble des patientes traitées par la chimio-radiothérapie concomitante première selon le protocole PURE (Platine–Uracile Radiothérapie Externe) entre 1990 et 2001 à l'hôpital Saint Louis de Paris pour un cancer du col utérin localement avancé non métastatique au moment du début de traitement a été inclus dans l'étude.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic comme : le stade évolué, la taille de la tumeur, le degré de différenciation, le nombre de ganglions atteints et l'anémie avant le traitement ont permis de proposer la stratégie thérapeutique suivante :

- Une chimio-radiothérapie concomitante première,
- Suivie systématiquement d'une chirurgie, si celle-ci était techniquement réalisable.

Critères d'inclusion :

- Stade IB avec col volumineux (lésion clinique supérieure à 4 cm) ;
- Stade II : Carcinome Cervical s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois pelviennes ou le 1/3 inférieur du vagin (IIA sans envahissement des paramètres, IIB avec envahissement des paramètres) ;
- Stade III : Carcinome Cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et ou intéressant 1/3 inférieur du vagin et/ou hydronéphrose (IIIA 1/3 inférieur du vagin sans extension à la paroi, IIIB extension à la paroi) ;
- Stade IVA : tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà de petit bassin ;
- Les patientes avec atteinte lombo-aortique initiale pouvaient également être traitées de manière similaire ;
- Pas de limite d'âge ;
- Appréciation de l'état général selon OMS (limitation des conditions de vie).

Le bilan initial comportait :

- Un examen clinique complet avec touchers pelviens ;
- Une radiographie du thorax ;
- Un Scanner abdomino-pelvien (ou scanner pelvien avec échographie hépatique),
- Une cystoscopie, rectosigmoïdoscopie,
- L'urographie intraveineuse,
- Le bilan sanguin complet.

II.2 Techniques de Dosage du SCC

Le test SCC est pratiqué par le KIT ABBOTT SCC RIABEAD. Il s'agit d'un dosage radio-immunologique sur phase solide basé sur la technique dite en « sandwich ». Les échantillons (inconnus, standards et contrôles) sont mis à incuber simultanément avec des billes recouvertes d'anticorps anti-SCC (monoclonal produit chez la souris) et avec l'anticorps anti - SCC marqué à l'I 125 (monoclonal produit chez la souris). Les anticorps monoclonaux de la phase solide et ceux marqué à l'I 125 reconnaissent les différents sites récepteurs de la molécule de SCC.

Pendant l'incubation, l'anticorps marqué se lie l'un à l'autre à l'antigène SCC en formant un sandwich. Les produits non liés, présents dans l'échantillon sont éliminés par aspiration des liquides et lavage des billes.

La radioactivité liée aux billes est mesurée dans un compteur gamma. Les concentrations en SCC des contrôles et des échantillons testés en même temps que les standards peuvent être déterminées à partir de la courbe.

II.3 Différents Traitements et Evolution du SCC

II.3.1. Chimioradiothérapie Première

Le protocole de chimio-radiothérapie concomitante connu sous le nom PURE (Platine- Uracile –Radiothérapie Externe) s'adresse aux femmes présentant des stades localement avancés du cancer du col utérin. Il comporte deux cycles de chimio-radiothérapie suivi d'une réévaluation clinique et si possible hystérectomie totale élargie 4 à 6 semaines après la fin de la chimio-radiothérapie.

La Radiothérapie :

Une dose de 40 gray est administrée en 20 séances a raison de 2 gray/séance soit 5 séances par semaine. Cette irradiation se déroule de J1 à J10 puis de J21 à J31 avec une semaine de repos programmée au milieu de l'irradiation. Le plus souvent quatre (04) faisceaux étaient employés pour traiter le pelvis (Antéro-postérieur, Postéro-antérieur et deux (02) latéraux). Lors du centrage le vagin et le rectum sont opacifiés.

La Chimiothérapie :

Elle comprend :

- Cis platine 50 mg/m² J1 et J2 en perfusion de 60 minutes ;
- Fluoro uracile 1 g/m² J1 à J3 en perfusion continue sur 24 heures.

Deux cycles sont réalisés à J1 et J21 en hospitalisation ; un hyperhydratation de trois (3) litres entoure les perfusions de Cis platine. Des anti-émétiques (anti-HT3 et corticoïdes) sont donnés de manière systématique. En cas de toxicité hématologique importante la chimiothérapie peut être repoussée mais la radiothérapie est réalisée comme prévue.

II.3.2 Traitement après deux cycles de Chimio-Radiothérapie :

La chirurgie a été systématique, réalisée chez les patientes présentant un stade IB ou II ; sauf si la patiente était inopérable pour d'autres raisons médicales ou refus de la chirurgie par la patiente.

Après la chirurgie le traitement était complété par une curiethérapie vaginale a haut débit de dose : 2 séances de 5 gray délivré à 5 mm de profondeur de la muqueuse dans la même journée avec six (6) heures d'intervalle entre les deux séances, et cela 4 à 6 semaines après la chirurgie.

En cas d'atteinte ganglionnaire histologique sur la pièce opératoire, un troisième cycle de chimio-radiothérapie était débuté après la chirurgie (1 à 3 cycles au total). Les femmes non opérées recevaient un troisième cycle de chimio-radiothérapie selon un protocole identique avec une dose de 15 à 26 gray. Si possible curiethérapie, utéro-vaginale calculée en fonction de la dose délivrée aux organes critiques (Rectum dose inférieure ou égale à 70 gray et la vessie dose inférieure ou égale 75 gray).

II.4 Analyse statistique

Les comparaisons entre les données ont été faites par le test de Khi deux.

Les survies ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test de Logrank

RESULTATS

III RESULTATS

III.1 Caractéristiques de la Population :

Cinquante deux dossiers dont les patientes ont été traitées par le protocole PURE entre 1990 et 2001 ont été examinés rétrospectivement.

L'âge moyen était de 52,9 ans (extrêmes : 22 et 78 ans) 5 patientes avaient plus de 70 ans et 4 patientes moins de 35 ans.

La taille de la tumeur variait de 2 à 8 cm avec une moyenne de 4,9 cm. La taille tumorale moyenne était de 5 cm pour les stades IB (4 à 6 cm) ; de 4,1 cm pour les stades IIA (2,5 à 6 cm) ; de 5 cm pour les stades IIB (3 à 7,5 cm) ; de 5 cm pour les stades IIIB (3 à 8 cm) ; 5,5 cm pour les stades IVA (3 à 8 cm).

Tableau 1 : Caractéristiques Générales de la Population

Nombre de Patientes	52
Age moyen (années)	52 ;9
OMS (limitation des conditions de vie)	
• 0	32 (61%)
• 1	17(33%)
• 2	3 (6%)
Hémoglobine (g/dl)	
• Supérieur à 12	30 (64%)
• 10-12	5 (11%)
• Inférieur à10	12 (25%)
• inconnue	5 (11%)

Tableau 2 : Caractéristiques Tumorales :

Type Histologique :	
Epidermoïde	48 (92%)
adénocarcinome	3 (6%)
Neuro-endocrine	1 (2%)
Différenciation :	
Bien différenciée	18 (35%)
Moyennement différenciée	16 (31%)
Peu différenciée	17 (32%)
inconnue	1 (2%)
Stades	
I B	7 (14%)
II A	11 (21%)
II B	13 (25%)
III B	15 (28%)
IV A	6 (12%)
Taille Moyenne du col utérin (cm)	
	4,9 (2-8)
Atteinte Vaginale	
	27 (51%)
Tiers supérieur ou moyen	25
Tiers inférieur	2
Atteinte Paramétriale	
	32
Bilatérale	9
Atteinte ganglionnaire Scanographie (taille ganglionnaire supérieur à 1cm)	
Pelvienne	8
Lombo aortique	2

III.2 Toxicité du Traitement

Tableau3 : La Toxicité aiguë (essentiellement d'ordre hématologique et digestive)

Toxicité	Spécificité	Nombre de Patientes
Hématologique	Neutropénie grade 3-4	8
	Thrombopénie grade 3-4	4
	Anémie grade 3-4	3
Digestive	Nausées - vomissements grade 2 & 3	22
	Rectale grade 2 & 3	15
Autres	Vésicale aiguë grade 2 & 3	5
	Infectieuse grade 4	7

Tableau 4 : La Toxicité tardive

Toxicité	Spécificité	Nombre de Patientes
Urinaire	Incontinence urinaire	5
Digestive	Rectale	4
	Digestives chroniques (grêle radique)	4

III.3 Traitement et réponse au traitement

Tableau 5 : Réponses aux traitements

Stades	IB	II A	II B	III B	IV A
Nombre patientes opérées Nombre total de patiente	7/7	8/11	10/13	9/15	1/6
Rémission complète. histologique	3	3	3	2	0
Reliquat microscopique	3	2	5	3	0
Reliquat macroscopique	1	3	2	4	1

Les données concernant la réponse clinique après chimio-radiothérapie ne sont disponibles que pour 42 patientes. La plupart des patientes opérées ont été réexaminées par leur chirurgien et le résultat de cet examen n'est pas connu.

