



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Cancers du col de l'utérus localement avancés avec atteinte  
ganglionnaire lombo-aortique à la TEP-FDG: Résultats de la  
radiochimiothérapie lombo-pelvienne avec modulation d'intensité**

Présentée et soutenue publiquement le 10 mai 2017 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**Par Antoine CARLIER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Damien HUGLO**

**Monsieur le Professeur Pierre COLLINET**

**Monsieur le Docteur Marc TOKARSKI**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Abel CORDOBA**

---



# AVERTISSEMENT

---

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AJCC : American Joint Committee on Cancer  
CCU : Cancer du Col Utérin  
CCLA : Cancer du Col utérin Localement Avancé  
CTV : Clinical Target Volume (volume cible anatomoclinique)  
EQD2 : dose biologique équivalente rapportée à un fractionnement de 2 Gy par fractions  
FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics  
FDG : 18-Fluorodésoxyglucose  
FN : Faux Négatif  
FP : Faux Positif  
G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor  
GI : Gastro-Intestinal  
GU : Génito-Urinaire  
GOG : Gynecologic Oncology Group  
GTV : Gross Tumor Volume (volume tumoral macroscopique)  
Gy : Gray  
HR : Hazard ratio  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
NCI-CTCAE : National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events  
OAR : Organe A Risque  
PA : Para-Aortique  
PAN : Para-Aortic Nodes  
PM : Progression Métabolique  
PNN : Polynucléaire neutrophile  
PTV : Planning Target Volume  
RCLP : Radiochimiothérapie Lombo-Pelvienne  
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
RMC : Réponse Métabolique Complète  
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group  
RMP : Réponse Métabolique Partielle  
RT3D : Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions  
SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results  
SG : Survie Globale  
SSM : Survie Sans Métastases  
SSR : Survie Sans Récidive  
SSRLR : Survie Sans Récidive Loco-Régionale  
SUV : Standardized Uptake Value (valeur de fixation normalisée)  
TDM : Tomodensitométrie  
TEP : Tomoscintigraphie par Emission de Positons  
TNM : Tumor Nodes Metastasis  
5-FU : 5 Fluorouracile



# TABLE DES MATIERES

---

<b>RESUME</b>	1
<b>INTRODUCTION</b>	3
1. GENERALITES .....	3
2. CLASSIFICATIONS .....	7
3. BILAN D'EXTENSION.....	10
3.1. EVALUATION TUMORALE.....	10
3.2. EVALUATION GANGLIONNAIRE.....	11
4. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CCLA.....	14
5. RADIO-CHIMIOTHERAPIE DES CCLA .....	15
5.1. RADIO-CHIMIOTHERAPIE LOMBO-PELVIENNE.....	16
5.2. APPORTS DE LA RCMI .....	17
5.3. DELINEATION DES VOLUMES CIBLES EN RCMI.....	19
6. CURIETHERAPIE UTERO-VAGINALE .....	21
7. ROLE DE L'ETALEMENT .....	21
8. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE.....	22
9. RATIONNEL DE L'ETUDE.....	22
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	25
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	25
2. EVALUATION DU STATUT GANGLIONNAIRE.....	26
3. RADIOTHERAPIE EXTERNE .....	26
4. CURIETHERAPIE .....	28
5. CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE .....	29
6. SUIVI.....	29
7. RECUEIL DE DONNEES.....	31
8. ANALYSE STATISTIQUE .....	32
<b>RESULTATS</b>	35
1. DONNEES DESCRIPTIVES SUR LA POPULATION ETUDIEE.....	35
2. TRAITEMENT .....	37
2.1. RADIOTHERAPIE EXTERNE.....	37
2.2. CURIETHERAPIE UTERO-VAGINALE .....	40

