





Gynéco

La Baule, 27 mai 2011




**La chimiothérapie dans le cancer du col:
Etat des lieux**

Dr Stéphanie LHEUREUX





Contexte

- **Epidémiologie:**
 - > Cancer de la femme jeune
 - > 2ième cause de décès par cancer (après le cancer du sein)
 - > Incidence: 493000 nvx cas, dont 80% dans les PVD
 - > Mortalité: 274000 cas
- **Etiologie:** Infection chronique HPV (surtout HPV 16 et 18)
- **Facteur pronostiques:**
 - > Taille de la lésion
 - > Stade tumorale
 - > Extension ganglionnaire
 - > Embols vasculaires et lymphatiques
- **Indication des traitements médicamenteux**
 - Classification tumorale




Ferlay, Globocan 2002, IARC 2004




Classification TNM

- **Stade I: K limité au col utérin**
 - > IA: diagnostic microscopique (profondeur ≤ 5mm)
 - > IA1= invasion stromale ≤ 3mm et extension ≤ 7mm
 - > IA2= invasion stromale > 3mm - <5mm et extension ≤ 7mm
 - > IB: lésions cliniques limitées au col utérin
 - > IB1= lésion ≤ 4 cm
 - > IB2= lésion > 4 cm
- **Stade II: K étendu au delà du col sans atteinte du 1/3 inf vagin ou pelvis**
 - > IIA: sans invasion paramétriale
 - > IIA1= lésion ≤ 4 cm
 - > IIA2= lésion > 4 cm
 - > IIB: invasion paramétriale sans atteindre la paroi
- **Stade III: extension pelvienne, atteinte du 1/3 inf vagin**
 - > IIIA: atteinte du 1/3 inf vagin sans extension pelvienne
 - > IIIB: extension pelvienne et/ou hydronéphrose
- **Stade IV: extension extra pelvienne**
 - > IVA: atteinte organe adjacent (vessie ou rectum)
 - > IVB: métastase à distance



Pecorelli, Int J gynecol Obstet, 2009



Standard

Stade IB2 à IVA → Radiochimiothérapie à base de platine

→ CDDP 40mg/m² par semaine *Haie-Meder, Ann Oncol 2010*

- Intérêt de l'association radio-chimiothérapie versus radiothérapie seule
Augmentation de 8% et 6% de la SSP et SG à 5 ans

Vale C, JCO 2008

	CH+RT	RT	Hazard Ratio (Fixed)	
1-IIA	78/338	131/347	HR = 0.62	-10% ↑
IIB	260/948	379/966	HR = 0.61	-7% ↑
IIIA-IVA	401/924	472/914	HR = 0.81	-3% ↑

0.5 | 1 | 1.5
Chemoradiation Better | Radiation Better

- Pas Epo pendant la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Thomas G, Gynecol Oncol 2008



Place de la chimiothérapie

En néoadjuvant: ???

→ Avant la radiothérapie: pas de bénéfice

*Kumar L, Gynecol Oncol 1994
Tienny JF, Eur J Cancer, 2003*

→ Avant chirurgie radicale: discutée, pas standard

Méta-analyse, Eur Journal 2003

- Méta analyse en faveur de la CT néoadjuvante
- MAIS: bras contrôle non standard (RT seule)
essai GOG 141: pas de bénéfice à CT par vincristine/CDDP
- Essai EORTC 55994 en cours

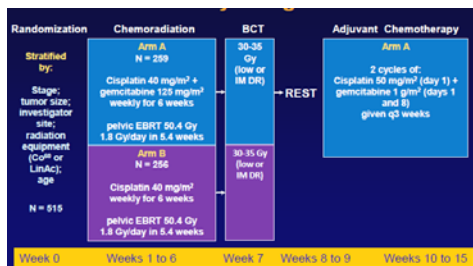


Place de la chimiothérapie

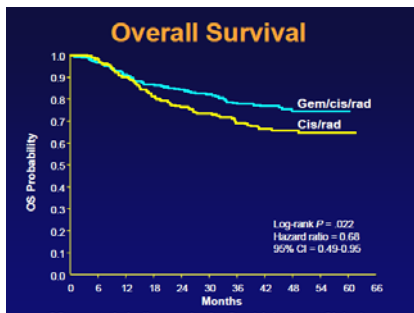
En adjuvant: ???