On note :

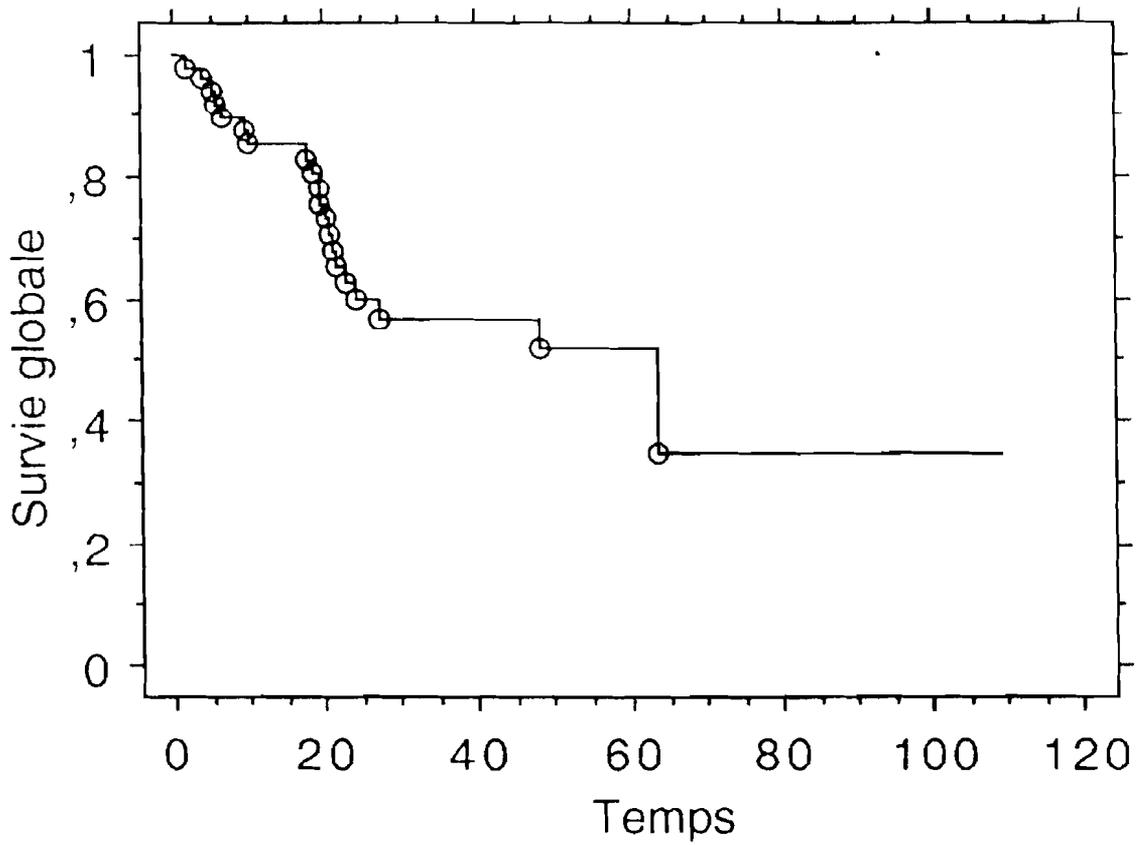
- une régression tumorale majeure chez 19 patientes (45,2%) ;
- une régression supérieure à 50% chez 13 patientes ;
- une réponse médiocre chez 10 patientes.

III.4 Le SCC et Cancer du Col utérin

III.4.1 Analyse de la survie globale

La médiane de survie fût de 33 mois (extrême de 6-109 mois). La courbe de survie de l'ensemble de la population est donnée dans la figure n°1.

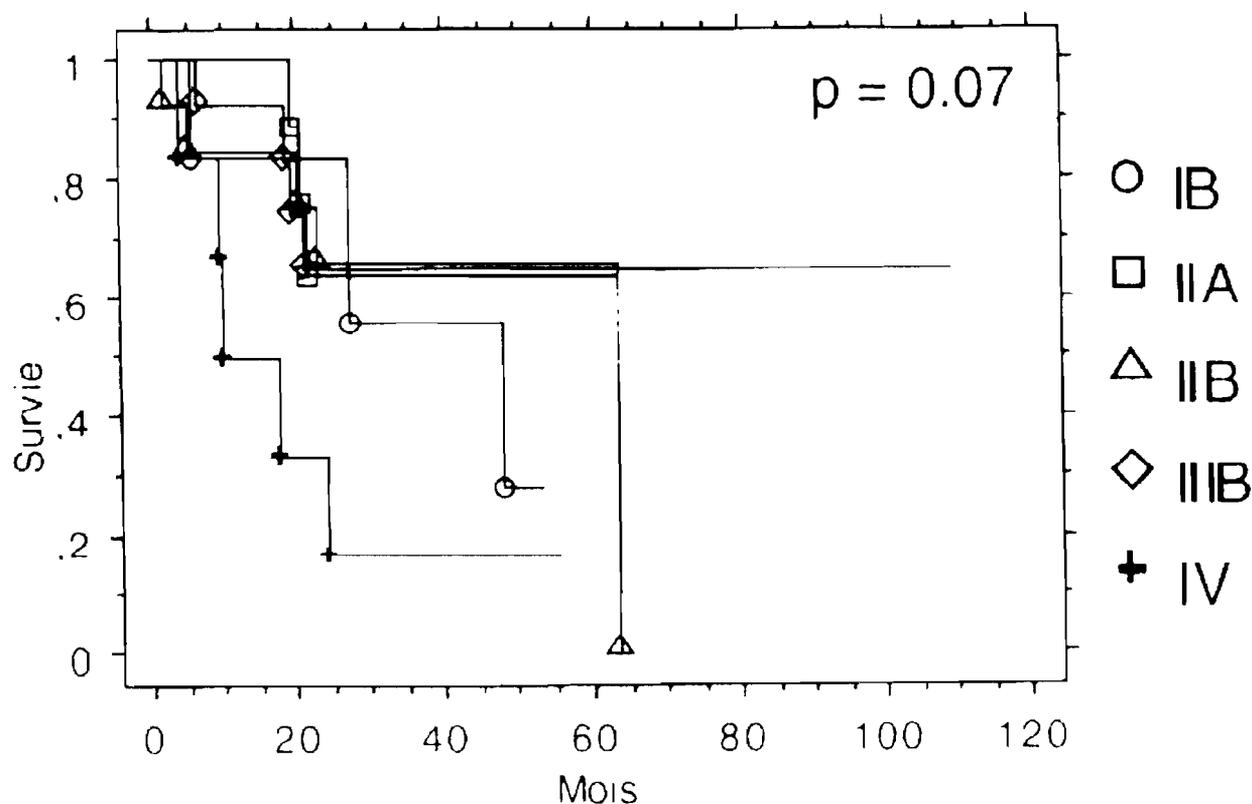
Figure 1: Survie de l'ensemble de la population



III.4.1.a La survie en fonction du stade initiale de la FIGO.

La relation entre le stade et la survie est probable.

Figure 3. Survie selon stade FIGO initial



III.4.1.b La survie en fonction de la chirurgie

Tableau 6 : survie en fonction de la chirurgie

	Patientes opérées	Patientes non opérées
Médiane de survie	63 mois	19 mois
Survie à un (1) an	94%	66,7%
Survie à deux (2) ans	78, 6%	29, 6%
Survie à cinq (5) ans	61, 9%	29,6%

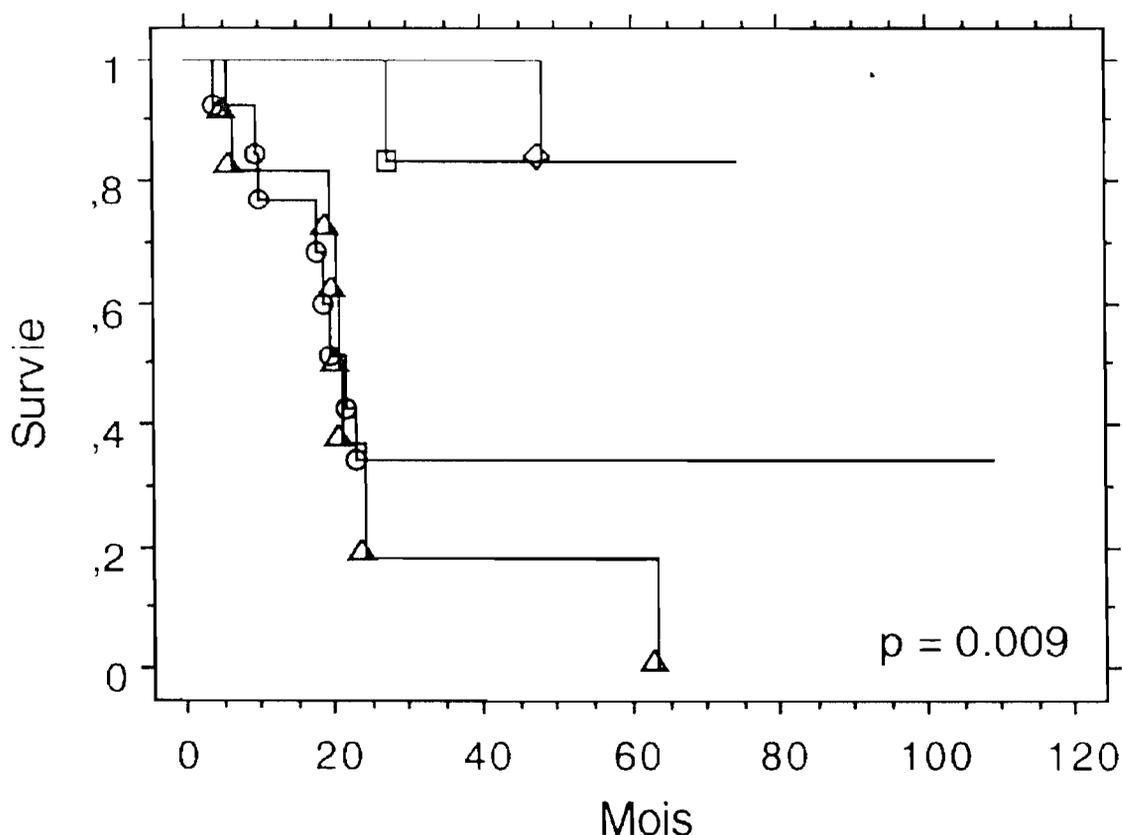
La différence entre les deux est significative ($p = 0,0075$).

III. 4.1.c La survie en fonction de la réponse histologique

Les différences observées entre les survies des patientes non opérées ou opérées avec un reliquat microscopique et des patientes avec une réponse histologique complète ou avec un reliquat microscopique sont hautement significatives ($p=0,0005$).

Les courbes de survie en fonction de la réponse histologique et de la chirurgie sont données par la figure 4.