2.3.	ETALEMENT DU TRAITEMENT.....	41
2.4.	CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE .....	41
3.	TOXICITE.....	42
3.1.	TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE .....	42
3.2.	TOXICITE HEMATOLOGIQUE :.....	43
4.	TAUX DE RECIDIVE ET SITES DE RECHUTE.....	45
5.	ANALYSES DE SURVIE .....	47
5.1.	SURVIE GLOBALE (SG) .....	47
5.2.	SURVIE SANS RECIDIVE (SSR) .....	48
5.3.	SURVIE SANS RECIDIVE LOCO-REGIONALE (SSRLR).....	49
5.4.	SURVIE SANS METASTASES (SSM).....	51
6.	EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE PAR LA TEP.....	52
<b>DISCUSSION</b>		<b>55</b>
1.	ANALYSE DES RESULTATS .....	55
1.1.	TOXICITES : BENEFICES DE LA RCMi .....	55
1.2.	CONTROLE LOCO-REGIONAL .....	62
1.3.	CONTROLE GANGLIONNAIRE : INTERET DU BOOST ? .....	62
1.4.	SURVIES .....	64
2.	APPORTS DE L'ETUDE .....	67
3.	LIMITES DE L'ETUDE .....	68
4.	PERSPECTIVES.....	68
4.1.	CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE .....	68
4.2.	PLACE DE LA TEP-FDG DANS L'EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE .....	70
4.3.	POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE : UN NOUVEAU BIOMARQUEUR POUR PREDIRE LA RECHUTE LOCO-REGIONALE ?.....	74
<b>CONCLUSION</b>		<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>79</b>
<b>ANNEXES</b>		<b>87</b>

# RESUME

---

OBJECTIFS : Evaluer les résultats de la radiochimiothérapie lombo-pelvienne (RCLP) avec modulation d'intensité en termes de toxicité et de taux de contrôle loco-régional, dans le cancer du col utérin localement avancé (CCLA) avec envahissement ganglionnaire para-aortique (PA) à la TEP-FDG.

MATERIEL ET METHODES : Analyse rétrospective de 34 patientes traitées par RCLP en Tomothérapie hélicoïdale et curiethérapie utéro-vaginale pour un CCLA (FIGO IB1-IVA) avec atteinte ganglionnaire PA à la TEP-FDG. Une dose médiane de 50.4 Gy était délivrée sur le volume lombo-pelvien, avec escalade de dose sur les ganglions envahis et la tumeur cervicale à la dose médiane de 59.92 Gy. La toxicité était décrite en utilisant l'échelle NCI-CTCAE v4.0.

RESULTATS : Avec un suivi médian de 34 mois, 18 patientes (53%) ont récidivé. Le principal site de rechute était métastatique (41%). Cinq patientes ont récidivé au niveau lombo-aortique, avec à chaque fois une évolution métastatique synchrone. A 3 ans, la SG, la SSR et la survie sans récurrence loco-régionale (SSRLR) étaient respectivement de 67%, 37% et 54%. Un taux de polynucléaires neutrophiles  $> 7500/\text{mm}^3$  était significativement associé à la SSRLR (HR=3.74 ;  $p=0.038$ ). L'incidence des toxicités digestives tardives était de 24% dont 3% de grade 3.

CONCLUSION : La RCLP avec escalade de dose sur les ganglions PA envahis est bien tolérée. Néanmoins le pronostic de ces patientes reste sombre avec un taux d'évolution métastatique élevé. Plus de données sont attendues quant à la place de la chimiothérapie adjuvante.



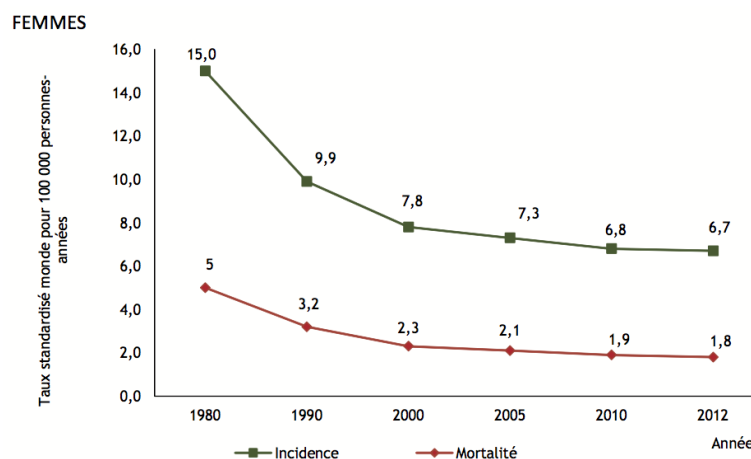


# INTRODUCTION

## 1. GENERALITES

Le cancer du col de l'utérus (CCU) se situe au onzième rang des cancers chez la femme en France et au deuxième rang à l'échelle mondiale. En France, on estime à près de 2800 le nombre de nouveaux cas par an en 2015 et à 1100 le nombre de décès liés à cette pathologie (1). Une diminution de l'incidence est observée depuis de nombreuses années. Le taux d'incidence standardisé au niveau mondial est passé de 15 pour 100 000 en 1980 à 6.7 pour 100 000 en 2012. Sur la même période, on observe une forte diminution de la mortalité (Figure 1). Ces taux dépendent directement de la présence d'une politique de dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses ainsi que la mise en place de la vaccination anti-HPV chez les jeunes filles, disponibles dans les pays développés.

