

Chimioradiothérapie
des Cancers du col utérin:
Pour qui ?

C. Hennequin,
Hôpital Saint-Louis, Paris

CLASSIFICATION FIGO 2009

I: Carcinome limité au col

IA: Carcinomes micro-invasifs (diagnostic histologique seulement)

IB: Tumeur limitée au col > IA2

IB1: Tumeur < 4 cm

IB2: Tumeur > 4 cm

II: Carcinome s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteinte des parois pelviennes et/ou du 1/3 inférieur du vagin

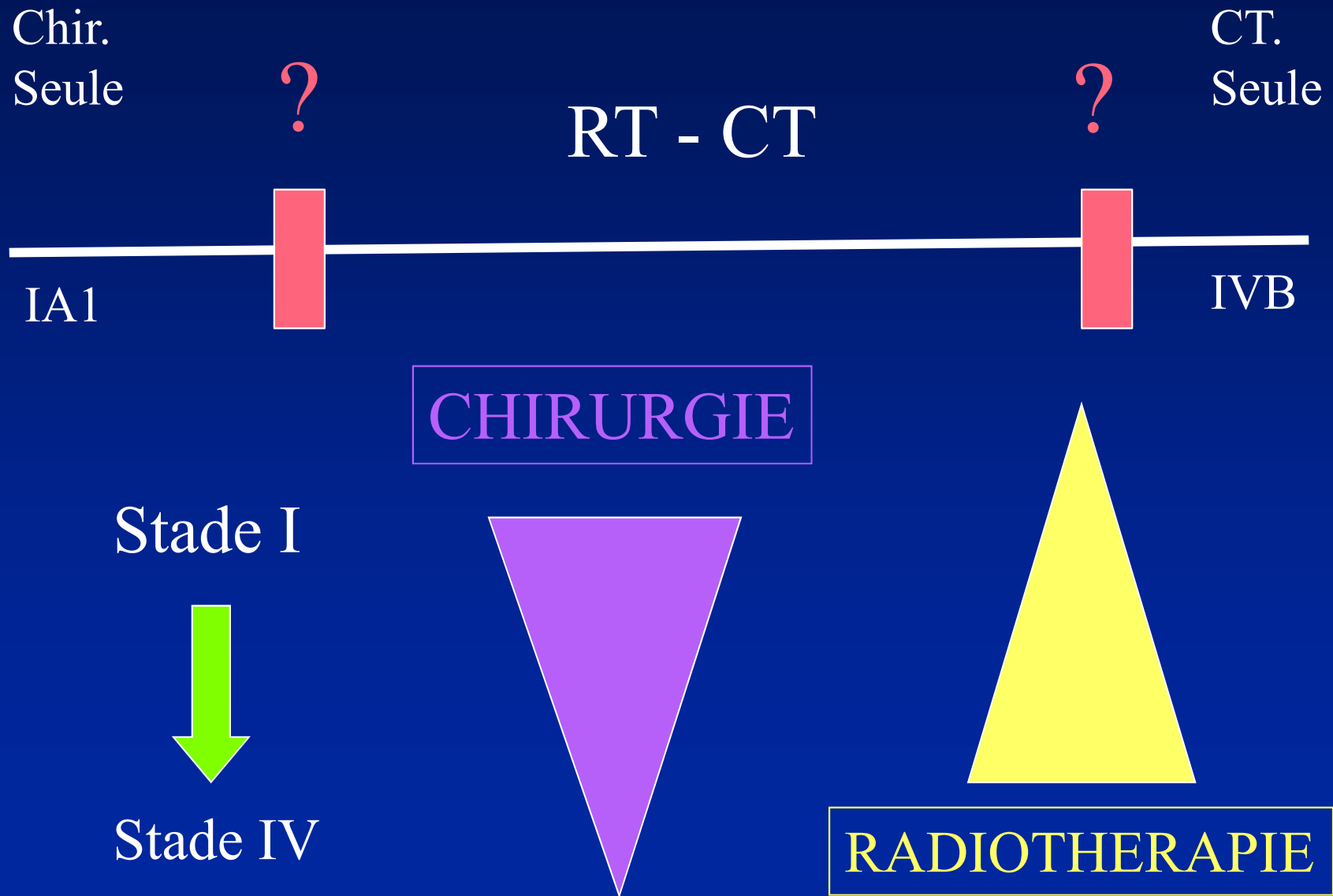
IIA: Extension vaginale

IIB: Envahissement d'au moins un des paramètres

III: Extension Paroi pelvienne et/ou 1/3 inf. du vagin

IV: Atteinte de la vessie, du rectum ou à distance

RT-CT dans les cancers du col: pour qui?



Cancers du col utérin - Stades I&II - options thérapeutiques

- Chirurgie
- Curiethérapie pré-opératoire / Chirurgie
- Chimiothérapie néo-adjuvante puis Chirurgie
- RT +/- CT pré-opératoire
- RT / CT exclusive avec curiethérapie utéro-vaginale

A partir de quand irradier ?

- ◆ Stades I "de mauvais pronostic"
 - Taille tumorale > 4 cm
 - Atteinte ganglionnaire
 - Stade FIGO (I vs II)
 - Extension en profondeur
 - Embols vasculaires
 - Histologie (Epidermoïde vs adénocarcinome)

Chirurgie seule: Survie à 5 ans: 50-70%

Facteurs pronostiques: Série chirurgicale - Miami

Sevin, Cancer, 1996

Facteur	Paramètre	n	DFS à 5 ans	p
Taille tumorale	≤ 1 cm	62	93	< 0,0001
	1 à 2 cm	78	76	
	2-3 cm	72	64	
	> 3 cm	89	60	
Extension en profondeur	≤ 5 mm	67	92	< 0,0001
	6-10 mm	81	74	
	> 10 mm	153	60	
Embols vasculaires	Non	133	85	<0,0001
	Oui	168	62	
Métas. Gangl.	0	245	77	<0,001
	1-2	39	55	
	> 2	17	39	

Cancer du col utérin - stades I

Chirurgie première - Préserve la fonction ovarienne

RT post-opératoire si:

- ✓ N+
- ✓ Marges chirurgicales positives
- ✓ Infiltration du stroma ≥ 5 mm
- ✓ (Embols vasculaires)
- ✓ Stade II, Taille tumorale > 4 cm

(Hart, IJROBP, 1997; Landoni, Lancet, 1997; Lai, Cancer, 1999; Green, Lancet, 2001; Sedlis, Gynecol. Oncol., 1999; Stock, IJROBP, 1995)

Radiothérapie post-opératoire: evidence-based medicine?

2 essais randomisés méthodologiquement faibles
Analyse Cochrane, The Cochrane Library issue 4, 2011

- Réduction significative du risque de rechute:
 - HR: 0.58 (0.37 - 0.91)
 - Surtout si Histologie adénoK. Et Tumeur > 4 cm
- Pas de bénéfice significatif en survie
 - HR: 0.7 (0.5 - 1.1)

Cancer du col utérin - opérables

Le plus mauvais schéma est:

Chirurgie puis RT post-op.

