

4^e journée inter régionale en gynécologie et sénologie
La Baule, le 27 mai 2011

Cancer du col de l'utérus

Etat de l'art
Radiothérapie
Dr Mesgouez-Nebout Nathalie



Plan

- ◆ les indications thérapeutiques
 - les stades limités
 - les stades avancés
- ◆ la place de l'irradiation lomboartique
- ◆ les avancées techniques
 - l'IMRT, fusion IRM ou PET
 - la curiethérapie 3D
- ◆ les thérapies ciblées

Les indications thérapeutiques

Les stades limités
(IB1, IIA, IIB proximal, < 4 cm, N0)

- ◆ pas de standard, des options : chirurgie première, association radiochirurgicale, radiothérapie exclusive
- ◆ études anciennes, pas d'étude randomisée ou méthodes obsolètes, études rétrospectives ou comparatives, hétérogènes ...

Les études comparatives

Chirurgie exclusive et radiothérapie exclusive

études	N et traitements	stades	SG 5 ans (%)	SG 10 ans (%)
Newton randomisée 1975	58 chir 61 RT	IA et IB	81 74	75 65
Morley randomisée 1976	156 chir 165 RT	IB	88 83	81 75
Landoni* randomisée 1997	172 chir 171 RT	IB, IIA	83 74	

* complications sévères (urinaires) plus fréquentes dans le bras chirurgie : 28 vs 12% (p=0,0004)

Newton Am J Obstet Gynecol 1975 ; 123 (5) : 535 / Morley Am J Obstet Gynecol 1976 ; 126 (7) : 785 / Landoni Lancet 1997 : 350 : 535

Les études comparatives

Radiothérapie exclusive et association radiochirurgicale

études	N et traitements	stades	récidive pelvienne 5 ans (%)	SG 5 ans	complications tardives graves
Perez 1987 randomisée	56 RT 62 ARC	IB et IIA	9 8	89 IB, 56 IIA 80 IB, 79 IIA p NS	10 8
Bachaud 1991 non randomisée	139 RT 115 ARC	IB, IIA, IIB	16 13	82 82	6* 2

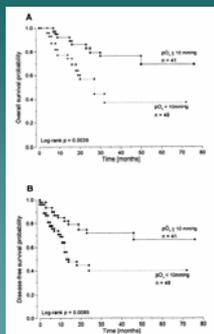
* plus de comorbidités et de stades IIB

*Perez Gynecol Oncol 1987 ; 27 (2) : 129
Bachaud Radioth Oncol 1991 ; 22 (2) : 104*

Les stades avancés

(> 4 cm, IIB distal, III, IV, N+ pelvien)

- ♦ radiothérapie seule : 40% de récidives pelviennes et 30% de récidives à distance
- ♦ années 60 : hypoxie tumorale, anémie = facteurs de radiorésistance tumorale, impact sur la survie globale



Association between Tumor Hypoxia and Malignant Progression in Advanced Cancer of the Uterine Cervix¹
 Michael Hinkel², Karlheinz Schlegler, Bihar Arul, Margarete Mita, Uwe Schiffer, and Peter Varga

- ◆ idée d'associer des radio sensibilisants
- ◆ le misonodazole : RTOG 8005 randomisé phase III : non concluant, neurotoxicité (Leibel, IJROBP 1987, 13, 541)
- ◆ la chimiothérapie :
 - l'hydroxyurée (HU) :
 - phase III randomisée GOG : IIIB, IVA confinés au pelvis : association significative en RC, survie et durée de l'intervalle libre sans progression MAIS 90/180 évaluables pour la réponse thérapeutique, toxicité hématologique (Hreshchyslyn, IJROBP 1979, 5, 317)

études	N et stades	protocole RT	RC (%)	SG (%)	SSP (%)
GOG 1979	190 IIIB IVA	50 gy min + curie 20 gy min ou 60 gy sans curie	68,1 vs 48,8 (p<0,05)	65 vs 56,8	13,6 vs 7,6 (p<0,05) 60 N évaluables pour la survie
PIVER 1987	45 IIIB	60 gy (30 X 2) en 6 semaines (29 N) ou en 8 sem avec repos de 2 sem (16N) + curie			60 vs 52 (p=0,49) RTE 6 sem : 91 vs 60 (p<0,06)
GOG 1993	294 IIIB, III, IVA			66,2 vs 61,4	42,9 vs 40,4