**Figure 1** - Evolution de l'incidence et de la mortalité (taux standardisé monde estimé) du cancer du col de l'utérus de 1980 à 2012



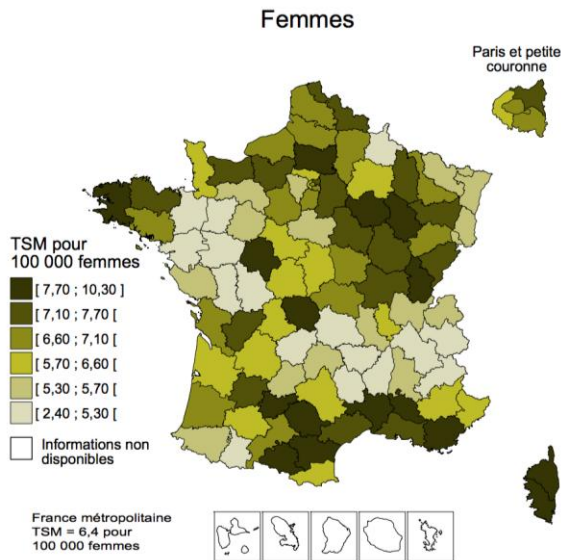
Sources : Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Binder-Foucard F, 2013]. Traitement : INCa 2013

Selon les données de l'institut de veille sanitaire (InVS) publiées en juin 2013 dans le référentiel de la Haute Autorité de Santé concernant le dépistage et la prévention du cancer du col de l'utérus (2) :

- le taux de couverture du dépistage du CCU a été estimé à 58 % sur la période 2007-2009 et seules 8 % des femmes âgées de 25 à 65 ans ont un suivi adéquat (intervalle recommandé de 3 ans entre deux frottis cervico-utérins de dépistage) ;
- le taux de couverture vaccinale était compris entre 20 et 36% selon l'âge au 31 décembre 2010.

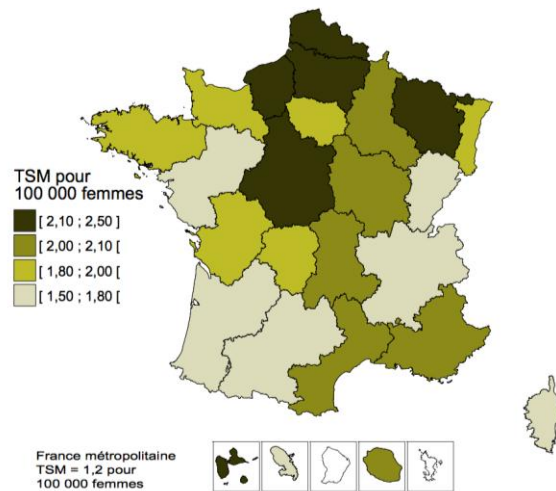
La région Haut-de-France compte trois des dix départements (Aisne, Nord et Pas-de-Calais) où l'on se fait le moins dépister (entre 41 et 50% des femmes ne réalisent pas de dépistage individualisé). Il n'est alors pas étonnant d'y observer le taux de mortalité le plus élevé de France avec 2.5/100 000 pour un taux moyen de 1.7/100 000 femmes (Figure 2 et 3). On estime que la mise en œuvre du dépistage associé à une couverture vaccinale de 80% permettrait une réduction de l'incidence du cancer du col utérin de 34% et une réduction de la mortalité liée à ce cancer de 32% dans notre pays (2).