Figure 4: Survie selon réponse histologique

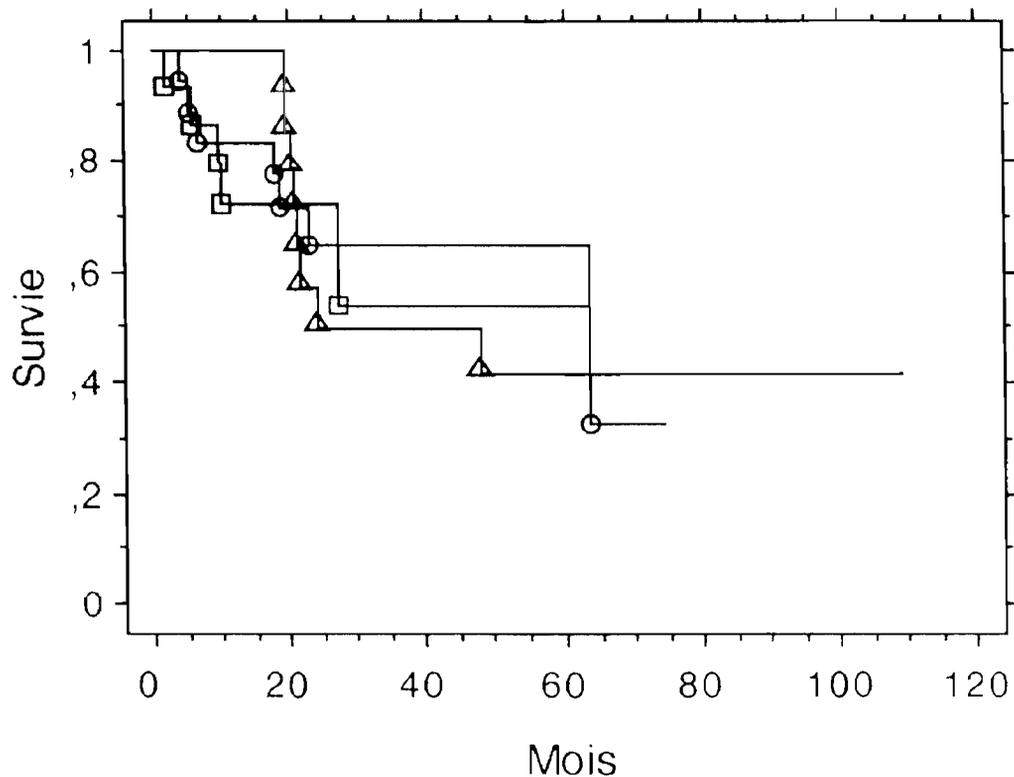


- Rémission complète histologique
- ◇ Reliquat microscopique
- △ Reliquat macroscopique
- Non opérée

III.4.1 .d La survie en fonction de la différenciation

Aucune corrélation entre la différenciation tumorale et la survie n'a été mise en évidence.

Figure 9: Survie en fonction de la différenciation tumorale



- Bien différencié
- Moyennement différencié
- △ Peu différencié

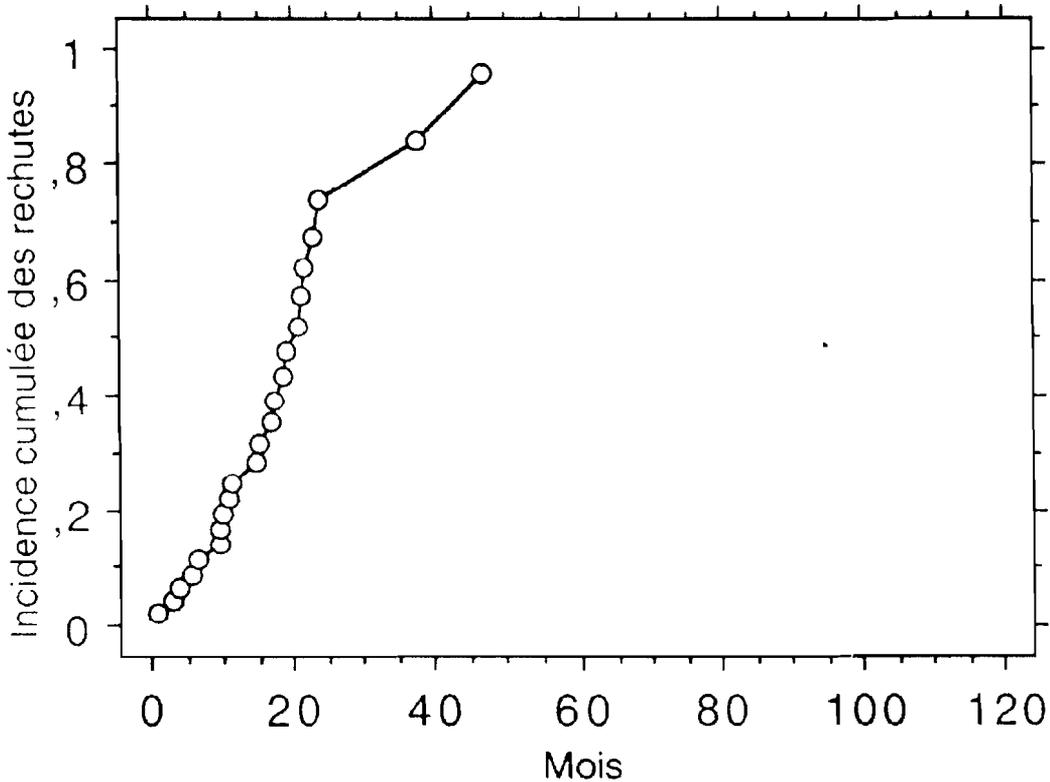
Tableau 7 : Stades et différenciations tumorales

Stade / différenciation	IB	IIA	IIB	IIIB	IVA	Total
Bien différenciée	2	3	6	5	2	18
Moyennement différenciée	3	3	4	3	3	16
Peu différenciée	2	4	3	7	1	17
Total	7	10	13	15	6	52

III. 4.2 Analyse des Rechutes

Vingt quatre patientes ont rechuté pendant le suivi le délai de survenue des rechutes variaient entre 7 à 46 mois. La plus part des rechutes surviennent dans les deux premières années.

Figure 2: Incidence cumulée des rechutes en fonction du temps



Les caractéristiques de ces rechutes sont résumées dans le tableau ci-après.

Tableau 8 : Rechutes des patientes

Caractéristiques des rechutes	Populations totales	Patientes non opérées	Patientes opérées
Nombre de rechute / nombre de patientes.	24/52	10/17	14/35
Récidives pelviennes isolées	7	4	3
Récidives lombo aortiques isolées	1	0	1
Métastases à distance isolées	2	2	0
Pelvis + métastases	12	3	9
Pelvis + lombo aortique	2	1	1

III. 5 Intérêt du SCC.

III.5.1 Au moment du diagnostic.

Quarante sept (47) patientes ont eu un dosage initial du SCC. Le taux de SCC initial a varié de 0,2 à 139 en moyenne 16, 4 ng/ml.

Tableau 9 : Taux initial du SCC au moment du Diagnostic

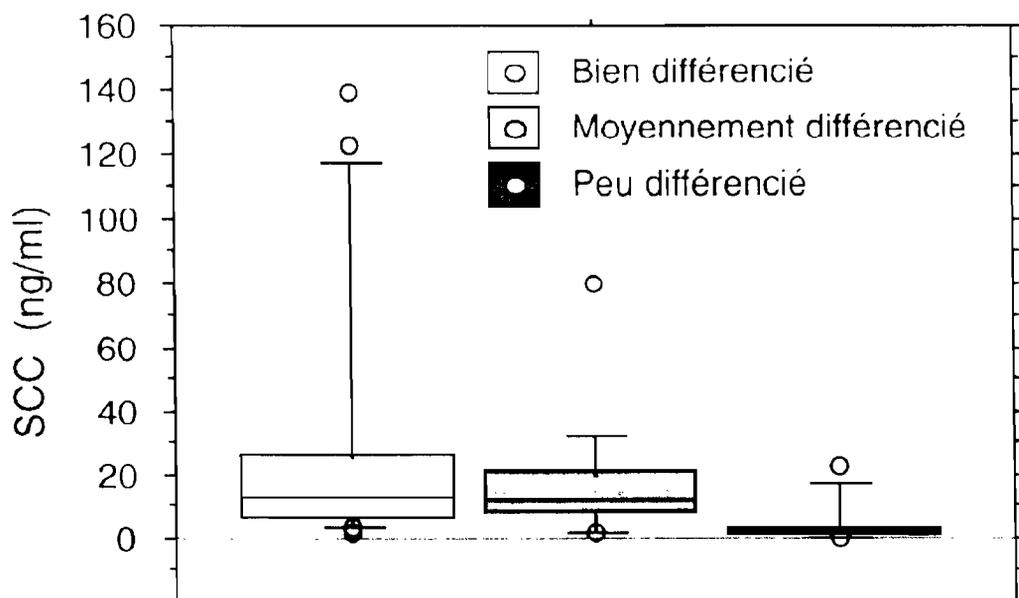
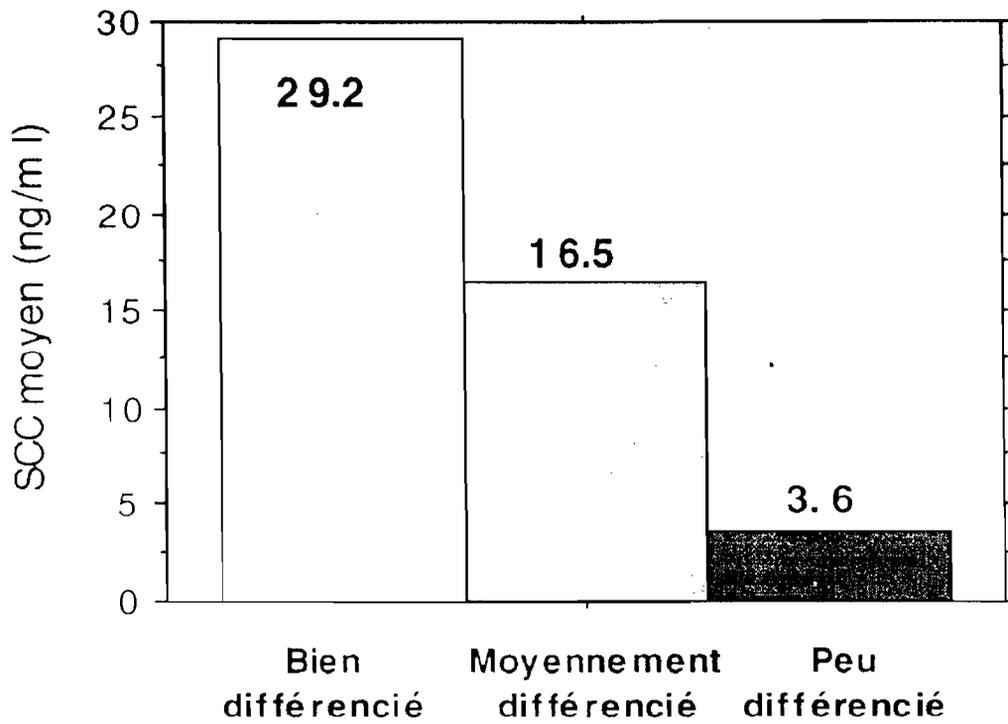
Taux SCC (ng/ml)	Nombre de patientes	Pourcentage
Inférieur à 1,5	9	19%
1,5-4	10	21,2%
4-15	16	34%
Supérieur à 15	12	25,5%
	47	

Corrélation du taux initial de SCC et type histologique de la tumeur.