15-30% de complications sévères
(digestives, urinaires et lymphoedèmes)

Tenon, Atlan, IJROBP, 2002

	Curieth. Pré ou post-op.	EBRT post-op.
% de complications tardives grde 3-4	7%	22.1%

Essai randomisé Chirurgie vs Radiothérapie

Landoni, Lancet, 1997; 350: 535-540

R

Chirurgie \pm RT post-op.
si facteurs de risque

Radiothérapie exclusive

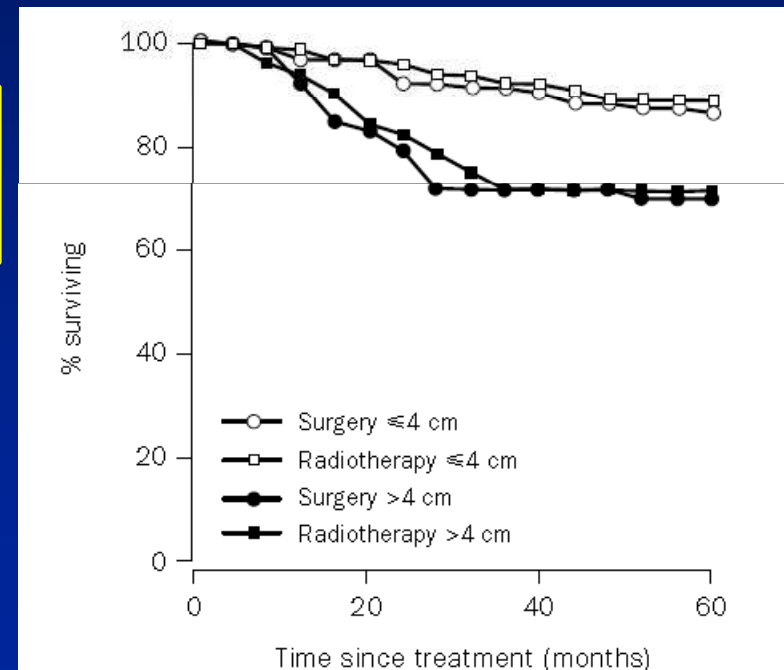


Figure 3: Overall actuarial survival by treatment group and cervical diameter

Essai randomisé Chirurgie vs Radiothérapie: Complications tardives

	Chir.	Chir. + RT	RT
Complications tardives de grade 3-4	24%	29%	16%

Landoni, Lancet, 1997; 350: 535-540

Stades précoces: stratégie (proposition)

- Stades IB < 2 cm: Chirurgie seule

DFS à 5 ans: 95-100%

(Photopoulos, Gynecol. Oncol, 1991; Kinney, Gynecol. Oncol., 1995; Maguna, Gynecol. Oncol., 1999; Yang, Gynecol. Oncol., 1999)

- Stades IB: 2 - 4 cm:

- Chirurgie première

- Curiethérapie suivie de chirurgie

- Stades IB > 4 cm ou II: RT-CT ± chirurgie

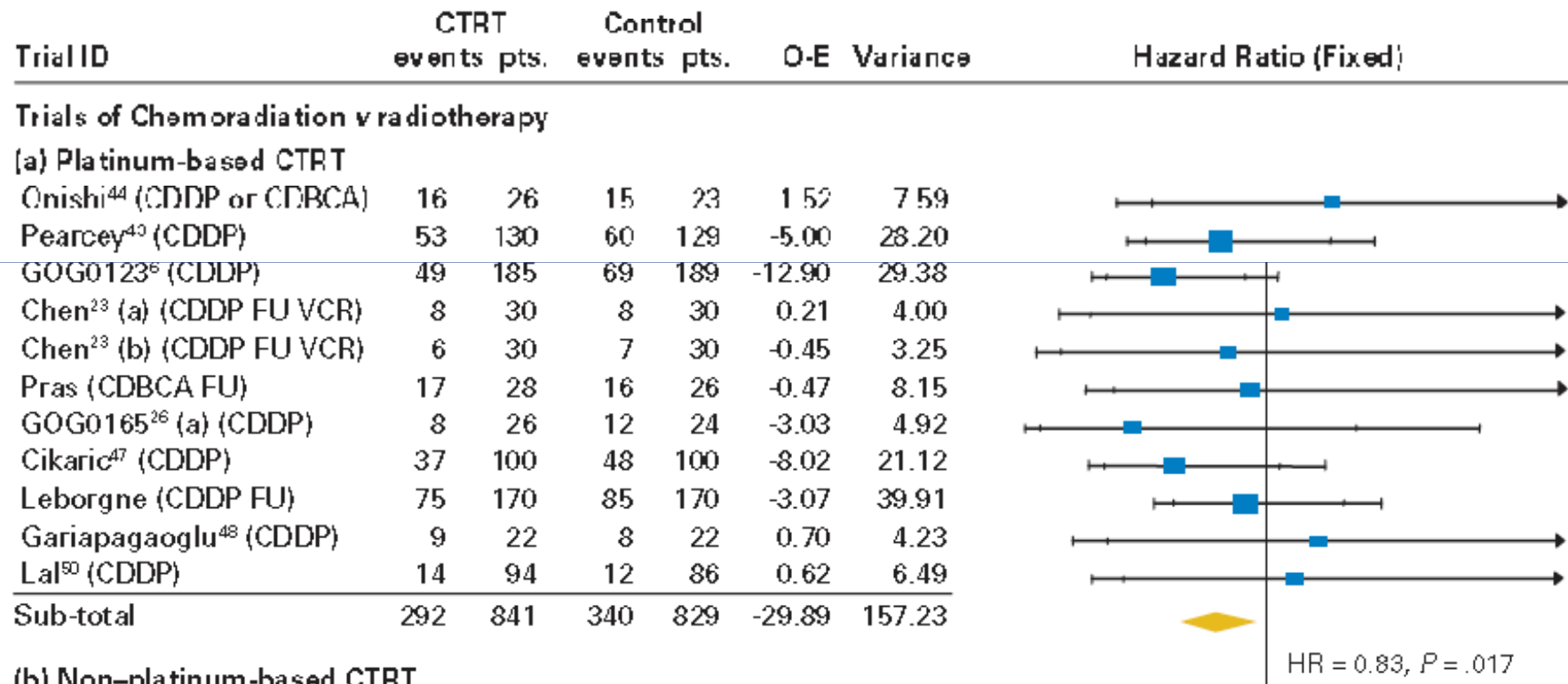
Cancer du col utérin:

**Le standard:
La Chimio-Radiothérapie
concomitante**

- En pré-opératoire
- En Traitement exclusif
- En post-opératoire

Méta-analyse RT vs CT-RT: Chimiothérapie à base de Cisplatine - 11 essais

A



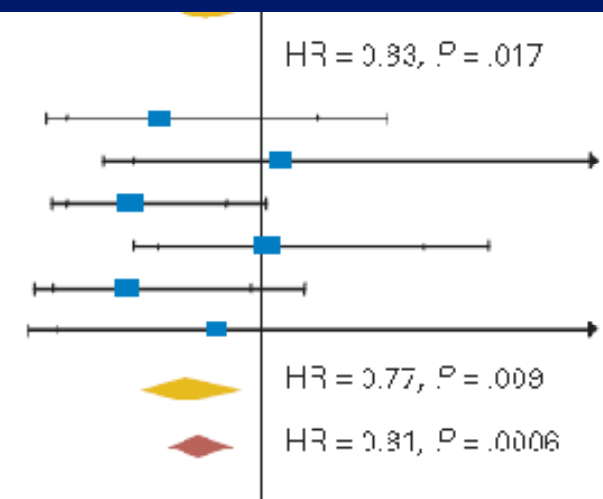
Bénéfice significatif en Survie

JCO, 26: 5802-12, 2008

Méta-analyse RT vs CT-RT: Chimiothérapie sans cisplatine - 6 essais

(b) Non-platinum-based CRT

Thomas ²⁴ (a) (FU)	24	57	32	58	-5.16	13.83
Thomas ²⁴ (b) (FU)	26	58	25	60	0.71	12.74
Lorvidhaya ²⁵ (a) (MMC FU)	40	233	59	242	-12.52	24.57
Lorvidhaya ²⁵ (b) (MMC FU)	54	230	49	221	0.31	25.67
Roberts ⁴⁹ (MMC)	25	124	39	124	-8.39	15.92
GOG0105 ²⁶ (b) (FU)	11	27	12	24	-0.62	5.55
Sub-total	180	729	216	729	-25.87	98.28
Total	472	1,570	544	1,534	-54.56	251.54