**Figure 2** - Taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence du cancer du col utérin à l'échelle départementale en France métropolitaine en 2008-2010



Source : Partenariat Francim-HCL-InVS-INCa [Colonna M, 2015].  
Infographie : INCa 2014

**Figure 3** - Taux standardisés à la population mondiale (TSM) de mortalité par cancer du col utérin à l'échelle régionale en France métropolitaine et dans les DOM (2008-2010)



Source : CépiDc/Inserm, Insee. Analyses : InVS 2012.  
Infographie : INCa 2013

La survie des femmes ayant un CCU dépend de différents facteurs pronostiques dont le stade du cancer, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire et du délai de mise en route du traitement. Le CCU s'étend localement au corps utérin, au vagin et aux paramètres et en l'absence de diagnostic précoce peut envahir les ganglions régionaux pelviens puis lombo-aortiques. Si le CCU est de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce avec un taux de survie à 5 ans compris entre 80 et 93 % dans les stades I, ce taux chute à 15 % pour les cancers de stade IV. De même, le taux de survie à 5 ans passe de 89% en l'absence d'envahissement ganglionnaire, à 59% en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne et 27% en cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique (3,4) (Tableau 2).

Le traitement de référence pour les stades précoces est chirurgical. En cas de cancer du col utérin localement avancé (CCLA), le standard thérapeutique est la radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale. La prise en charge des CCLA au stade pelvien est bien définie dans les référentiels internationaux. En revanche, nous manquons de données concernant la prise en charge des CCLA avec atteinte ganglionnaire para-aortique (PA). La plupart des études se sont intéressées à la radiochimiothérapie lombo-pelvienne après lymphadénectomie mais peu ont décrit les résultats de cette irradiation en cas d'atteinte ganglionnaire para-aortique en place. La dose à délivrer à la tumeur cervicale est aujourd'hui bien décrite, mais la dose à délivrer sur les ganglions et notamment au niveau lombo-aortique n'est pas bien définie. Les tumeurs cervicales dans les CCLA sont généralement de gros volumes, très hypoxiques et nécessitent pour être stérilisées de délivrer une dose biologique équivalente à au moins 85 Gy rapportée à un fractionnement conventionnel de 2 Gy par fractions (EQD2), en associant la radiothérapie externe et la curiethérapie utéro-vaginale (5,6). Les ganglions envahis sont de plus petit volume (de moins d'un centimètre à trois centimètres en général), sont nettement moins hypoxiques et sont proches d'organes à risque très radiosensibles notamment au niveau iliaque commun et lombo-aortique où il existe une proximité avec le recto-sigmoïde et les anses grêles. Le débat reste aujourd'hui ouvert sur la dose à délivrer sur les ganglions lombo-aortiques envahis permettant le meilleur taux de stérilisation avec la meilleure tolérance aigue et tardive possible.

## 2. CLASSIFICATIONS

L'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommande une évaluation clinique pour son accessibilité, sa bonne sensibilité pour évaluer l'extension locale (taille tumorale, extension vaginale et paramétriale) et parce qu'elle évite une chirurgie chez les patientes dont l'extension tumorale ne permettrait pas l'opérabilité.

Il existe actuellement deux classifications :

- **FIGO**: il s'agit de la plus utilisée en pratique courante. Proposée par le groupe du même nom et révisée en 2009, cette classification est largement basée sur l'examen physique de la sphère gynécologique (Annexe 1)
- **TNM**: proposée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), elle est définie en fonction de l'importance de l'envahissement tumoral -T-, du statut ganglionnaire -N-, et de la présence ou non de métastase à distance -M-. Les différents stades tumoraux -T- sont définis selon les mêmes critères que la classification FIGO 2009. (Annexe 1)

La classification FIGO permet de distinguer les cancers du col utérin de stade précoce (I à IB1), des cancers du col utérin localement avancés (IB2 à IVA) dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique diffère.

Le cancer du col utérin s'étend localement par extension au corps utérin, au vagin et aux paramètres. Les conclusions de l'examen clinique définissant la stratégie thérapeutique, il est donc capital que soit pratiqué un examen gynécologique

consciencieux par un médecin expérimenté avec touchers pelviens et utilisation d'un speculum. Les seuls critères para-cliniques pouvant entrer en compte et modifier la classification FIGO sont :

- la présence sur un examen d'imagerie d'une urétéro-hydronéphrose témoignant d'une atteinte paramétriale jusqu'à la paroi pelvienne et définissant ainsi un stade IIIB ;
- la présence d'un envahissement vésical ou rectal à la cystoscopie et la rectosigmoïdoscopie définissant un stade IVA.