Le taux de SCC fût de 17,25 à 4,5 ng/ml pour les cancers épidermoïdes et de 5,1 ng/ml pour les adénocarcinomes. Cette différence n'est pas statistiquement Significative. (p=0,5721)

Corrélation du taux SCC et différenciation de la tumeur.

Figure 5A et 5B: Corrélation entre taux initial de SCC
et différenciation tumorale



Corrélation du taux SCC et stade FIGO.

Figure 6: Corrélation entre taux de SCC initial et stade tumoral

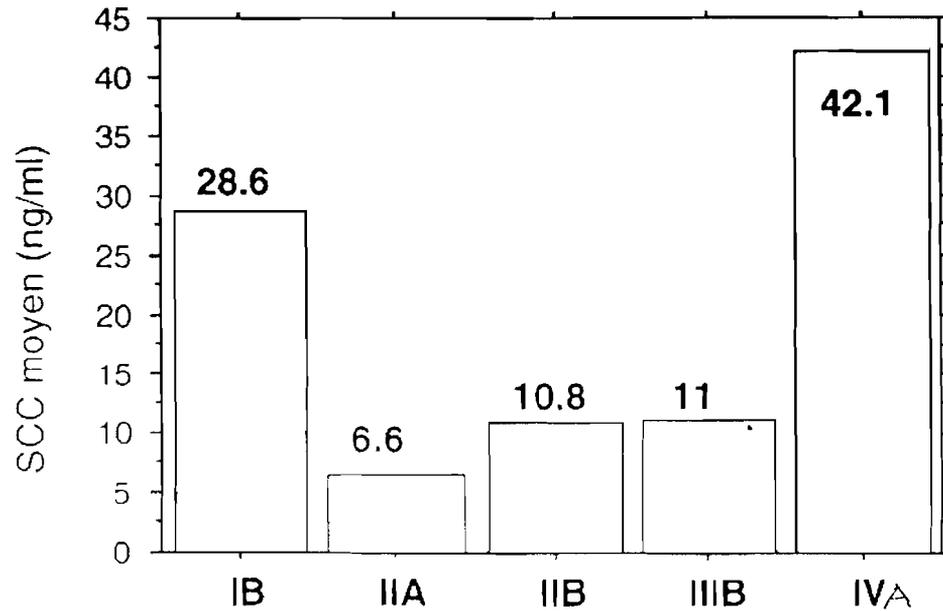
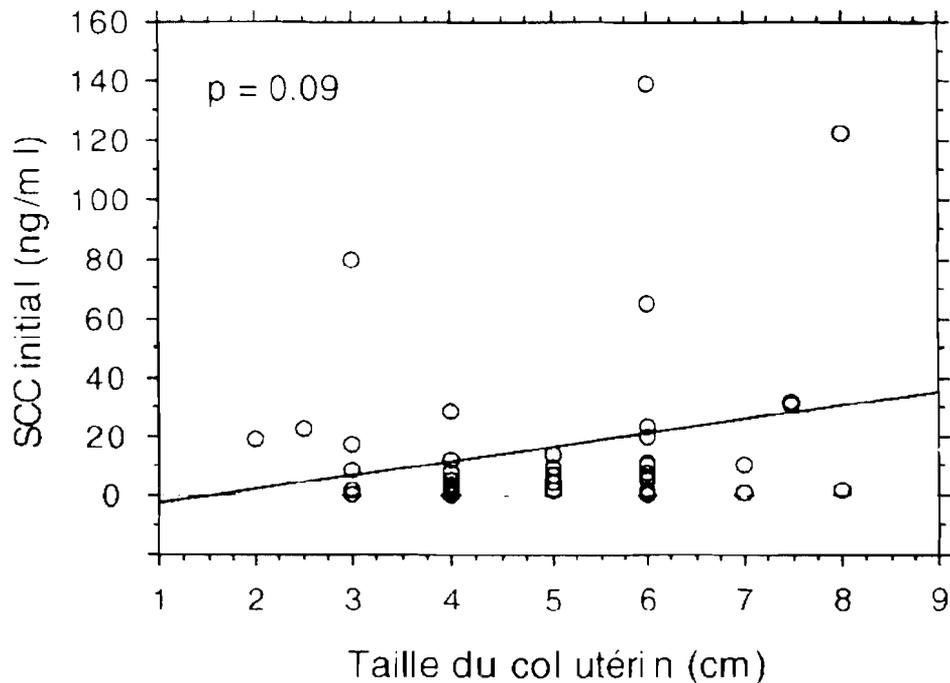
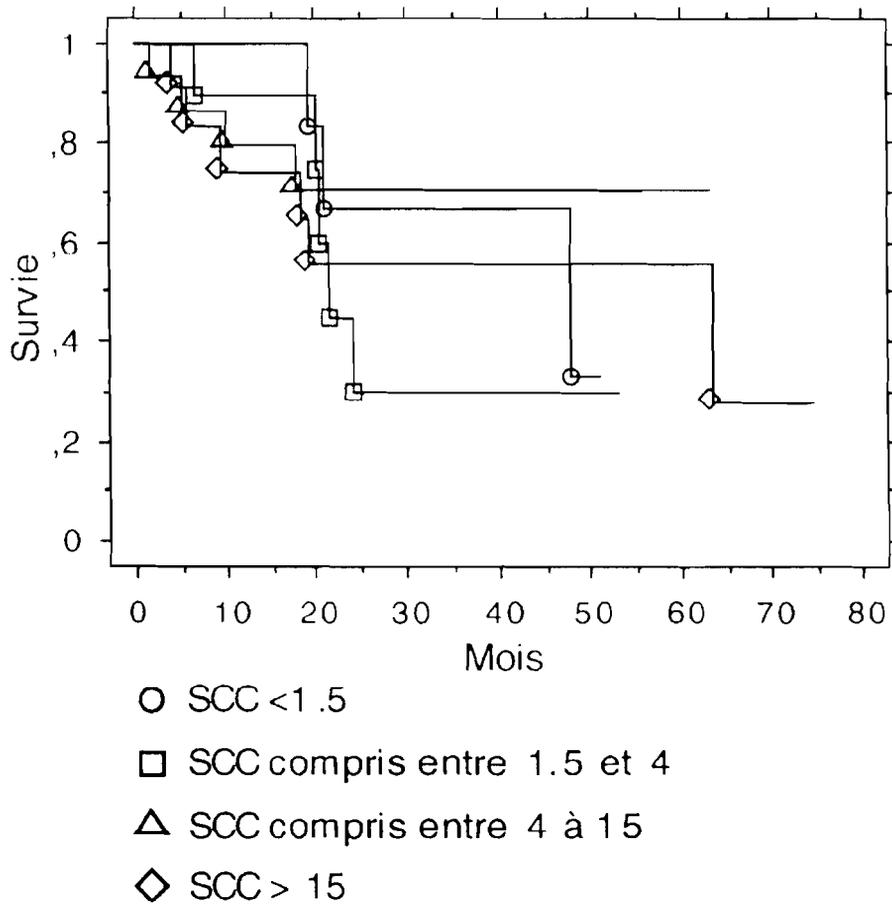
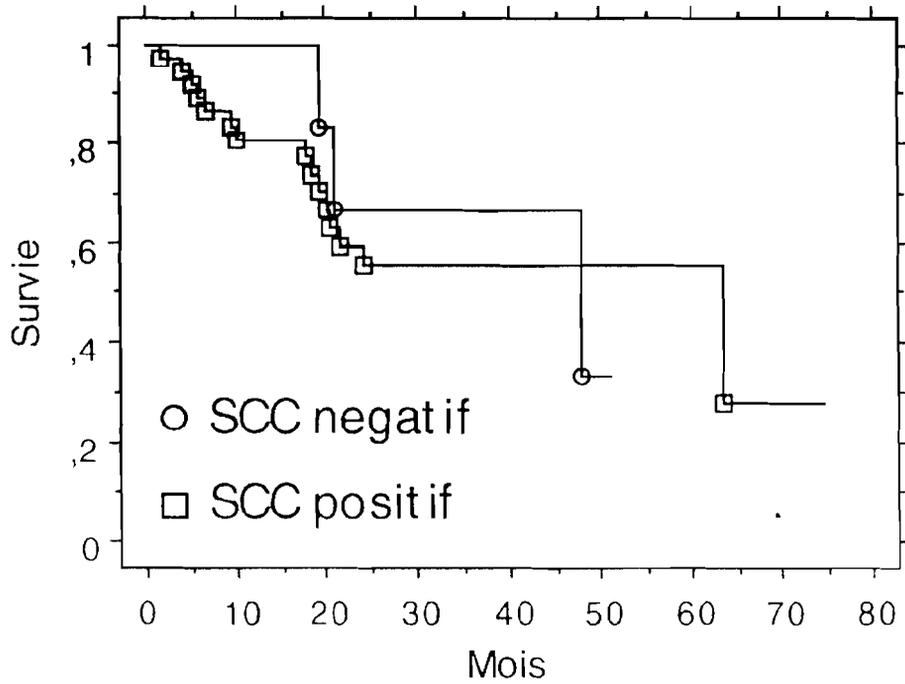


Figure 7: Corrélation entre taille du col utérin mesurée à l'examen clinique initial et taux de SCC initial



Corrélation du taux SCC survie

Figure 8A et 8B: Survie globale en fonction du taux de SCC initial



Corrélation entre réponse clinique et évolution du SCC.