Hreshchyslyn MM, IJROBP, vol 5 : 317
Piver MS, J Surg Oncol 1987 Jun ; 38 (2) : 129
Steinhilber FB, Cancer 1993 Feb 15 ; 71 (suppl) : 1697

→ le cisplatine (CDDP) : 1999 l'année de tous les essais :

RTE vs RTE - CDDP

RTOG 90-01 Morris	403 II à IVA IB ou IVA ≥ 5 cr N+ pe LAo - image ou ch	CDDP 75 mg/m ² 4 h + FU 4 g/m ² 96 h 3 cycles : 1 ^o et 4 ^o	45 gy pelvis + LAo dans le bras sans CT	SM 43 mois SG 5 ans : 73 vs 58% (p=0,004)
<p>2004 : SM 6,6 ans : SG et SSR pour IB à IIB (p<0,0001) et que SSR pour III à IVA (p=0,05), tendance pour SG (p=0,07)</p> <p>Winters JCO Vol 22, No 8, 872</p>				
NEM 1999 Vol 340, No 15 : 1137				Toxicité aigue plus fréquente, NS en toxicité tardive
GOG 123 Keys	374 IB ≥ 4 cm N - imagerie ou ponction aiguille	6 CDDP 40 mg/m ² hebdo Hystérectomie extrafasciale systématique 3 à 6 sem après	45 gy pelvis + curie 30 gy point A	SM 36 mois Reliquat histo : 41 vs 52% (p=0,04) SSR 3 ans : 79 vs 63% (p<0,001) SG 3 ans : 82 vs 74% (p=0,008) Tox digestive 14% vs 5% et hémato 21% vs 2%
NEM 1999 Vol 310, No 15 : 1151				

→ le cisplatine (CDDP) : 1999 l'année de tous les essais :

Comparaison de différents protocoles de CT

GOG 120 Rose	575 IIB à IVA curage Lao -	CDDP 40 mg/m ² /sem 4 h vs CDDP 50 mg/m ² J1 J29 + FU 4 g/m ² 96 h J1 J29 + HU 2 g/m ² 2 j/sem vs HU 3 g/m ² 2 j/sem	40,8 à 51 gy pelvis puis curie 30 à 40 gy pt A sans curie : 61,2 gy sur 10 sem	SM 35 mois SSR à 2 ans : 67% gr 1, 64% gr 2 et 47% gr 3 Gain en SG gr 1 et 2 vs 3 (p=0,004 et 0,002) Progression locale 19 et 20% vs 30% Méta 3 et 4% vs 10% Tox > gr 2
GOG 85 Whitney	388 IIB à IVA curage LAo - cyto périt -	HU 80 mg/kg 2 j/sem vs FU 1 g/m ² sur 4 j J1 J29 et CDDP 50 mg/m ² /j J1 J29 4 h avt séance	40,8 à 51 gy pelvis puis curie 30 à 40 gy pt A sans curie : 61,2 gy sur 10 sem	SM 8,7 ans SG 3 ans : 67 vs 57% (p=0,018) SSR > CDDP (p=0,033) Tox CB gr 3 ou 4 > HU : 24% vs 4% (p<0,0002)

alerte du NCI en 1999 : RCC avec cisplatine = standard

Green méta analyse 2001 : essais randomisés de radio
chimiothérapie concomitante : IB - IVA