Le risque ganglionnaire, présent dès le stade invasif, est proportionnel à la taille de la tumeur et au stade FIGO (7,8) (Tableau 1). La survie globale dépend d'un certain nombre de facteurs dont le stade FIGO, le type histologique, la présence d'embolies tumorales et l'atteinte ganglionnaire (Tableau 2).

**Tableau 1** - Taux d'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique en fonction du stade FIGO

<b>Stade FIGO</b>	<b>Ganglions pelviens (%)</b>	<b>Ganglions lombo-aortiques (%)</b>
<b>IA</b>	<1	0
<b>IB1</b>	4-8	<1
<b>IB2</b>	15	5
<b>II</b>	20	10-16
<b>III</b>	45	30
<b>IV</b>	60	60

**Tableau 2** - Taux de survie à 3 et 5 ans en fonction du statut ganglionnaire et du stade FIGO -Données issus de l'étude de Morice et al. (3) et de la 7<sup>ème</sup> édition du manuel de stadification des cancers de l'American Joint Committee on Cancer (4)

		<b>SURVIE</b>	<b>SURVIE</b>
		<b>A 3 ANS (%)</b>	<b>A 5 ANS (%)</b>
<b>STATUT GANGLIONNAIRE</b>	<b>N-</b>	94	89
	<b>N+ pelvien</b>	64	59
	<b>N+ lombo-aortique</b>	35	27
<b>STADE FIGO</b>	<b>IA</b>	-	93
	<b>IB</b>	-	80
	<b>IIA</b>	-	63
	<b>IIB</b>	-	58
	<b>IIIA</b>	-	35
	<b>IIIB</b>	-	32
	<b>IVA</b>	-	16
	<b>IVB</b>	-	15



### 3. BILAN D'EXTENSION

#### 3.1. EVALUATION TUMORALE

Le bilan d'extension des tumeurs du col de l'utérus comporte au minimum une IRM pelvienne qui est largement reconnue comme la technique d'imagerie la plus fiable pour évaluer l'envahissement tumoral cervical et l'extension aux paramètres ou organes avoisinants. Sa précision diagnostique globale est estimée entre 75 et 96% contre 70% pour la stadification clinique (9,10). Elle permet d'identifier les principaux facteurs pronostiques qui conditionnent le choix du traitement approprié (taille tumorale, atteinte paramétriale, envahissement ganglionnaire) et influence la prise en charge thérapeutique chez la moitié des patientes (11). La supériorité de l'IRM par rapport au scanner pour détecter une atteinte paramétriale a été démontrée dans une méta-analyse portant sur 57 études (12).

Il est actuellement recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne dans un seul et même temps, avec des coupes centrées sur le pelvis et remontant jusqu'à la veine rénale gauche. Il convient de privilégier les séquences T2, avec coupes axiales fines dans un axe perpendiculaire au col utérin pour l'étude des paramètres, et coupes sagittales pour évaluer la taille tumorale. Les séquences pondérées en T2 sont également utiles pour évaluer les ganglions. L'injection de gadolinium est optionnelle et souvent inutile dans les lésions volumineuses. Elle présente un intérêt pour l'étude des petites lésions, de l'envahissement rectal ou vésical ou si un trajet fistuleux est suspecté. Les séquences de diffusion sont recommandées : le coefficient de diffusion apparent (ADC) étant abaissé dans la lésion maligne par comparaison avec le col normal, ces séquences peuvent aider à définir les contours de la tumeur.

### 3.2. EVALUATION GANGLIONNAIRE

Le risque d'envahissement ganglionnaire est croissant en fonction du stade (7,13,14). Bien que l'envahissement ganglionnaire ne soit pas pris en compte dans la classification FIGO 2009, il impacte le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Historiquement, une intervention chirurgicale avec lymphadénectomie était requise pour apprécier l'atteinte ganglionnaire (15). De nos jours, elle peut être appréciée chirurgicalement et/ou par imagerie, et ce en fonction du stade de la maladie.

Les critères d'envahissement ganglionnaire sur le scanner et l'IRM sont basés sur la taille et la morphologie. Un ganglion est jugé « suspect » en cas de forme arrondie et de plus petit axe supérieur à 1 cm. Même si ils permettent de décrire des adénopathies pelviennes, le scanner et l'IRM ne disposent pas d'une bonne sensibilité, notamment au niveau para-aortique où les critères morphologiques sont insuffisants pour différencier une adénopathie d'une adénomégalie pour une taille similaire (16). La supériorité de l'imagerie métabolique sur les autres modalités d'imagerie pour évaluer l'atteinte ganglionnaire para-aortique a été montrée dans une méta-analyse portant sur 72 études et incluant 5042 patientes. Les sensibilités (Se) et spécificités (Spe) suivantes ont été rapportées :

- TEP : Se 75% ; Spe 98%
- IRM : Se 56% ; Spe 93%
- Scanner : Se 58% ; Spe 92% (17).