**Bénéfice significatif
En Survie**

Méta-analyse RT vs CT-RT: Efficacité relative selon le stade

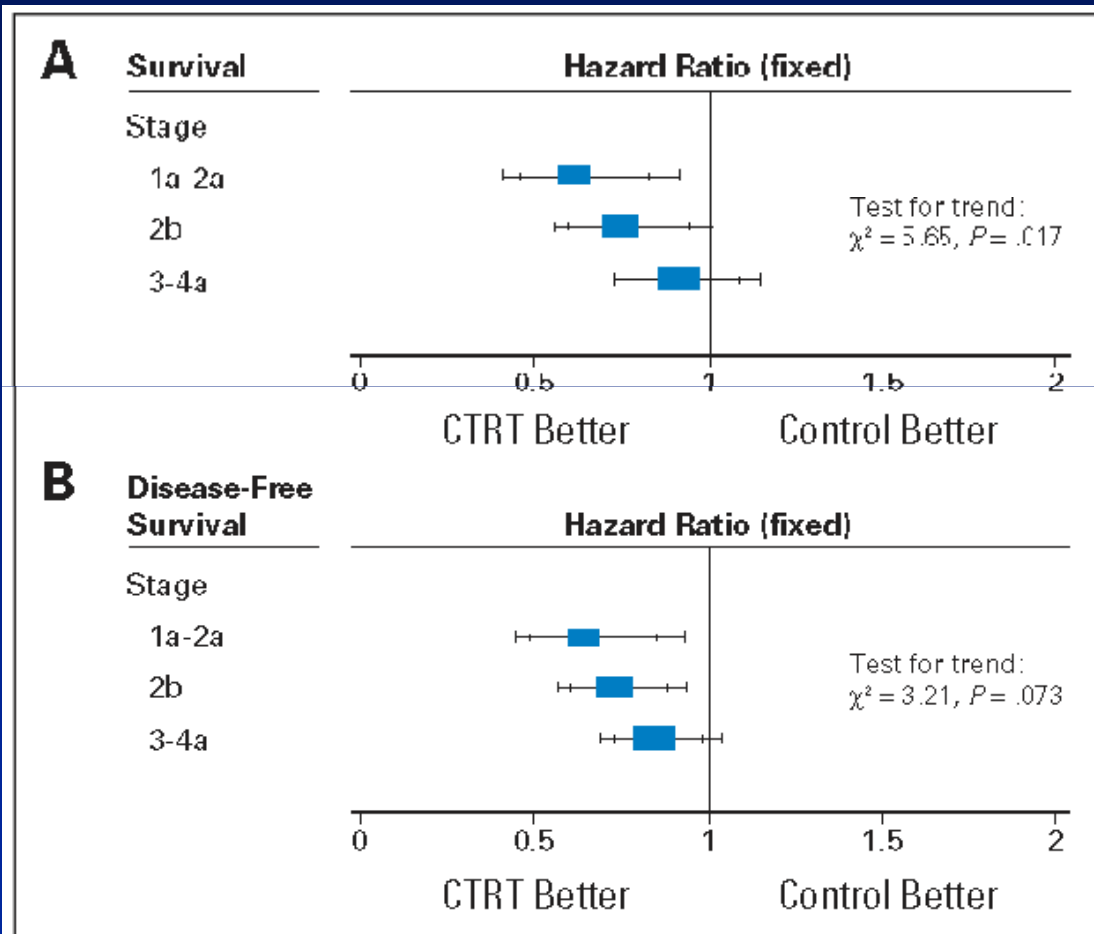


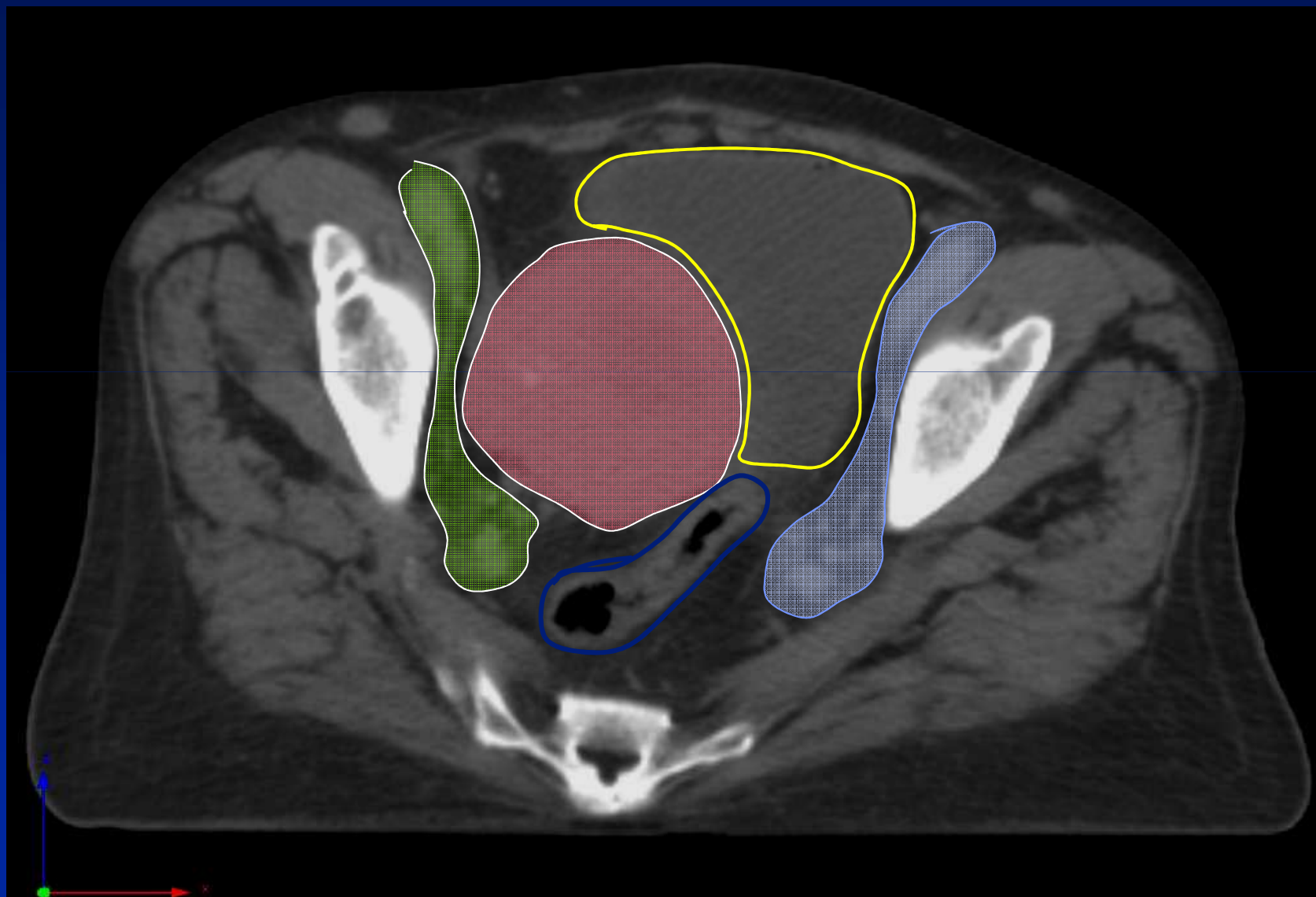
Fig 2. (A) Survival and (B) disease-free survival by tumor stage (main group of 13 trials only). CTRT, chemoradiotherapy.

JCO, 26: 5802-12, 2008

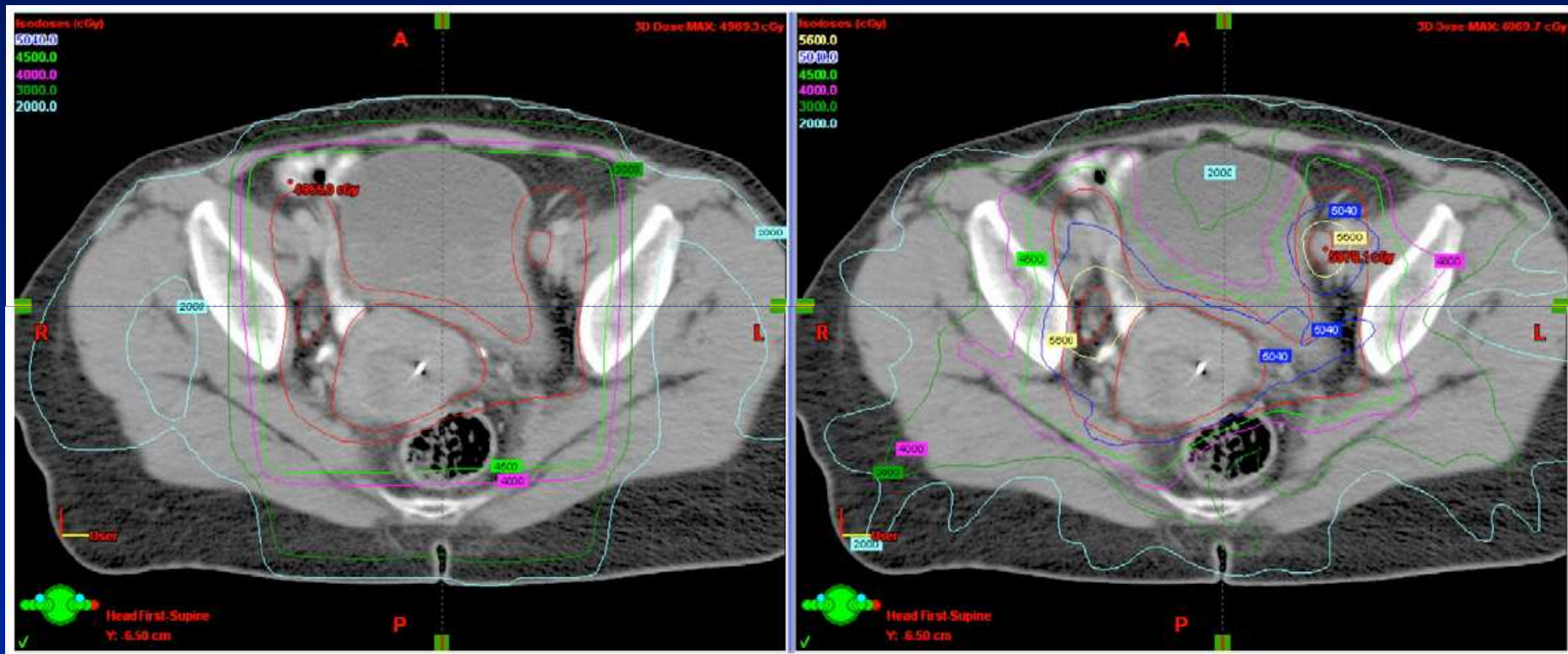
Cancers du col utérin localement avancés: Les clefs du succes

- La qualité du staging pré-thérapeutique:
 - Examen clinique
 - IRM ; TEP-scan
 - Staging ganglionnaire chirurgical
- Radiothérapie: rigueur et technologie
- Curiethérapie +++
- Améliorer la chimiothérapie concomitante

Rigueur dans le contourage



Radiothérapie en Modulation d'intensité (IMRT)