Tableau 11 : Réponse clinique et évolution du SCC

	Pas de diminution du SCC	Diminution du SCC	Normalisation du SCC	Total
Pas de réponse clinique	2	2	5	9
Réponse partielle	0	4	6	10
Réponse majeure	0	2	13	15
Total	2	8	24	34

P = 0,08

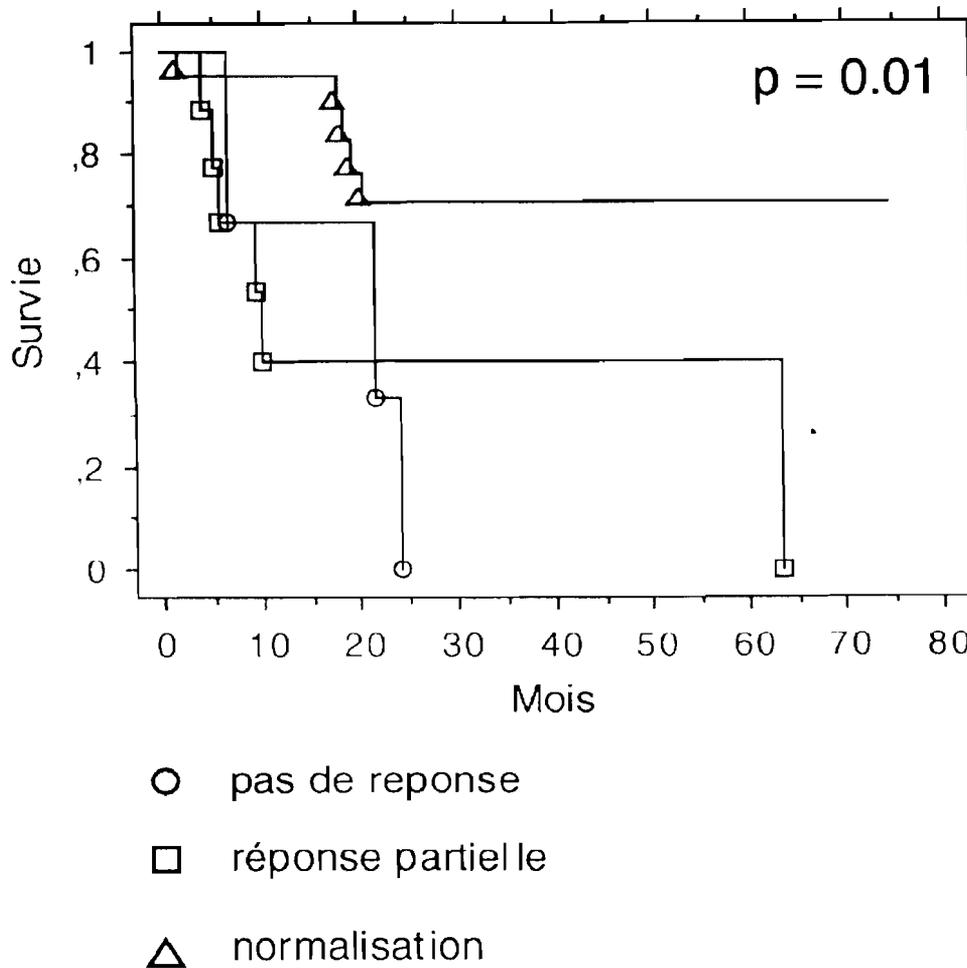
III.5.3 Intérêt du SCC dans le suivi des patientes : évolution du SCC à la rechute.

- Vingt quatre (24) patientes ont présenté une rechute clinique ;
- Le SCC a été dosé avant ou pendant la rechute chez dix huit (18) patientes ;
- Il était élevé chez douze (12) patientes ;
- Pour six (6) patientes le SCC était normal ;
- Trois (3) des six (6) patientes avaient un taux initial normal de SCC. Pour les deux autres patientes le SCC initial était de 10, 7 et 32 ng/ml ; une de ses patientes (SCC initial à 32) a présenté comme première rechute une adénopathie sus claviculaire gauche isolée contrôlée par une radiothérapie. Elle a présenté un second temps une récurrence ganglionnaire lombo aortique présente par une augmentation du SCC.

Parmi les douze patientes qui présentaient une élévation du SCC à la rechute clinique, toutes avaient un SCC initial positif avant traitement.

III.5 .2 Intérêt du SCC dans le suivi des patientes : évolution sous traitement

Figure 10: Survie des patientes selon la réponse du SCC sous traitement



Corrélation entre réponse histologique et réponse du SCC sous traitement pour les patientes opérées.

Tableau 10 : Réponse histologique et variation de SCC (patientes opérées)

	Pas de diminution du SCC	Diminution du SCC	Normalisation	Total
Reliquat macroscopique	2	4	4	10
Reliquat microscopique	0	0	10	10
Reliquat chirurgical	0	1	5	6
Total	2	5	19	26

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

Le but de ce travail était de déterminer si le taux initial de SCC avait une valeur pronostique dans les cancers du col utérin traités par chimio-radiothérapie avec ou sans chirurgie. L'analyse des données de survie n'a pas permis de retrouver de valeur pronostique du SCC

VI.1 Résultat de la Chimio-Radiothérapie : Le protocole PURE

Sur une population de 52 patientes ayant toutes bénéficiées d'une chimio-radiothérapie première selon un protocole homogène nous obtenons une médiane de survie de 63 mois avec des survies à 2 et 5 ans est de 58,5% et pour les stades IIIB de 76,2%.

Ces résultats à stade égal apparaissent similaires à ceux obtenus dans la littérature. Par exemple pour le groupe présentant des stades opérables (stade I et II) la survie à 5 ans est de 58,5% et pour les stades IIIB de 76,2%

La survie de nos stades IB – II n'apparaît pas meilleure que celle des stades III, probablement du fait que nous avons inclus dans cette étude des stades IB très volumineux. Il est connu qu'un col volumineux (tumeur dite « bulky ») est un facteur de mauvais pronostic pour les stades localisés (92,113).

La réponse au traitement par chimio-radiothérapie apparaît hautement significative pour la survie, ce qui confirme les observations des autres auteurs (40,53). Dans notre série, les patientes non-opérées ont un pronostic aussi péjoratif que les patientes non-répondeuses au traitement. On ne peut cependant en tirer aucune conclusion concernant le rôle de la chirurgie dans le cancer du col, car notre protocole prévoyait de manière systématique une chirurgie après chimio-radiothérapie, si elle était faisable. Il y avait donc un biais de sélection majeur en faveur du groupe chirurgical.

Notre protocole utilisait une radiothérapie en « Split course » ce qui n'est pas aujourd'hui accepté par tous les auteurs (115). Il faut souligner que les taux de survie et la durée moyenne de survie est tout à fait comparable aux travaux avec les traitements sans interruption (16,36,109).

MANCUSO et al (68) ont étudié un groupe de 26 patientes porteuses d'un cancer du col, 24 en stade IIB, 2 en stade IIIA. Le traitement comportait une radiothérapie externe à la dose de 39,6 Gy (1,8 Gy/j) et une chimiothérapie associant 5 – Fluorouracile 1 mg/m²/j en perfusion continue J1 – J4 et J27- J30 et CDDP 20 mg/m²/j J1 –J4 et J27 – J30 quatre semaines après la fin de ce traitement les patientes ont eu une

La plupart de nos patientes présentaient des tumeurs localement avancées ; qui lorsqu'elles sont différenciées, sécrètent les taux importants de SCC. Dans ce travail, les taux faibles de SCC furent retrouvés presque exclusivement, dans les tumeurs peu différenciées. Nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre le taux initial de SCC et la survie de nos patientes. De même, nous n'avons observé aucune corrélation entre différenciation et survie. Ceci peut être dû à un faible effectif mais l'analyse de la figure 8A ne va pas dans ce sens, en effet les courbes de survie en fonction de la positivité du SCC (SCC positif ou négatif) sont totalement superposables.

Par ailleurs, l'analyse en fonction du taux initial montre que la plus mauvaise des courbes est celle pour la quelle le SCC se situait entre 1,4 et 4 alors que la meilleure est celle du SCC entre 4 et 15 (figure 8 B)

IV.3 Intérêt du SCC dans la surveillance et le suivi

La cinétique de baisse du SCC sous chimio–radiothérapie est par contre parfaitement corrélée à la réponse au traitement pour les tumeurs sécrétantes et peut alors être utilisée pour le suivi du traitement (38,41,114,116).

Elle est même plus fortement corrélée à la survie que la réponse clinique.

Toutes les tumeurs avec des taux de SCC initialement élevés ont rechuté avec une élévation de leur taux de SCC. Cette élévation du SCC a précédé la récurrence clinique dans 12 cas de quelques mois.

Le SCC est donc un marqueur intéressant dans le suivi de ces patientes (78,100).

En conclusion on peut dire que l'intérêt du SCC se situe plus dans l'évaluation de la réponse au traitement et dans le suivi de la patiente que comme un facteur pronostic initial (110). Dans notre étude, la réponse à la chimio–radiothérapie première est le principal facteur pronostic pour la survie.

chirurgie radicale avec un curage pelvien et lombo – aortique. Une hématotoxicité de grade 3 – 4 a été observée chez 6 patientes et une toxicité digestive aiguë de grade 3 chez 3 patientes. Une réponse complète a été observée dans 64% des cas et une réponse partielle dans 36% des cas la chirurgie a pu être réalisée chez 24 malades, 2 malades n'ont pas pu avoir de chirurgie pour cause de maladies associées ; 23 /24 des patientes opérées étaient en exérèse complète.

Une réponse histologique complète était notée chez 13 patientes (54,2%) une maladie résiduelle microscopique chez 4 patientes (16,6%), un résidu tumoral chez 6 patientes.

CALKINS et al (16) ont étudié les toxicités aiguës et chroniques de la Radiothérapie externe administrée en plusieurs fractions par jour à doses progressivement croissantes associée a une chimiothérapie par 5 Fluorouracile – Cis platine ou Hydroxyurée chez des patientes avec cancer du col localement avancé. La radiothérapie externe était administrée accélérée à dose de 1,2 Gy/fraction, 2 fractions par jour par semaine avec un intervalle minimum de 4 heures entre les deux (2) fractions.

La toxicité aiguë (nausées, vomissements, hématotoxicité) était plus importante dans le groupe ayant reçu de l'Hydroxyurée la toxicité chronique était surtout digestive (grêle radique) et apparaissait dose dépendante. Il n'y avait pas de corrélation entre le taux des récurrences locales et la dose de radiothérapie externe ou le type de chimiothérapie administrée.

VI.2 Valeur pronostique du SCC

Plusieurs facteurs peuvent moduler le taux de SCC initial dans un cancer du col utérin (22). Pour notre part, s'il n'existe aucune corrélation entre stade de la maladie et taux initial de SCC, une corrélation faible non statistiquement significative a été retrouvée entre taille du col utérin mesuré à l'examen clinique et taux initial de SCC. Cette constatation explique peut-être le taux moyen élevé de SCC dans les carcinomes de stade IB. Dans plusieurs travaux, le SCC est corrélé avec le degré de différenciation (13,85), les tumeurs peu différenciées sécrètent peu de SCC (19,41), ce qui est confirmé pour notre travail, où une corrélation hautement significative est retrouvée entre ces deux paramètres, le taux moyen du SCC pour les tumeurs bien différenciées fut de 29,2 ng/ml pour les tumeurs moyennement différenciées, de 16,5 ng/ml pour les tumeurs peu différenciées de 3,6 ng/ml.