La TEP couplée au scanner lors d'un seul et même examen sur une machine hybride TEP-scanner apparaît plus sensible encore que la TEP seule pour détecter les

métastases ganglionnaires, particulièrement au niveau pelvien (18–20).

Toutefois, dans une revue de la littérature concernant la place de la lymphadénectomie chez les patientes à un stade localement avancé à l'ère de la TEP publiée par Gouy et al., le taux de faux négatif global de la TEP pour l'évaluation para-aortique atteignait 12%. Le taux de métastase ganglionnaire lombos-aortique occulte allait de 9% en l'absence d'hypermétabolisme pelvien et para-aortique, à 22% en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire à l'étage pelvien seulement (21).

En France, l'attitude vis-à-vis de la lymphadénectomie para-aortique dans les CCLA est proposée comme suit (21) (Tableau 3):

- en l'absence d'hypermétabolisme ganglionnaire sur la TEP, la lymphadénectomie para-aortique doit être proposée car les informations qu'elle apporte sur l'atteinte ganglionnaire à ce niveau influent largement sur le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Toutefois, elle sera proposée seulement si la morbidité prévisionnelle du geste est acceptable au vu des antécédents de la patiente (indice de masse corporelle, antécédents chirurgicaux abdominaux etc...) et sans induire de retard dans la mise en œuvre du traitement.
- en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire pelvien à la TEP, la lymphadénectomie para-aortique apparaît indiscutable pour ne pas sous-traiter les patientes, compte tenu de risque de 22% d'atteinte ganglionnaire occulte.

- en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire lombo-aortique, et particulièrement si un hypermétabolisme ganglionnaire est présent à l'étage pelvien, un traitement par radio-chimiothérapie lombo-pelvienne est indiqué sans curage lombo-aortique préalable. En effet, la valeur prédictive positive de la TEP est forte, de l'ordre de 78%, et la lymphadénectomie n'apportera aucune information supplémentaire. Cependant, ce geste peut être discuté dans les rares cas où il existe un hypermétabolisme ganglionnaire lombo-aortique sans hypermétabolisme ganglionnaire pelvien, car il peut s'agir d'un faux positif de la TEP.

**Tableau 3** - Résultats de l'évaluation ganglionnaire et indications de lymphadénectomie para-aortique dans les CCLA - *D'après Gouy S et al., Lancet Oncol 2012 (21)*