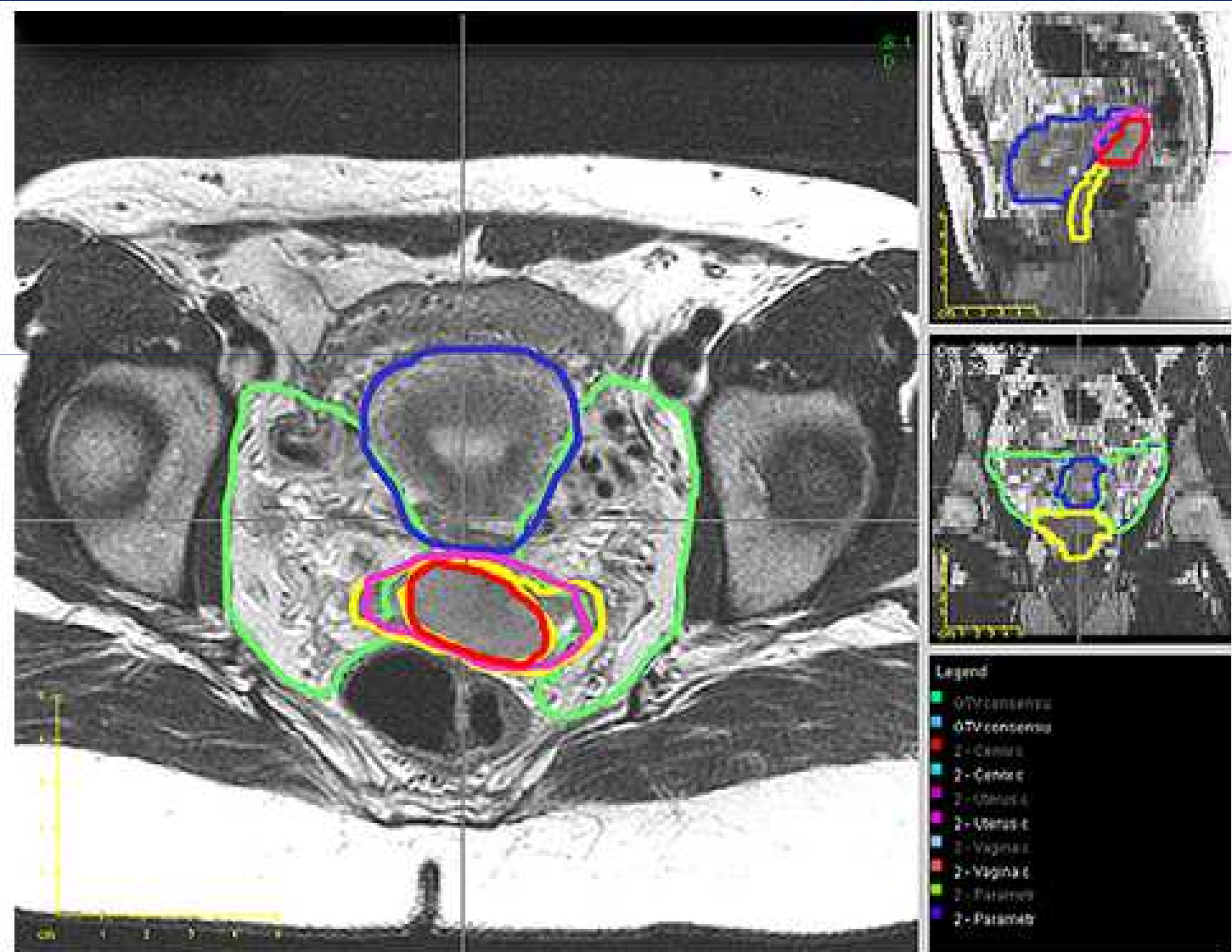


Conventionnel
Vs IMRT

Chen, Gynecol Oncol, 2011, in press

CONSENSUS GUIDELINES FOR DELINEATION OF CLINICAL TARGET VOLUME FOR INTENSITY-MODULATED PELVIC RADIOTHERAPY FOR THE DEFINITIVE TREATMENT OF CERVIX CANCER

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 2, pp. 348–355, 2011



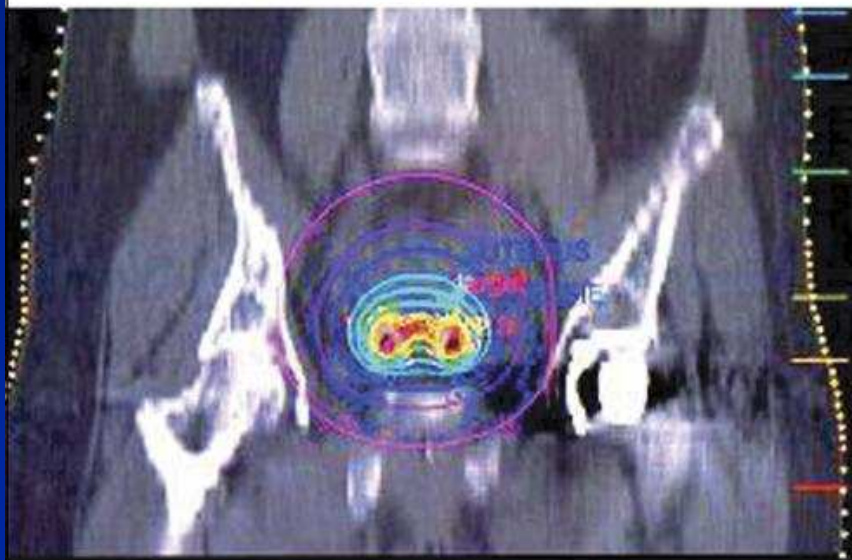
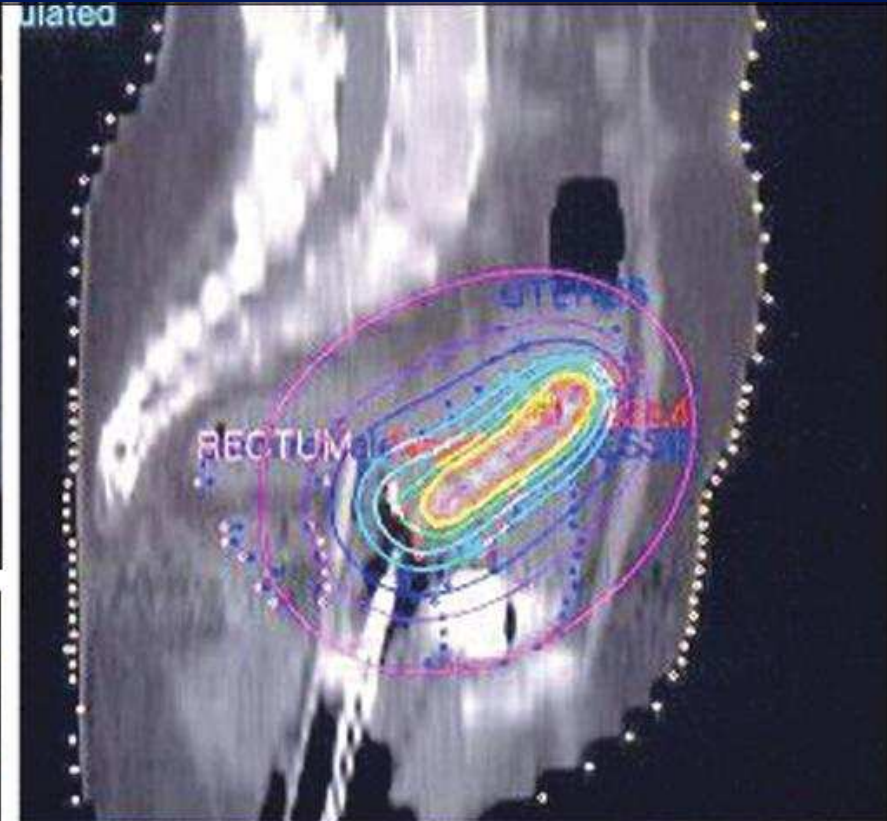
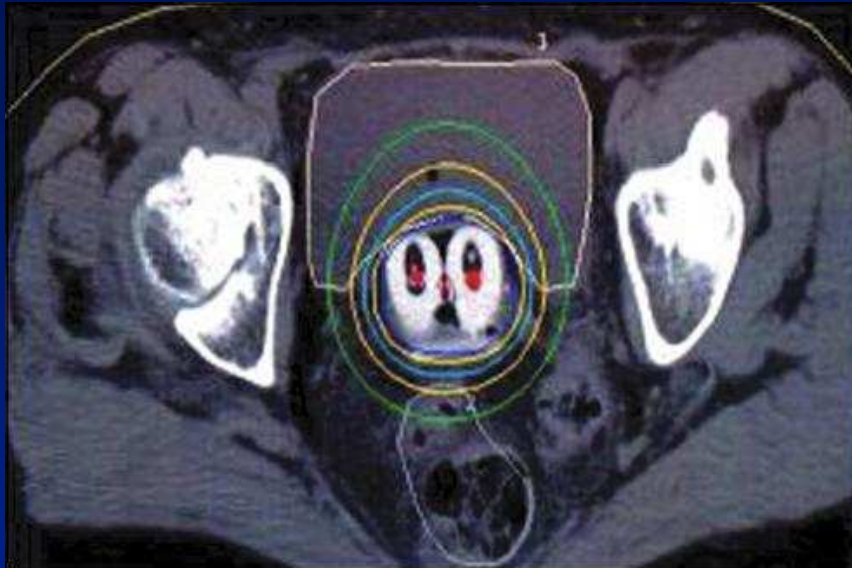
Repopulation tumorale