→ Pour certains patients ??

*Rosa DD, Cochrane 2009
Duenas Gonzales, JCO 2011*



Place de la chimiothérapie



- OS was statistically superior for Gem/cis/rad over Cis/rad
- OS at 3 years: 78.2% in Gem/cis/rad versus 69.1% in Cis/rad



Duenas Gonzales, JCO 2011



Place de la chimiothérapie

En adjuvant: ???

- Augmentation des toxicités
- 2 décès dans l'étude bras adjuvant
- Mauvaise tolérance de l'association dans d'autres études

→ Bénéfice de l'adjuvant lié au type de chimio ou au traitement adjuvant ?

Duenas Gonzales, JCO 2011

- Bénéfice possible pour stade précoce avec fdR de récidive
- Non standard par nombres d'études limités avec peu de pts et suivi court

Rosa DD, Cochrane 2009



Situation métastatique

• Monochimiothérapie : Phase II → Choix = Cisplatine

Drogues	Patientes	TR %
Ifosfamide	189	17
Cisplatine	185	25
Irinotecan	142	20
5FU	142	20
Paclitaxel	84	20
Topotecan	43	19
Carboplatine	96	20
Vincristine	55	18
Navelbine	33	18
Doxorubicine	266	17
Alimta	43	14



Situation métastatique

• Monochimiothérapie : Dose Intensité Cisplatine ???

Phase III

497pts	TR %	SG (mois)
CDDP 100	31	7.1
CDDP 50	21	6.1
CDDP 50 x 2	25	6.4

→ NS: pas d'effet dose démontrée

→ CDDP 50mg/m²

GOG, JCO 1985



Situation métastatique

• Monochimiothérapie versus Polychimiothérapie

Phase III

> CDDP versus CDDP Ifosfamide

- TR: 30%
- SSR: 4 mois
- SG: pas de différence – médiane de 8 mois
- Toxicité accrue

GOG, JCO 1985

> CDDP versus CDDP Paclitaxel

280 pts	TR %	SSP	SG (mois)
CDDP 50	19	3	9
	<i>P=0.002</i>	<i>P=0.01</i>	<i>NS</i>
CDDP 50 + Tax 135	36	5	10

Moore, JCO 2004



Situation métastatique

• Monochimiothérapie versus Polychimiothérapie

Phase III

> CDDP versus CDDP Topotecan

- CDDP 50mg/m²/3 sem
- CDDP 50mg/m²/3sem + Topotecan 0.75mg/m² J1-J3

Long, JCO 2005

294 pts	TR %	SSP	SG (mois)
CDDP 50	13	3	6.5
	<i>P=0.004</i>	<i>P=0.014</i>	<i>P=0.017</i>
CDDP 50 + Topotecan	27	4.6	9.5

NF

8%

16%

- > Etudes de qualité de vie : Augmentation de la toxicité avec polychimio mais sans dégradation de la qualité de vie

Monk, JCO 2005



Situation métastatique

Standard : polychimiothérapie à base de platine

→ Choix du type de chimio??

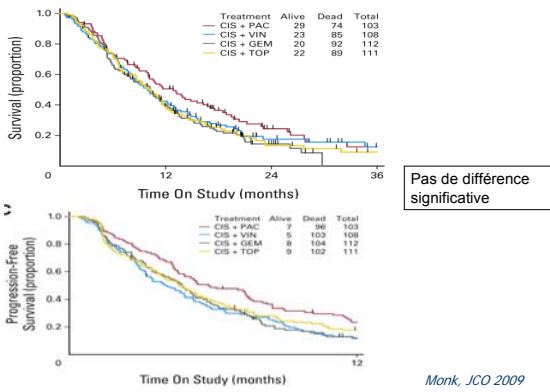
GOG 204	Taux de réponse
Cisplatine 50 mg /m ² J2 Paclitaxel 135 mg /m ² 24h <i>Bras de référence du GOG</i>	29,1%
R Cisplatine 50 mg /m ² J1 Vinorelbine 30 mg /m ² J1, J8	25,9 %
J1 = J 21 Cisplatine 50 mg /m ² J1 Gemcitabine 1000 mg /m ² J1, J8	22,3 %
Cisplatine 50 mg /m ² J1 Topotecan 0,75 mg /m ² J1,2,3	23,4%