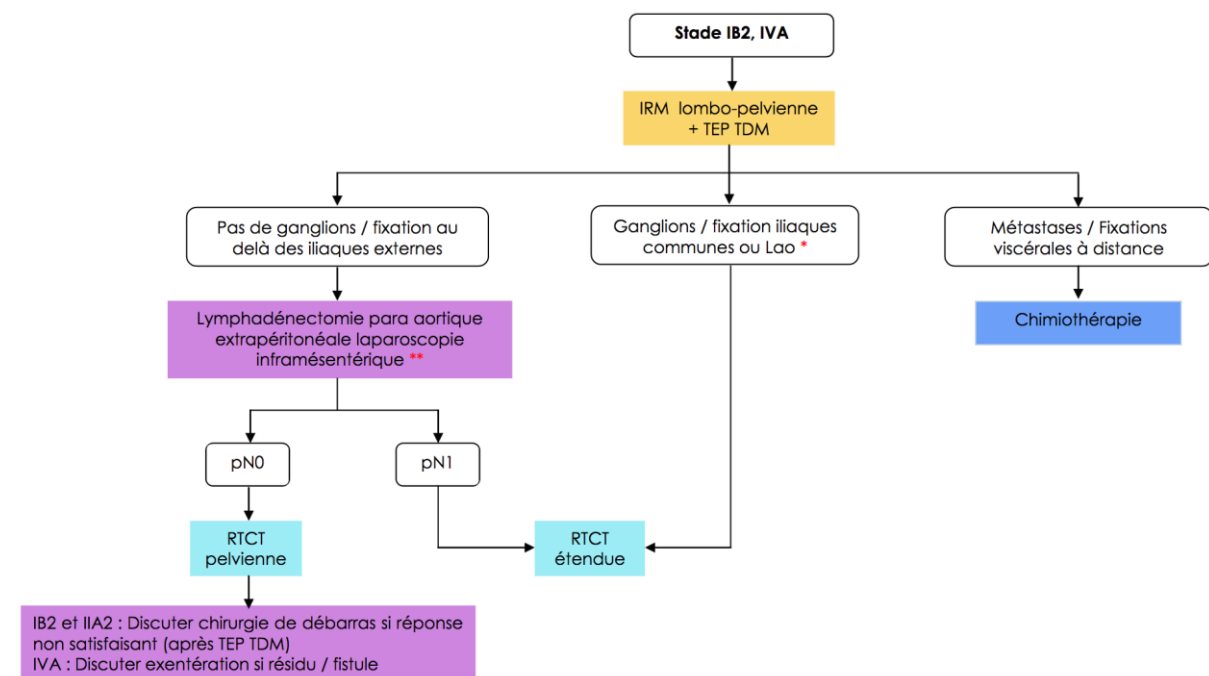
<b>Statut ganglionnaire à la</b>			
<b>TEP-FDG</b>	<b>Lymphadénectomie</b>		<b>Indications de</b>
	<b>Para-</b>	<b>para-aortique</b>	
<b>Pelvis</b>	<b>aortique</b>	<b>positive (histologie)</b>	<b>aortique</b>
Négatif	Négatif	9%	OUI, si morbidité faible
Positif	Négatif	22%	OUI
Positif	Positif	100%	NON (peu de FP*)
Négatif	Positif	0 à 25%	À discuter (éliminer FP*)

\* FP : faux positif

#### 4. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CCLA

Chez les femmes présentant un CCLA (stades IB2 à IVA), la chirurgie seule n'est pas considérée comme curative et requiert des traitements adjuvants entraînant une importante morbidité (22–25). Ces patientes relèvent d'un bilan d'extension par tomographie par émission de positons au 18-fluorodesoxyglucose (<sup>18</sup>FDG-TEP), pour évaluer l'étendue de la maladie notamment au niveau ganglionnaire, et d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale (Arbre décisionnel 1).

**Arbre décisionnel 1** - Prise en charge de CCLA - référentiel régional de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) des cancers gynécologiques du réseau de cancérologie « onco-nord-pas-de-calais » - version Juin 2016:



## 5. RADIO-CHIMIOThERAPIE DES CCLA

Le bénéfice de la radiochimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule a été démontré dans une méta-analyse de la collaboration Cochrane publiée en 2010 (26). Comparé à la radiothérapie seule, la radio-chimiothérapie concomitante entraîne :

- une réduction du risque de décès, qui se traduit par un bénéfice absolu de 10% en termes de survie. Ce bénéfice décroît à mesure que le stade augmente.
- Une réduction du risque de récurrence, qui se traduit par un bénéfice absolu de 13% en termes de survie sans progression.
- Une réduction du risque de récurrence locale et une tendance à la réduction de la survie sans métastase.
- Une augmentation des toxicités sévères (grade 3 et 4), notamment au niveau gastro-intestinal.

Le régime de chimiothérapie de référence est le Cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire qui est aussi efficace que l'association du Cisplatine et du 5-Fluorouracile (5-FU) mais avec un meilleur profil de tolérance, notamment hématologique (27).

Classiquement, le volume pelvien doit recevoir une dose entre 45 et 50.4 Gy en radiothérapie externe, à raison de 1.8 à 2 Gy par fractions et cinq séances par semaine. Il est également établi que la meilleure technique pour délivrer un complément de dose à la tumeur cervicale primitive est la curiethérapie intracavitaire, pour atteindre une dose biologique équivalente à au moins 85 Gy, rapportée à un fractionnement conventionnel de 2 Gy par fraction (EQD2).

Néanmoins, il existe des sujets de controverses tels que :

- L'escalade de dose en radiothérapie externe au niveau des paramètres,
- L'escalade de dose en radiothérapie externe au niveau des ganglions envahis.