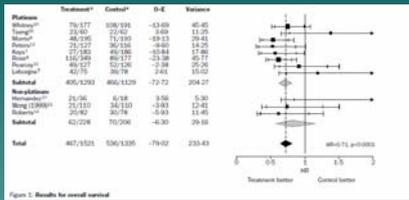


Figure 1: Results for overall survival

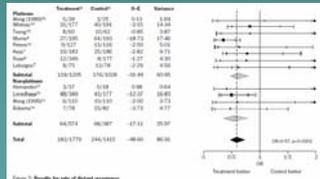


Figure 2: Results for rate of distant recurrence

	Number of trials	Treatment (events/patients)	Control (events/patients)	Odds ratio (95% CI)	p
Site of toxicity					
Haemoglobin	6 (11/120)	64/1141	30/796	1.49 (0.98-2.27)	0.06
White cell count*	6 (11/120)	216/1228	74/979	2.21 (1.72-2.93)	<0.0001
Platelets	6 (11/120)	102/1222	2/874	3.73 (1.53-9.10)	<0.004
Haematological not otherwise specified	6 (11/120)	112/390	5/391	8.60 (5.81-12.74)	<0.0001
Gastrointestinal*	9 (11/120)	0/1106	18/941	0.43 (0.20-0.92)	0.03
Neurological*	6 (11/120)	105/1106	40/941	2.22 (1.58-3.11)	<0.0001
Dermatological	2 (11/120)	3/853	2/454	1.11 (0.19-6.56)	0.90
	4 (11/120)	12/836	11/970	1.09 (0.50-2.39)	0.80

*Includes unpublished data from Leibson, table 1.

Table 4: Results for acute toxicity grades 3 and 4 combined across trials specified

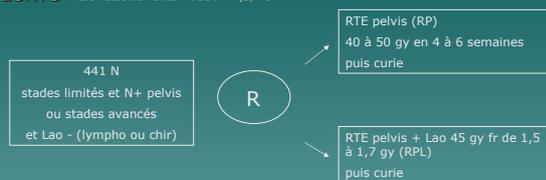
Place de l'irradiation lomboartique ?

- ◆ exclusion des patientes Lao + dans les essais de RCC
- ◆ atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement (phases II)
- ◆ GOG 125 : 95 N, 39,6 à 48,6 gy pelvis, 45 gy Lao + curie 30 à 40 gy point A + CDDP (50 mg/m²) et FU (1g/m²/j) sur 96 h S1 et 5
 - 21% de récurrences pelviennes, 31% de M+ à distance
 - SG de 39% à 3 ans
 - toxicité de gr 3-4 : 19% intestinal et 15% hémato
- ◆ RTOG 92-10 : 30 N, 2 fr de 1,2 gy/j, pelvis (24 à 48 gy, cplt paramétrial 12 à 36 gy) + Lao (48 gy, 54 à 58 gy sur les N+), curie min 85 gy point A + CT J1 J22 J43 : CDDP (75 mg/m²) + FU (1g/m²/j sur 96 h)
 - 50% de récurrence locorégionale à 2 et 3 ans
 - SG de 29% à 4 ans
 - toxicité inacceptable : 17% de toxicité tardive de grade IV
- ◆ RTOG 0116 bras 1 (bras 2 + amifostine) : 26 N, 45 gy pelvis + Lao, cplt N+ 54 à 59,4 gy, + curie 85 gy pt A + CDDP (40 mg/m²/sem)
 - RC tumeur pelvienne 92%, gg 62% (60% pelvis et 71% LAO)
 - SG 60%, SSR 46% à 18 mois
 - 40% de toxicité tardive gr 3-4, 8 N chir pour complications

Varia JROBP 1998 Dec 1 : 42 (5) : 1015 / Grigsby JROBP 2001 Nov 15 : 51 (4) : 982 / Small JROBP 2007 Jul 16 : 68 (4) : 1061

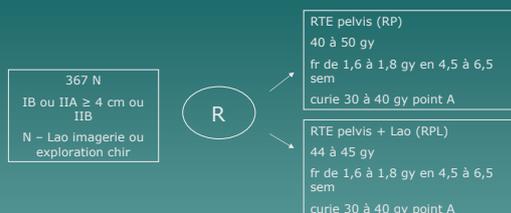
- ◆ RT prophylactique dans les stades défavorables : 2 essais randomisés