CONCLUSION

CONCLUSION

La médiane de survie de 52 patientes incluses dans cette étude traitées par chimio-radiothérapie première (5 Fluorouracile - Cis platine - radiothérapie externe suivi ou non d'une chirurgie pour un cancer du col stade IB IVA était de 63 mois.

Nous avons trouvé une corrélation significative entre la survie et la réponse histologique à la chimio-radiothérapie.

Au moment du diagnostic, le taux du SCC fût élevé de 81% des patientes avant le traitement. Il était significativement corrélé à la différenciation de la tumeur. Ce taux initial de SCC ne fût en rien corrélé à la survie.

Par contre, l'analyse de la dynamique du SCC pendant le traitement fût informative : la diminution importante et à fortiori là normalisation du marqueur furent corrélée à la réponse histologique après chirurgie et à la survie. Durant le suivi, ont été observées 23 rechutes, la plupart d'entre elles étant pelviennes, associées ou non à une rechute ganglionnaire ou métastatique. Cette rechute fût associée à une élévation du SCC dans 66% des cas. Les patientes sans élévation du SCC au moment de la rechute avaient soit un SCC initial normal soit une récurrence très limitée.

Cette élévation du SCC a précédé la rechute clinique en moyenne de dix (10) mois.

RESUME

RESUME

Evaluer la valeur pronostique du SCC (Squamous Cell Carcinoma antigen) chez les patientes traitées par la chimio-radiothérapie première pour un cancer du col utérin.

Cinquante deux (52) patientes traitées entre 1990 et 2001 par chimio-radiothérapie première dont l'âge moyen : 53 ans. Les stades suivants ont été observés : IB : 14% ; IIA : 21% ; IIB 28%, IVA 12%. Le protocole de chimiothérapie utilisé : 5 FU 1g/m² J1-J3 et J21-J23 en perfusion continue ; CDDP 50 mg /m² J1-J2 et J21, J22 en perfusion de courte durée. La dose de radiothérapie : 40 Gy en 20 séances et cinq (5) semaines.

Réévaluation et chirurgie (36 patientes) ou un cycle complémentaire de 5-FU + CDDP et radiothérapie externe et / ou curiethérapie jusqu'à une dose tumorale de 55-76 GY (16 patientes).

La réponse clinique majeure : 45%, la réponse clinique complète : 33%, la réponse histologique majeure : 36%, une médiane de survie de 63 mois ; les survies à 2 ans et à 5 ans : 78% et 62%. Le principal facteur pronostique retrouvé est la réponse à la chimiothérapie.

Le taux de SCC était élevé avant le traitement chez 80% des patientes. Il était significativement corrélé avec la différenciation tumorale. ($p = 0,03$) et non corrélé avec le stade. Aucune corrélation entre le taux initial de SCC et la survie ne fût retrouvée.

Par contre, la diminution du marqueur sous traitement était corrélée à la réponse histologique ($p = 0,04$) et à la survie ($p = 0,01$).

Vingt quatre patientes ont rechuté. Dans 66% de ces rechutes, une augmentation du SCC était notée, et celle-ci précédait la rechute clinique dans 30% des cas parfois de plusieurs mois.

Cependant, la diminution du SCC durant la chimiothérapie a une forte valeur pronostique pour la survie. De plus, il est particulièrement utile dans le suivi des patientes, son ascension pouvant précéder la rechute clinique de plusieurs mois.

Mots- clés :

Cancer du col localement avancé, chimio-radiothérapie concomitante, Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCC).

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ABOU DAOUD K.
Epidemiology of cancer of the cervix uterine Lebanese Christians and Moslems **Cancer 1967** ; 20, 1706- 1714
2. ACKERMAN L., DEL REGATO J.
Cancer diagnosis treatment and prognosis
(Saint Louis : C.V Mosby 1997)
3. ABE, NAKANOT. MORITA S. OKA K.
Clinical évaluation of serum and immuno histochemical expression of SCC and CA19 9 in radiation therapy for cervical cancer.
Anti cancer Res, 1999 ; 19 (1B) 826 – 83
- 4 AVALL-LUNDQVIST E .SJVALL K. NILSON B. ENEROTH P.
Prognostic significance of pre treatment serum levels of squamous cell carcinoma.
Euro. J. Cancer, 1992 ; 28 A, 1695 – 1702
- 5 AVALL–LUNDQVIST E. SCHEDVINS K. SJVALL K. ENEROTH P.
Serum levels of SCC, CEA, CA125 and TPA in the management of cervical carcinoma
Oncol. Reports, 1995 ; 2, 619 – 623
- 6 AVALL – LUNDQVIST E .SILFVERSWORD C .ASPENBLAD U.
NILSON B. AUERG The impact of tumor angiogenesis p53 over expression and proliferative activity (MIB - 1) on survival in squamous cervical carcinoma.
Euro. J. Cancer, 1997 ; 33, 1799 – 1804
- 7 BARBER H.
Cervical cancer in Glavanan M .ed Gynecologic Oncology New York; Appleton **Century Crofts, 1975** ; 206- 216.
- 8 BARRON B. RICHART R.
A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a propective study of 557 cases
J .Nat. Cancer Inst. 1968 ; 41, 1343 –1353.
- 9 BARNES RC .COULTER J . WORRALD DM.
Immunoreactivity of recombinant squamous cell carcinoma antigen and leupin / SCC A – 2 : Implications for tumor marker detection.
Gynecol .Oncol . 2000 ; 78 (1) : 62 – 66.

- 10 BAE S.NAMKOONG S, WORRAL DN.
Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of uterine cervix. **Gynecol.oncol.** **1997** ; 64,418-424.
- 11 BONFRER J, GAARENSTROOM K, KORSE C, VANBUNNINGEN B, KENEMANS P.
Cyfra 21-1 monitoring cervical cancer; a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen.
Anticancer Res, **1997** ; 17, 2329-2334.
- 12 BURGER R. MONK B .KUROSAKI T. Et al.
Human papilloma virus type 18: association with poor prognosis in early stage cervical cancer.
J. Nat. Cancer Inst. **1996** ; 88, 1361 – 1368.
- 13 BHATAVDEKAR J. GHOSH N. SHUKLA M.et al.
Prognostic value of squamous cell carcinoma antigen in patients with uterine cervical carcinoma.
Tumori, **1988** ; 74, 221 – 225.
- 14 CARLSON V.DECLOS L. FLETCHER G.
Distant metastases in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Radiology **1987** ; 88, 961 – 969.
- 15 CALLET N. COHEN SOLAL N. LENIR C. BERTHELOT E. PICHON M.
Cancer of the uterine cervix sensitivity and specificity of serum cyfra 21 –1 determination.
Euro J. gynaec Oncol. **1998** ; 19, 50 –56.
- 16 CALKINS A. HARRISON C. FOWLER W. et al.
Hyper fractionated radiation therapy plus chemotherapy in locally advanced cervical cancer: results of two phases I dose – escalation gynecologic oncology group trial.
Gynecol Oncol. **1999** ; 75, 349 –355.
- 17 CHAN Y M. NG. TY .NGAN H Y WONG L C.
Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer is it cost effective?
Gynecol. Oncol. **2002** ; 84 (1) :7 – 11.
- 18 COLE D . BROWN D . CROSSLEY E ALCOCK C . GATTER K.
Carcinoma of the cervix uterine .An assessment of the relation ship of tumour proliferation to prognosis.
Br. J. Cancer **1992** ; 65, 783 – 785.

- 19 CROMBACH G . SCHARL A. VIERBUCHEN M et al.
Detection of squamous cell carcinoma antigen in squamous epithelia and in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Cancer 1989 ; 63, 1337 –1342.

- 20 COELHO F. FRANCO E. KOWALSKI I .FS
A Preoperative irradiation therapy and radical hysterectomy: prognostic value of tumour regression after initial irradiation of squamous cell carcinoma of the cervix.
Revista Paulista de Medicina. 1998 ; 116, 1700 –1709.

- 21 DAVER A. DALIFARD I. PONS ANICET et al.
Diagnostic value of SCC – TA 4 determination in localization of epidermoïd cancers. An experience of FNCLCC subgroup of radio analysis
Bull.Cancer, 1990 ; 77, 781 – 792.

- 22 DUK J . GROENIER K . DE BRUIJN. H .et al.
Pre treatment serum squamous cell carcinoma antigen ;A newly identified prognostic factor in early stage cervical carcinoma
J. Clin. Oncol 1996 ; 14 , 111 –118.

- 23 DUK J. DE BRUJIN H. GROENIER et al.
Adenocarcinoma of the uterine cervix .Prognostic significance of pre treatment serum CA 125, SCC , and CEA levels in relation to clinical and histo pathologic tumours characteristics
Cancer .1990 ; 65, 1830 – 1837.

- 24 DE BRUIJN H. DUK J . VAN DER ZEE A. et al.
The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix.
Tumour Biol. 1998 ; 19, 505 – 516.

- 25 DASGUPTA S.
Immunology of cancer cervix
J. Indian Méd. Assoc. 2000 ; 98 (2)56-59.

- 26 EINHORN N. BYG DEMAN M. SJOBERG. B.
Combined radiation and surgical treatment for carcinoma of cervix.
Cancer, 1980 ; 45, 720 – 723.

- 27 FRIGERIO L. MARIANI A GANDINI L. et al.
Prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy.
International Surgery 1998 ; 83, 265-270.

- 28 FULLER A, ELLIOT N, KOSLOFT C, HOSKINS W, LEWIS J.
Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix.
Gynecol oncolo. 1989 ; 33,34-39.
- 29 FUJIMURA Y, YAMAKAWA Y, HIDAKA T, SAITO S.
Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins As early predictors of prognosis after irradiation therapy in stage IIIb uterine cervical cancer.
Jpn j.cancer Res, 2000 ; 91,127-134.
- 30 FUKASAWA I, KOUSSAKAN, KUN Z, INABA N.
Tumour markers in uterine cancers.
Gan to Kagaku Ryoho 2002 ; 29(2):333-340.
- 31 GAAREN STROOM K, BONFRER, KENFER Get al.
Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue poly peptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer
Cancer, 1995 ; 76, 807-813.
- 32 GAAREN STROOM K, KENTER GG, BONFRER JM, KORSE GM, VAN DE VIJVER MJ, FLEUREN GJ, TRIMBOS JB.
Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases prognosis?
Gynecol oncol 2000 ; 77(1) 164-70.
- 33 GARIPAGAOGLU M, TULUNAY G. Kose M, et al.
Prognostic factors in stage IB-IIA Cervical carcinomas treated with post operative radiotherapy.
Euro j. gynecol oncol. 1999 ; 20, 131-135.
- 34 GAUDUCCI A, FERDEGLRINI M, PRONTERA C, et al.
A comparison of pre-treatment serum levels of for (4) tumours markers in patients with endometrial and cervical carcinoma.
Euro j. Gynecol oncol, 1990 ; 11, 283-288.
- 35 GIANNOUDIS A, EVANS M, SOUTHERN S, HERRINGTON G.
Basal keratinocyte to tetra Sony in low-grade squamous intra epithelial lesions of the cervix is restricted to high and intermediate risk HPV infection but is not type-specific.
Br j Cancer 2000 ; 82, 424-428.
- 36 GIANNOUDIS A, GRAHAM D, SOUTHERN S, HERRINGTON C.
P 53 codom 72 polymorphism is not related to HPV type or lesion grade in low-and high-grade squamous intra epithelial lesions and invasive squamous carcinoma of the cervix.
Int. J. Cancer 1999 ; 83-66-69.