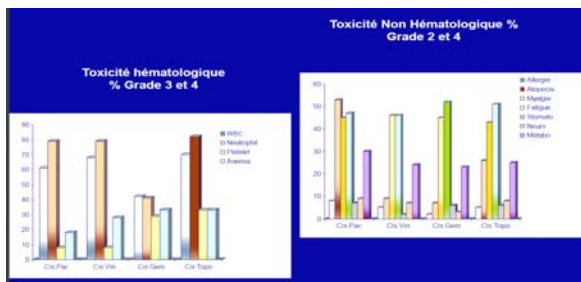
Monk, JCO 2009



Situation métastatique



Situation métastatique



Choix guidée sur les profils de toxicités

Monk, JCO 2009

En rechute

➔ Pas de standard

- ➔ En fonction du type de récurrence
En cas de récurrence pelvienne isolée: discuter chir après PET
- ➔ En fonction du délai de la PEC initiale
 - récurrence tardive: Polychimiothérapie à base de platine
 - récurrence précoce: Monochimiothérapie (Paclitaxel/Gemcitabine/Topotecan)
- ➔ Soins de confort associés
- ➔ Relai par carboplatine: possible mais non démontré

A noter: Peu de réponse à la CT en zone irradiée



De Vita, 2001



Et les thérapies ciblées?

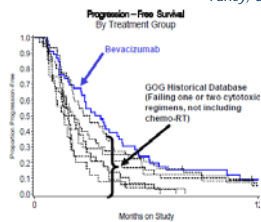
➔ Pas de standard

- ➔ Rationnel: surexpression EGFR dans 80% des tumeurs
 - ➔ Association CDDP/Topotecan/Cetuximab: Mvx tolérance
 - Phase II: CDDP/Cetuximab: pas de bénéfice
- ➔ Bevacizumab

Kurtz, ASCO 2008

Farley, Gynecol Oncol 2011

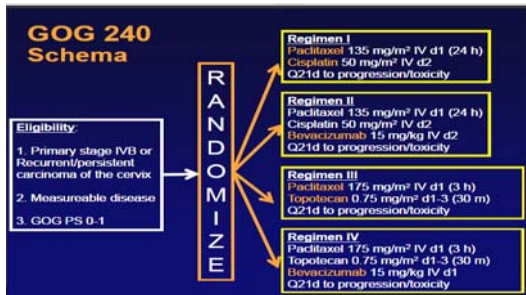
N=46
1 fistule, 1 décès



Monk, JCO 2009



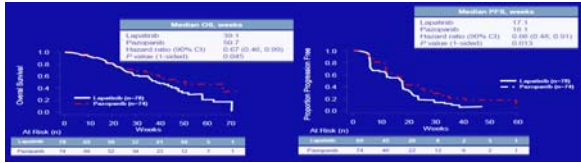
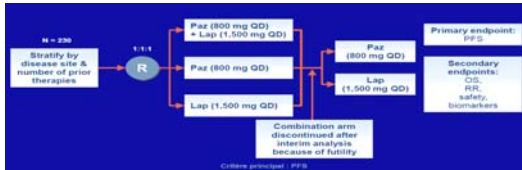
Bevacizumab??



En cours...

Autres Thérapies?

Phase II en rechute



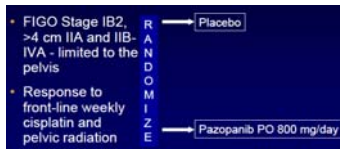
Monk, JCO 2010

Pazopanib?

- Efficacité intéressante
- Profil de toxicité acceptable

Essais en cours...

- Phase I rechute: Topotecan métronomique oral + Pazopanib
- En maintenance ??



Mais avant la chimio??

La prévention est un meilleur traitement que la chimiothérapie....

- Le dépistage
- Et la vaccination



Merci de votre attention !