Analyse multivariée

Etagement (Jours)	N° pts	Contrôle local (%)	Survie (%)
≤ 42	44	65	37
43-48	88	63	42
49-52	83	70	45
53-62	93	46	29
≥ 62	78	33	12

Paramètre	RR: récidence locale	P
Etagement		<0.005
< 52 jours	1	
≥ 52 jours	1.6	
Transfusions		< 0.01
No	1	
Oui	1.9	
UreteroHydroNephrose		<0.01
No	1	
Oui	1.9	
VS		<0.05
< 50	1	
> 50	1.6	

Curiethérapie ++++



Chimiothérapie concomitante

2 protocoles acceptés par le NCCN

1/ Cisplatine hebdo:

Cisplatine: 40 mg/m²/semaine - 6 cycles au total

2/ Cisplatine- 5FU

Cisplatine: 70-100 mg/m²

5 - FU: 750-1000 mg/m²/j 3-5 jour

J 21 - J28

Protocole hebdomadaire: Importance de la dose totale de cisplatine

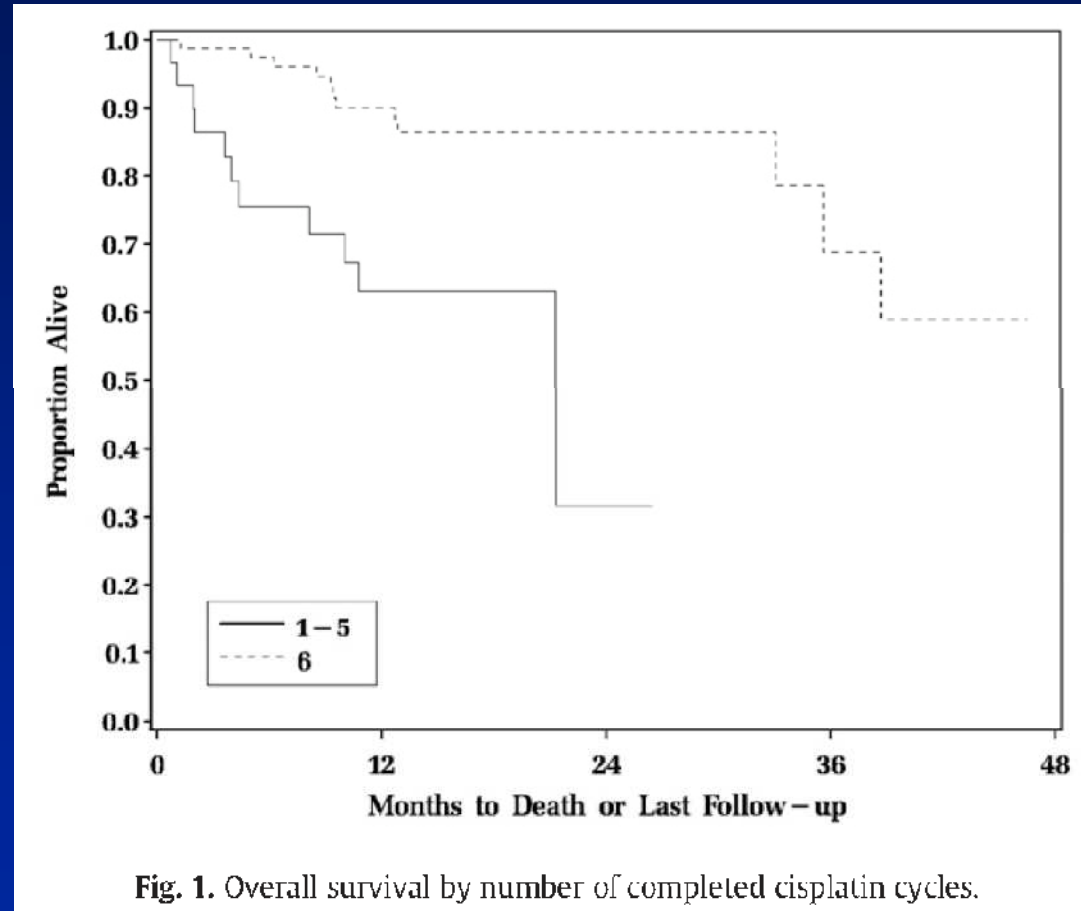
Etude retrospective

118 pts

IB2 - IVA

Facteurs pronostiques:

- < 6 cycles de CDDP
- Stade
- Absence de curieth.
- Durée de la RT



Nugent, Gynecol Oncol, 116: 438-441, 2010

Améliorer la chimiothérapie concomitante

- ◆ Doublets avec le cisplatine
 - Taxanes
 - Camptothécine
 - Gemcitabine
- ◆ Thérapies ciblées
 - Anti-EGFR
 - Anti-angiogéniques
 - Anti-COX2

Gemcitabine-Cisplatine: un nouveau standard ?