- 37 GRISBY P, PEREZ C.
Radio therapy alone for medically inoperable carcinoma of cervix: stage I A and carcinoma in situ.
Int j. Radiat oncolo. Biolo. Phys 1991 ; 21, 375-381.
- 38 GOSSELIN P. , J.L CAZIN, DEHAUT, Ch. SULMAN, M.C. BARANZELLI, M.C. DEMAILLE
Intérêt du dosage de l'antigène « Squamous Cell Carcinoma » dans le Cancer du col utérin.
Presse Médi. 1987, (16) 34 ; 1677 – 1679
- 39 HALL S, MONAGHAN J.
Invasive carcinoma of the cervix younger women.
Lancet 1983 ; 2, 731-737.
- 40 HAIE-MEDER C, FERVERS B, CHAUVERGNE J. et al.
Concomitant radio chemotherapy for cancer of the cervix: critical analysis based on standards, options and recommendations methodology
Cancer radiothe 2000 ; 3, 60-75.
- 41 HILDESHEIMA, HADJIMICHAEL O, SCHUVARTZ P et al.
Risk factors for rapid-onset cervical cancer.
Am J. Obstet gynecol 1999 ; 180, 571-577.
- 42 HUNG Y C, SHIAN YC, CHANG WC, Kao CH, LIN CC.
Earl predicting recurrent cervical cancer with combination tissue polypeptide specific antigen (TPS) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) . *Neoplasma* 2002. 49(6): 415-7.
- 43 HONG J, TSAIC, CHANG J. et al
The prognostic significance of pre-and post treatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy.
Int J.radiation oncology biol phys, 1998 ; 41, 823-830.
- 44 HARIMA Y. SHIRAMA S, HARINA K, et al.
Genetic alterations on chromosome 17 P associated with response to radiotherapy in bulky cervical cancer.
Br J cancer 1999 ; 81, 108-113.
- 45 JUANG CM, WANG PH, YEN MS, LAI CR, NG. HT, YUAN CC
Application of tumours markers CEA, TPA and SCC-Ag in patient with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma the uterine cervix.
Gynecol. Oncol. 2000 ; 76(1) : 103-106

- 46 KAROLEWSKI K, KORZNIOWSKI SOKOLOWSKI A, URBANSKI Z.K.
Prognostic significance of pre-therapeutic and therapeutic factors in patients with advanced cancer of the uterine cervix treated with radical radiotherapy alone
ACTA Oncologica 1999, 38, 461-468
- 47 KAIN ZC, KOHLBERGER P, GITSCH G et al
Mutant p53 in patient with invasive cervical cancer stages IB to IIB
Gynecol Oncol 1995, 57, 212-214
- 48 KATO H, MORIOKAH, ARAMAKI S et al
Prognostic significance of the tumours antigen TA-4 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Am. J. Obste. Gynecol 1983, 1455, 350-354
- 49 KEI GHLEY E.
Carcinoma of the cervix among prostitutes a women's prison
Br J. Vener Dis 1968 ; 44, 254-255.
- 50 KESSLER I.
Human cervical cancer as a venereal disease
Cancer res. 1976 ; 36, 783-791
- 51 KEYS H, BUNDY B, STEHMAN F et al
Adjuvant hysterectomy after radiation therapy reduces detection of local recurrence in "BULKY" stage IB cervical cancer without improving survival: results of a prospective randomized gog trial. Presented at: the American radium society annual meeting
New York City 1997.
- 52 KEYS H, BUNDY B, STEHMAN F et al
Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma
N. Engl. J. Med. 1999 ; 340, 1154-1161
- 53 KIMB, KIMJ, PARKS et al
Relationship between squamous cell carcinoma antigen levels and tumours volumes in patients undergoing neo adjuvant chemotherapy
Gynecol. Oncol 1996 ; 63, 105-113
- 54 KLAES R, RIDDER R, SCCHAEFER U et al
No evidence of p53 allele-specific predisposition in human papillomavirus associated cervical cancer
J. Med. 1999 ; 77, 299-302

- 55 KERSEMAEKERS A, KENTER G, HERMAN J, FLEUREN G, V de VIJVER M
Allelic loss and prognostics in carcinoma of the uterine cervix.
Int J. cancer, 1998 ; 79, 411-417
- 56 KRISTENSEN G, KAERN ABELER V et al
No prognostic impact of flow cytometric measured DNA ploïd and S. Phase fraction in cancer of the uterine cervix: a prospective study of 465 patients
Gynecol. Oncol 1995 ; 57, 79-85
- 57 KRAMER C, PESHEL R, GOLDBERG et al
Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix.
Gynecol Oncol 1989 ; 32, 323-326
- 58 KOTT MEIR H
Evolution et traitement des épithéliomas
Rev. Fr. Gynecol Obst, 1971 ; 56, 821-828
- 59 LANDONI F, MANEO A, COLOMBO A et al
Randomized study of radical versus radiotherapy for stage Ib-IIIa cervical cancer
Lancet 1997 ; 350, 535-540
- 60 LAIC C, HONG J, HSUEG S
Pre-operation prognostic variables and the impact of post operative adjuvant therapy on the out comes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases.
Cancer 1999 ; 85, 1537-1546
- 61 LOGSDON M, EIFEL P, FIGO III B
Squamous cell carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic between external beam and intracavitary radiation therapy
Int. J. Radiation Oncology Biol Phys. 1999 ; 43, 763-775
- 62 LAVIE O, NEUMAN M, ZUCKERMAN B, HORNREICH G, BELLER U.
Tumour marker squamous cell carcinoma antigen.
HAREFU Ah, 1998 ; 135, (5-6): 222-5
- 63 LOWY D, SCHILLER J.
Papilloma viruses : prophylactic vaccine prospect
Bioch. Biophys. Acta 1999 ; 1423, 1-8
- 64 LEVINE E, RENEHAN A, GOSSIE R et al.
Apoptosis, intrinsic radio sensitivity and prediction radiotherapy response in cervical carcinoma.
Radiother Oncol 1995 ; 37, 1-9

- 65 LUTGENS L, SCHUTTE B, DE JONG J, THUNNISSEN D.
DNA content as prognostic factor in cervix carcinoma stage IB-III treated with radiotherapy.
Gynecol Oncol 1994 ; 54, 275-281
- 66 LEHTOVITRA P, VIINIKKAL, JLI KOKKALA O.
Comparison between squamous cell carcinoma. Associated antigen and CA-125 in patients with carcinoma of the cervix.
Gynecol Oncol 1990 ; 37, 276-278
- 67 LIN H, CHNG CHIEN C, HUANGE et al.
The role of pre-treatment squamous cell carcinoma antigen in predicting modal metastases in early stage cervical cancer.
Acta. Obste Gynecol Scand. 2000 ; 79, 140-144
- 68 MANCUSO S, SMANIOTO D, PANICI P et al.
Phase I-II trial of preoperative chemo-radiation in locally advanced cervical carcinoma.
Gynecol Oncol 2000 ; 78, 324-328
- 69 MAIMAN M, FEUER G, FRUCHTER R et al.
Value of SCC levels in invasive cervical carcinoma
Gynecol Oncol 1989 ; 34, 312-316.
- 70 MANOS M, KINNEY W, HURLEY L et al
Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results.
Jama 1999 ; 281, 1605-1610
- 71 MANGIONI C, LANDONI F, COLMBO A et al.
Concurrent platinum-based chemo-and radiotherapy for locally advanced cervical cancer: a new gold-standard treatment?
Ann. Oncol 1999 ; 10, 647-648.
- 72 MASSUGER L, KOPER N, THOMAS C, DOM K, SCHIFF C.
Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen (SCC) and CA 125 determinations.
Gynecol Oncol 1997 ; 64, 473-476
- 73 MEIER W, EIRMANN W, STIEBER P et al
SCC antigen and CEA antigen levels as prognostic factors for the response of cervical carcinoma to chemotherapy.
Gynecol Oncol 1999 ; 38, 6-11

- 74 MARUO T, YOSHIDA S, SAMOTO T, TATEIWA Y, PENG X, TAKENCHIS, MOTOYAMI.
Factors regulating SCC antigen expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Tumour Biol. 1998 ; 19 (6); 494-504
- 75 MURAKAMI A, SUMINAMI Y, NAWATA S, NUMA F, KISHI F, KATO.
Specific detection and quantisation of SCC antigen 1 and SCC antigen 2 MRNAS fluorescence based asymmetric semi-nested reverse transcription PCR
Tumour Biol. 2000 ; 21(4) 224-234.
- 76 MITCHELL MAIMAN M. D
Clinical application of serum squamous cell carcinoma of the antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma.
Gynecol Oncol. 2002 ; 84 (1), 4-6.
- 77 MORRIS M, EIGEL P, LU J et al.
Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.
N Engl. J. Med. 1999 ; 340, 1137-1143.
- 78 MEIR W, EIERMANN W, STIEBER P et al.
Experiences with SCC antigen, a new tumour marker for cervical cancer,
Euro. J. Cancer Clin. Oncol. 1989 ; 25, 1555-1559.
- 79 NEUNTEUFEL W, TATRA G, BIEGLAMAYER C.
SCC antigen in patients with invasive cervical carcinoma during primary irradiation.
Gynecol. Obstet. Invest. 1990 ; 29, 154-157
- 80 NGAN H, CHAN S, WONG L et al.
Serum SCC antigen in monitoring of radiotherapy treatment response in carcinoma of the cervix.
Gynecol. Oncol. 1990 ; 37, 260-263
- 81 NGAN H, CHENG G, YEUNG W, MA H.
The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix
Gynecol. Oncol. 1994 ; 52, 63-68.
- 82 NGAN H, CHENG G, LAUDER L et al.
Tumour markers and their prognostic value in adeno carcinoma of the cervix.
Tumour Biol. 1998 ; 19, 439-444.