EORTC *Haie Radiother Oncol 1988 : 11 (2) 101*



- SSR à 4 ans : 49,8% RP vs 53,3% RPL (ns)
- pas de différence en termes de récurrence pelvienne
- 2,4 fois plus de métastases à distance dans le groupe RP quand contrôle local (p<0,01)
- 2,8 fois plus de métastases lomboartiques quand RP seule (p<0,01)
- 2,3 fois plus de toxicité digestive de grade 3 et 4 dans le bras RPL (p=0,05)

RTOG 79-20 *Rotman JAMA 1995 : 274 : 387*



- SG à 10 ans : 44% RP vs 55% RPL (p=0,02)
- SSR identique (40 et 42%), taux de récurrences locorégionales identiques (35 et 31%)
- quand RC dans le bras RPL : moins de récurrences M+ (p=0,053) et meilleure survie après la première rechute (p=0,007)
- toxicité grade 4 et 5 à 10 ans : 4% vs 8% (p=0,06), > si chirurgie abdo avant RTE

Les avancées techniques L'IMRT – fusion IRM

- ◆ PHRC d'I. Barillot en cours
- ◆ consensus de délimitation du CTV en vue d'un essai de phase II du RTOG

JROBP 2011 Vol 79, n°2 : 348

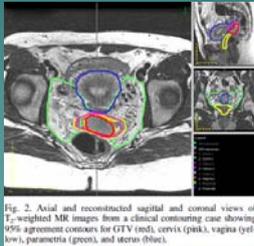


Fig. 2. Axial and reconstructed sagittal and coronal views of T₂-weighted MR images from a clinical contouring case showing 95% agreement contours for GTV (red), cervix (pink), vagina (yellow), parametra (green), and uterus (blue).



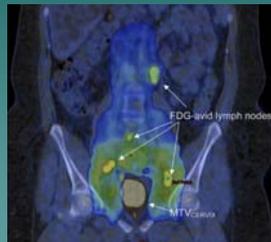
Fig. 4. Axial T₂-weighted MR image showing overlap (shaded) regions between nodal clinical target volume (orange contour) and lateral portion of parametrial volume (green contour).

L'IMRT – fusion PET

- ◆ Kidd, étude prospective avec fusion PET
N = 452, 135 en IMRT et 317 en non IMRT

Table 1. Patient and tumor characteristics for the IMRT, non-IMRT, and total groups

Characteristic	IMRT	Non-IMRT	Total	P Value
Mean age at diagnosis (y)	52	52	52	
Chemotherapy	130 (95%)	262 (83%)	409	0.2338
Stage				0.7003
Ic1	0 (0%)	2 (0.7%)	2	
Ic2	20 (14.9%)	31 (9.8%)	51	
Ic3	21 (15.4%)	36 (11.7%)	57	
Ic4	3 (2.2%)	7 (2.2%)	10	
Ic5	56 (41.0%)	126 (39.7%)	184	
Ic6	2 (1.5%)	2 (0.6%)	4	
Ic7	29 (21.5%)	42 (13.0%)	71	
Ic8	2 (1.5%)	7 (2.2%)	9	
Ic9	0 (0%)	2 (0.6%)	2	
Total				0.3710
Histology				
Adenocarcinoma	13 (9.6%)	17 (5.4%)	30	
Adenosquamous	2 (1.5%)	9 (2.8%)	11	
Squamous	117 (86.7%)	286 (91.7%)	403	
Other	3 (2.2%)	3 (1.0%)	6	0.0309
Lymph nodes				
None	68 (50.4%)	111 (34.9%)	179	
Pelvic only	41 (30.4%)	140 (44.2%)	181	
Para-aortic	23 (17.0%)	36 (11.4%)	59	
Supra-iliac/aortic	3 (2.2%)	10 (3.2%)	13	



JROBP 2010, Vol 77 n°4 1085

Suivi médian : 52 mois

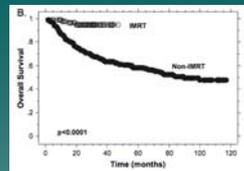
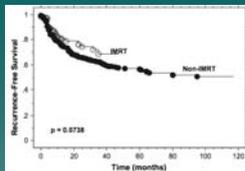