Stades IIB-IVA

Cisplatine:
40 mg/m²/semaine

RT: 50.4 Gy
Curie: 30-35 Gy

Cisplatine
Gemcitabine:
125 mg/m²

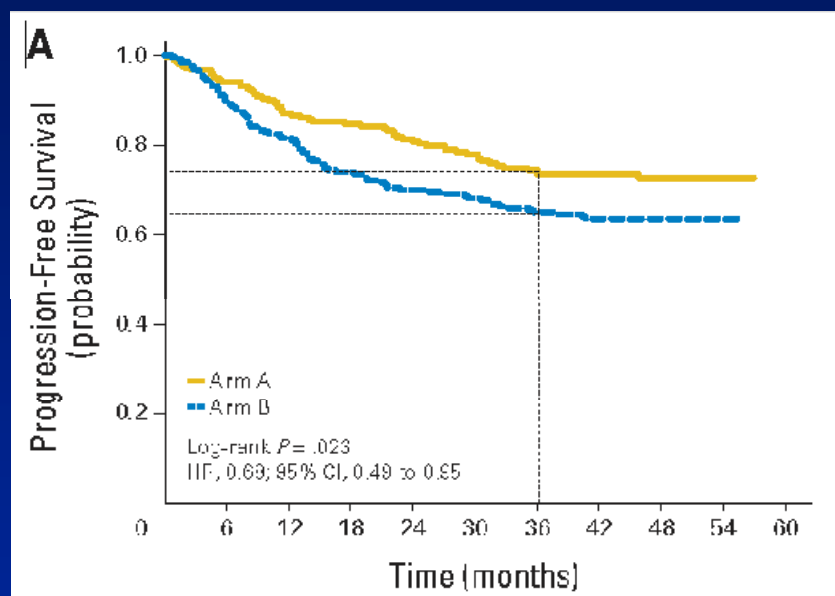
RT: 50.4 Gy
Curie: 30-35 Gy

Cisplatine: 50 mg/m²
Gem: 1000 mg/m² J1- J8
2 cycles

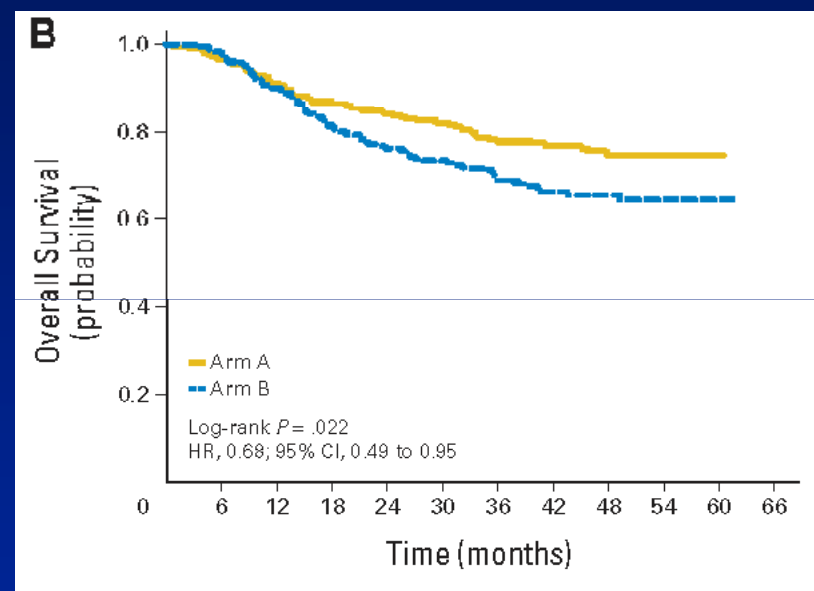
*Duenas-Gonzalez,
JCO, 29: 1678-1685, 2011*

Gemcitabine-Cisplatine: un nouveau standard ?

Survie sans récidence



Survie globale



Bénéfice:

- Gem en concomitante ?
- CT adjuvante

*Duenas-Gonzalez,
JCO, 29: 1678-1685, 2011*

Cetuximab et cancer du col

- ◆ Phase II (Groupe GINECO)
- ◆ Cancers récidivants ou métastatiques
- ◆ Topotecan, cisplatine, cetuximab

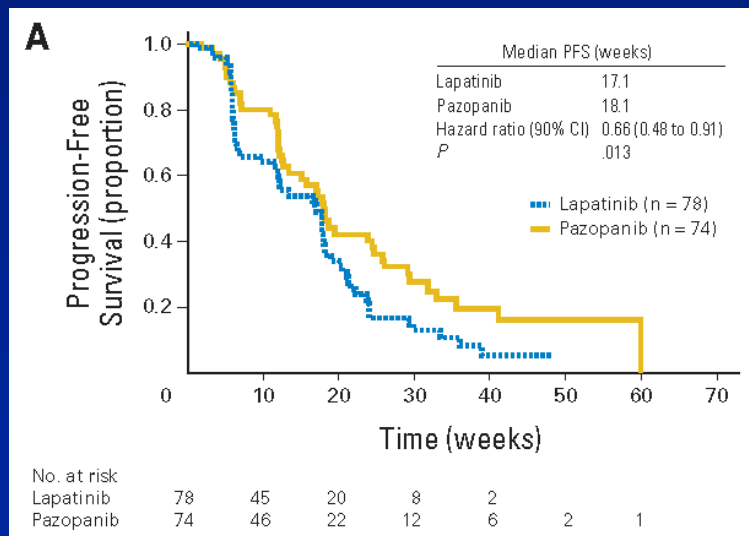
- ◆ Toxicité grade 3-4 +++
 - Hématologiques:
 - neutropénie 72%
 - Thrombopénie: 61%
 - Infections: 39%
 - 3 décès toxiques

Thérapies ciblées

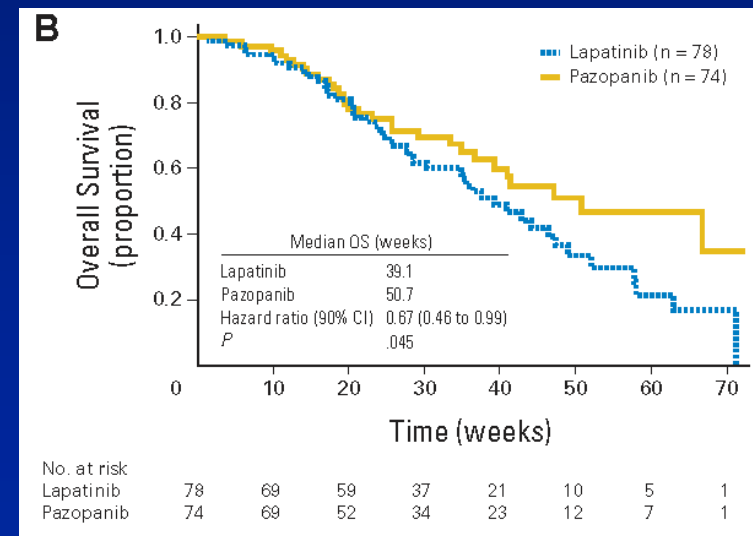
- ◆ Pazopanib: Inhibe VEGFR, PDGFR et c-Kit
- ◆ Lapatinib: Inhibe cErb1 et cErb2