- 83 NGAN H, CHAN S et al.
Use of serum SCC antigen assays in chemotherapy treatment of cervical cancer.
Gynecol. Oncol 1989 ; 35, 260-263.
- 84 NGAN H, CHEUNG A, LAUDER I, WONG L, HK M.
Prognostic significance of serum tumour markers in carcinoma of the cervix.
Euro. J. Gynaec Oncol. 1996 ; 17, 512-517.
- 85 OLT G, BERCHUCK A, BAST R.
Gynaecologic tumours markers.
Seminars in surgical Oncology, 1990 ; 6, 305-313
- 86 OHORA K, TANAKA Y, TSUNODA H, NISHIDA M, SUGAHARA S, ITAI Y.
Assessment of cervical cancer radio-response by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging.
Obstet. Gynecol. 2002 ; 100 (4) 781-787.
- 87 OHNO T, NAKAYAMA Y, NAKAMOTO S, IMAI R, NONAKA T, HARASHUMA K, SUZUKI Y.
Measurement of serum squamous cell carcinoma antigen level as predictor of radiation response in patients with carcinoma of the uterine cervix.
Cancer, 2003 ; 15; 97 (12) 3114-3120.
- 88 PALEY P, GOFF B, MINUDRI R et al.
The prognostic significance of radiation dose and residual tumour in the treatment of barrel-shaped endophytic cervical carcinoma.
Gynecol. Oncol. 2000 ; 76, 373-379.
- 89 PARKIN D.M., FERLAY J., HAMDY CHERIF M., SITAS F., THOMAS J., WABINGA H. And WHELAN S.L.
Cancer in Africa : Epidemiology and prevention
IARC Press-Lyon, France 2003 ; 113-116.
- 90 PETERS W, LIUP, BARRETT IR et al.
Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery high-risk early stage cancer of the cervix.
J. Clin Oncol. 2000 ; 18, 1606-1613.
- 91 PILLERON J, DURAND J, LENOBLE J.
Carcinoma of the uterine cervix stages I and II treated by radiation therapy and extensive surgery (1000 cases)
Cancer 2000; 29, 593-596.

- 92 PEREZ C, GRISHY P, CHAO C, MUTCH D, LOCKETT M.
Tumour size, irradiation dose and long-term out come of carcinoma of uterine cervix.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1998 ; 41, 307-317.
- 93 PRAS E, WILLEMSE PH, CANRNUS AA, de BRUIJN HW, SHITE WJ, TEN HOOR KA AALDERS JG, S ZABO BG, de VRIES EG.
Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 cervical cancer treatment.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002 1; 523 (1), 23-32
- 94 ROSE P, BUNDY B, WATKINS E et al.
Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.
N. Engl. J Med. 1999 ; 340, 1147-1153.
- 95 SCHWARTZ P, FOEMMEL R, CHAMBERS J.
Evaluation of SCC and LSA in monitoring patients with cervical cancer.
Proc. Annu. Meet am soc. Clin. Oncol. 1987 ; 6 A445
- 96 SARCEVIC B, SPAGNOLI GC, TERRACCIANO L, SCHULTZ-RRAJINA Z, ORESIC T, SEPAROVIC R, JURETIC A.
Expression of cancer testis tumour associated antigens in cervical squamous cell carcinoma.
Oncology, 2003 ; 64 (4), 443-449.
- 97 STRAUSS HG, LABAN C, LAUTENSSCHLAGER C, BUCHAMANN J, SCHNELDER I, KOELB.
SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor operable squamous cell carcinoma of the cervix.
Euro. J. Cancer 2002 ; 38 (15) 1987-1991.
- 98 SCAMBIA G, PANICI P, FOTI E et al.
Squamous cell carcinoma antigen: prognostic significance and role in the monitoring of neo-adjuvant chemotherapy response in cervical cancer.
J. Clin. Oncol. 1994 ; 12, 2309-2316.
- 99 STENMAN J, LINTULA S, HOTAKAINEN K et al.
Detection of squamous cell carcinoma antigen. Expressing tumour cells in blood by reverse transcriptase. Polymerase chain reactions in cancer of the uterine cervix.
Int. J. Cancer (Pred. Oncol) 1997 ; 74, 75-80.
- 100 SCHMIDT RHODE P, SCHATZ K, STURM G et al.
SCC antigen for monitoring cervical cancer.
Int. J. Biol. Marker Oncol 1988 ; 3, 87-94.

- 101 SUMINAMI Y, KISHI F, SEKIGUCHI K, KATO H et al.
Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serum protease inhibitors.
Biochem Biophys Res. Comm. 1991 ; 181, 51-58.
- 102 SUZUKI Y, NAKANO T, OHNO T, ABE A, MORITA S, TSUJII H.
Serum Cyfra 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2000 ; 126 (6), 332-6.
- 103 TAKESHIMA N, HIRAI Y, KATASE K et al.
The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in cervical cancer.
Gynecol. Oncol. 1998 ; 68, 263-266.
- 104 TAKEDA M, SAKURAGI N, OKAMOTO K, TODO Y, MINOBE S, NOMURA E, NEGISHI, OIKAWA M, YAMAMOTO R, FUJI MOTO S.
Preoperative serum SCC, CA 125 and CA 19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Acta Obstet. Gynecol Scan A. 2002 ; 81 (5): 451-457.
- 105 TSAI C, LAI C, WANG C et al.
The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and post operative radiotherapy.
Gynecolog. Oncol. 1999 ; 75, 328-333.
- 106 TREJO BECERRIL C, RIVERAL, CHANONA J, SGURA B, PEREZED E, LOPEZ-GRANIEL C, HINOJOSA-GARCIA L, DUENAS-GONZALEZ A.
Correlation of tumour growth index with early treatment response in cervical carcinoma.
J. Exp. Clin. Cancer Res. 2002 ; 21 (1) 57-63
- 107 URIA M, YORISHIMA M, TANAKA M, et al.
A clinical study on multiple tumour markers following therapy in patients with uterine cervical carcinoma.
NIPPON sanko fujinka gakkai zasshi, 1990 ; 42, 471-478.
- 108 UEMURA Y, PAK SC, LUKE C, CATALTEPE S, TSUC, SCKICK C, KAMACHI Y, PERLMUTTERDA.
Circulating serpin tumour markers SCC A1 and SCC A2 are actively secreted but resid in the cytosol of squamous cells carcinoma
Int. J. Cancer, 2000 ; 89 (4): 368-377.
- 109 VAN BOMMEL P, VAN LINDER A, KOCK H, LEERS W, NEIJT J.
A review of prognostic factors in early stage carcinoma of the cervix (FIGO IB and IIA) and implication for the treatment strategy.
Euro. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. 1987 ; 26, 69-84.

- 110 VINCENT P, CHAUVET B, SERINT D, BREWER Y, REBOUL F.
Rôle de l'antigène SCC TA4 dans la stratégie thérapeutique des cancers épidermoïdes du col utérin.
Cahier d'Oncologie 1992 ; 1, 315-317.
- 111 WEST C, DAVIDSON S, BURT P, HUNTER R.
The intrinsic radio sensitivity of cervical carcinoma: correlation with clinical data.
Int. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995 ; 31, 841-846.
- 112 WONG L, NGAN H, CHEUNG A et al.
Chemo-radiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer.
J. Clin. Oncol. 1998 ; 76, 176-181.
- 113 YANG C, WANG P, LAI C et al.
Prognostic predicting system based on factors related to survival of cervical carcinoma.
Int. J. Gynaecolog. Obstet. 1998 ; 63, 163-167.
- 114 YAZIGI R, MUNOZ A, RICHARDSON B, RISSER R.
Correlation of squamous cell carcinoma antigen levels and treatment response in cervical cancer.
Gynecol. Oncol. 1991 ; 41, 135-138.
- 115 YEH S, WAN LEUNGS, WANG C, CHEN H.
Post operative radiotherapy in early stage carcinoma of the cervix treatment results and prognostic factors.
Gynecol. Oncol. 1999 ; 72, 10-15.
- 116 YUAN CC, WANG PH, NG HT, TSAI LC, JUANG CM, CHIU LM.
Both TPA and SCC antigen levels are prognostic even in high-risk stage Ib-IIa cervical carcinoma as determined by a stratificat analys.
Euro. J. Gynae. Col Oncol. 2002 ; 23 (1), 17-20.
- 117 ZAKRZEWSKA I.
TPS and SCC antigens in diagnosis and monitoring treatment of patients with cervical cancer.
Ginekol Pol. 2001 ; 72 (11), 854-861.

ANNEXES

ANNEXES

Echelle de performance (limitation des conditions de vie selon l'O.M.S) :

- Code 0 : Normal ne se plaint de rien ; pas de signe de la maladie ;
- Code 1 : capable d'une activité normale avec effort .quelques signes de la maladie ;
- Code 2, prend soins de lui-même mais est incapable d'une activité normale ou d'un travail
- Code 3:requiert une assistance épisodique mais subvient à la plus part de ses besoins (a besoin d'une assistance importante et des soins médicaux fréquent)
- Code 4 : Impotent a besoin d'une assistance et de soins spéciaux, moribond.

Section Break (Next Page)

Echelle de toxicité de Chimio thérapie O.M.S (Hématologique) :

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dl)	> 11	9,5 – 10,9	8 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leucocytes (/ mm ³)	> 4000	3000 – 3900	2000 – 2900	1000 – 1900	1000
P. Neutrophile (/ mm ³)	> 2000	1500 – 1900	1000 – 1400	500 – 900	
Plaquettes / mm ³	> 100000	75 – 99000	50 – 74000	24 – 29000	<25000
Hémorragies	Absente	Pétéchies	Modérée	Moyenne.	Importante

Echelle de toxicité de Chimio thérapie O.M.S (Hématologique) :

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dl)	> 11	9,5 – 10,9	8 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leucocytes (/ mm ³)	> 4000	3000 – 3900	2000 – 2900	1000 – 1900	1000
P. Neutrophile (/ mm ³)	> 2000	1500 – 1900	1000 – 1400	500 – 900	
Plaquettes / mm ³	> 100000	75 – 99000	50 – 74000	24 – 29000	<25000
Hémorragies	Absente	Pétéchies	Médérée	Moyenne	Importante