Table 3. Cox multivariate analysis for overall cause-specific survival for all patients

Prognostic factor	Coefficient	SE	Coefficient/SE	Chi-square	p Value	Exponent(Coefficient)
IMRT	1.731	0.461	3.758	14.123	0.0002	5.644
PET-positive lymph nodes	0.639	0.199	3.204	10.269	0.0014	1.894
Stage	0.654	0.612	1.069	22.621	<0.0001	0.524

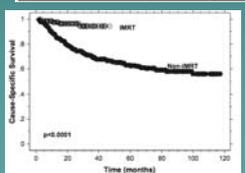
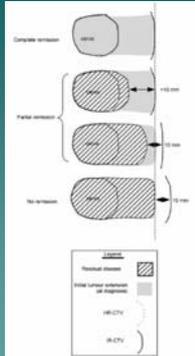


Table 4. Grade 3 or greater gastrointestinal and genitourinary complications in study group

Complication	IMRT group	Non-IMRT group	Total
Rectovaginal fistula	2	12	14
Vesicovaginal fistula	0	11	11
Small bowel obstruction	2	7	9
Large bowel obstruction	2	5	7
Cystitis, Grade 4	1	5	6
Rectal ulcer	1	5	6
Uterine stricture	0	4	4
Rectal stricture	0	2	2
Proctitis, Grade 4	0	2	2
Ischemic colitis	0	1	1

La curiethérapie 3 D



- ◆ 2000 groupe de travail GEC – ESTRO : définition des volumes
- ◆ GTV : maladie initiale
- ◆ CTV HR (high risk) : maladie macroscopique résiduelle = GTV si curie première
- ◆ CTV IR (intermediate risk) : maladie microscopique éventuellement résiduelle, en regard de l'atteinte initiale
- ◆ PTV = CTV

Fig. 4. Définition des volumes pour les curies 3D. GTV, Gross tumor volume; CTV, Clinical target volume; PTV, Planning target volume; HR, High risk; IR, Intermediate risk.

Hahn-Mader *Radiation Oncol* 74 (2005) 235

- ◆ STIC curiethérapie pulsée (PDR) avec optimisation de la répartition de la dose et dosimétrie 3D (D. Peiffert)
- ◆ étude prospective et comparative
- ◆ TDM ou IRM et dosimétrie 3D vs dosimétrie sur clichés orthogonaux
- ◆ objectifs :
 - réduction des complications de 50%
 - harmonisation des pratiques

Les thérapies ciblées associées à la radiothérapie : phases I ou II

- ◆ REGF : augmentation de l'apoptose, diminution de la réparation de l'ADN
- ◆ NF-kB : impliqué dans les mécanismes de radio-résistance via l'apoptose, le contrôle du cycle cellulaire et la réponse cellulaire à l'irradiation
- ◆ COX-2 impliquée dans la prolifération tumorale, corrélée à un mauvais pronostic et à une mauvaise réponse à la radiothérapie
anti COX-2 Celecoxib, associé à la radiochimiothérapie concomitante : toxicité élevée, pas de donnée en termes de réponse et de survie
- ◆ L'angiogénèse, le VEGF
cetuximab : Cetuximab ; essai de phase II randomisé Institut Curie, cisplatine + cetuximab associé à la radiothérapie dans les stades IB2 II et III
- ◆ Le cidofovir : action sensibilisatrice sur les cellules infectées par HPV
essai ICR de phase I/II : cidofovir + carboplatine associés à la radiothérapie dans les tumeurs avancées, sans atteinte lombosacrée

Magné *Cancer Radiothérapie* 12 (2008) 31

Conclusion

- ◆ peu de standard thérapeutique
- ◆ dans les formes avancées :
 - diminution de la toxicité digestive
 - amélioration de l'efficacité : escalade de dose ? association avec les thérapies ciblées ?
 - IMRT vs curiethérapie ?
 - pas de consensus sur la place de la chirurgie

Merci de votre attention