Cancers récurrents ou avancés

PFS



Survie

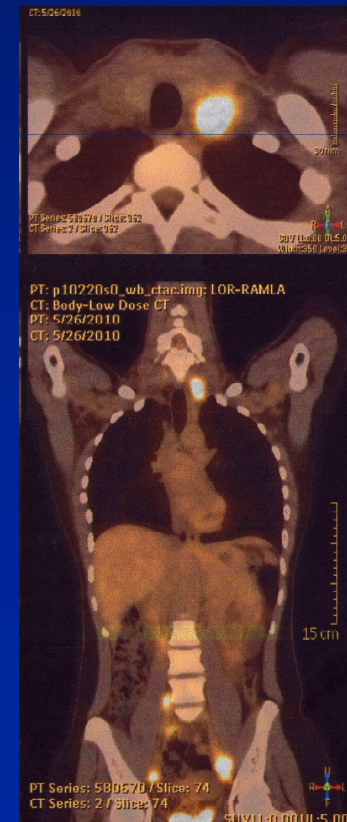
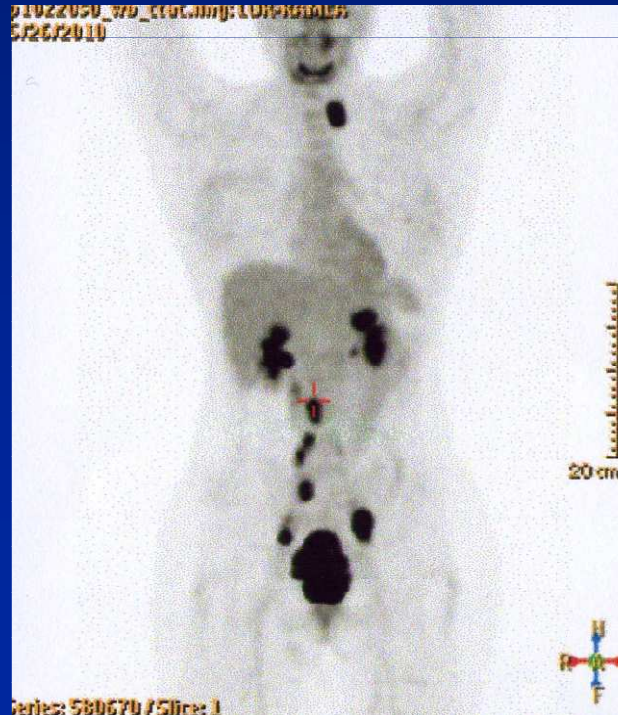
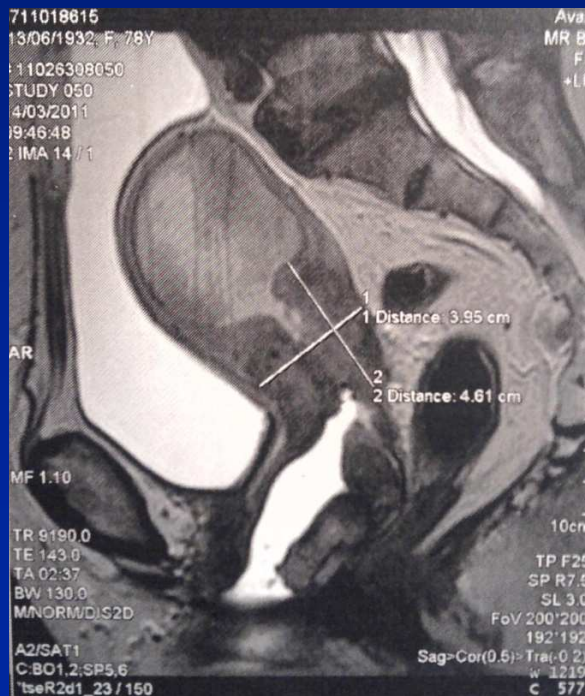


RT-CT dans les cancers du col: pour qui?



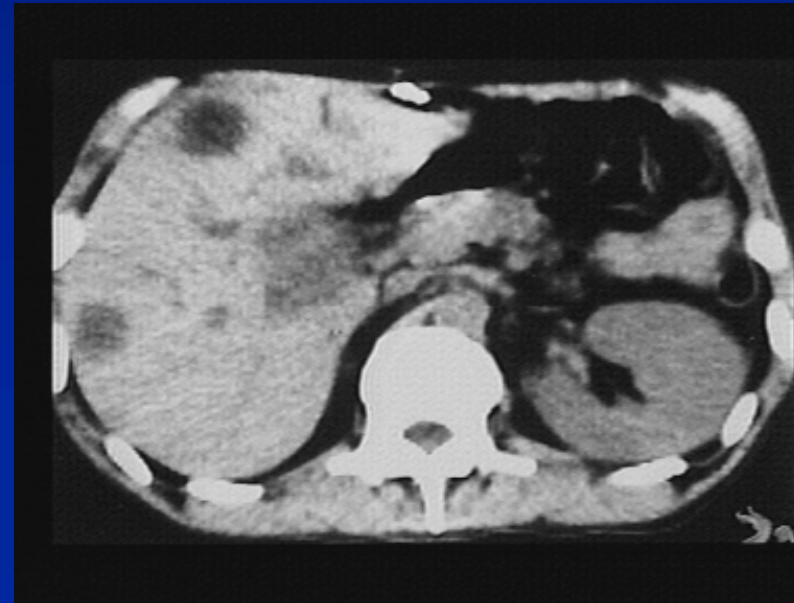
Jusqu'à quand proposer la RT-CT ?

- ◆ Exemple:
- ◆ Jeune femme de 39 ans d'origine africaine
- ◆ Cancer du col IIIB
- ◆ Importante extension ganglionnaire (sus-clav.) sans métastases à distance



Jusqu'à quand proposer la RT-CT ?

- ◆ 49 ans d'origine algérienne
- ◆ Métrorragies depuis 2 ans
- ◆ Stade IIB du col utérin
- ◆ Métastases hépatiques d'emblée
- ◆ CT seule
- ◆ ± RT si bonne réponse



Conclusion

- ❖ Importance du "staging":
PET, IRM, chirurgie
- ❖ Importance de la qualité de l'irradiation
- ❖ Importance de la Curiethérapie
- ❖ Rigueur dans la chimiothérapie

Une équipe multidisciplinaire entraînée