Si le premier sujet a fait l'objet de résultats contradictoires, il est progressivement abandonné par la plupart des équipes dans le monde (28) au profit de l'escalade de dose en curiethérapie intra-cavitaire guidée par l'image avec recours éventuel à l'implantation d'aiguilles interstitielles dans les paramètres. En revanche, l'escalade de dose au niveau des ganglions envahis est pratiquée par de plus en plus d'équipes dans le monde, notamment depuis l'avènement de la radiothérapie avec modulation d'intensité. Ce dernier sujet est développé en détail dans ce travail de thèse.

### **5.1. RADIO-CHIMIOThERAPIE LOMBO-PELVienne**

Actuellement, l'irradiation de l'aire ganglionnaire lombo-aortique est indiquée uniquement en cas d'envahissement ganglionnaire à ce niveau, dans deux situations cliniques :

- en cas d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique à l'imagerie par TEP,
- en cas d'envahissement ganglionnaire confirmé histologiquement après lymphadénectomie para-aortique.

## 5.2. APPORTS DE LA RCMI

### ➤ **Meilleure épargne des organes à risques (OAR)**

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est une technique qui permet d'optimiser la dose délivrée aux volumes cibles et aux OAR. Elle est rendue possible par le déplacement des lames du collimateur qui permettent de moduler la fluence du rayonnement et donc son intensité point par point. Elle permet de façonner le champ et la dose pour réaliser des irradiations avec des formes complexes. Le gradient de dose entre la tumeur à traiter et les tissus sains à épargner est donc significativement augmenté. Sa complexité impose le plus souvent l'utilisation d'une planification inverse où la dosimétrie n'est plus calculée en fonction de faisceaux pré-ordonnés mais où chaque faisceau est défini en fonction de la dosimétrie que l'on souhaite atteindre.

Le recours de plus en plus fréquent à la RCMI depuis le début des années 2000 pour traiter les cancers pelviens a permis une amélioration de la tolérance aiguë et tardive de l'irradiation en réduisant la dose aux organes à risques (OAR) adjacents (29–31). En ce qui concerne la RCLP, une étude dosimétrique publiée par Portelance et al. en 2001 montrait une diminution significative des doses aux intestins, rectum et vessie avec la RCMI par rapports aux techniques tridimensionnelles classiques, tout en conservant une même couverture du volume cible (32). Une seule étude prospective monocentrique de faible effectif a randomisé la RCMI versus la RT3D avec des champs d'irradiation lombo-pelvien. Les résultats montraient une diminution significative des toxicités hématologiques et gastro-intestinales, bien que des doses plus élevées aient été administrées sur les adénopathies en RCMI (33).



➤ **Escalade de dose : technique du boost intégré concomitant**

En améliorant la protection des OAR, la RCMI offre d'autres possibilités telles que l'escalade de dose délivrée de façon concomitante (technique dite du « boost intégré ») (32,34,35). Cela est particulièrement intéressant pour le traitement des adénopathies.

Il est communément admis que des doses délivrées de 45 à 50,4 Gy sur les aires ganglionnaires sont suffisantes en situation prophylactique, après curage ou en l'absence d'envahissement macroscopique à l'imagerie (exemple : radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires dans le cancer du sein, de la tête et du cou, du médiastin etc...). En revanche ces niveaux de dose sont reconnus comme insuffisants pour stériliser une atteinte ganglionnaire macroscopique et microscopique. En technique conformationnelle tridimensionnelle, la dose délivrée aux ganglions envahis ne peut être escaladée au delà de 50-55 Gy en raison des contraintes de dose aux tissus sains environnants. La meilleure conformation obtenue par les techniques de RCMI permet cette escalade de dose à proximité des OAR. Des études dosimétriques ont montrées qu'il était possible d'augmenter la dose au delà de 60 Gy en utilisant la RCMI, avec recours au boost intégré concomitant délivrant une plus forte dose par fraction sur les ganglions envahis (32,34). En plus de l'avantage radiobiologique de l'augmentation de dose par fraction, cette technique du boost intégré permet de ne pas allonger le temps de traitement, dont l'impact pronostique est bien connu (cf. section 5.4. Rôle de l'étalement). De nombreuses équipes à travers le monde ont recours au boost intégré concomitant en routine, et plusieurs études rétrospectives ont décrits un bon profil de tolérance de cette technique (36–39). Néanmoins, il n'y a pas de dose

standard établie au niveau de la maladie macroscopique ganglionnaire.

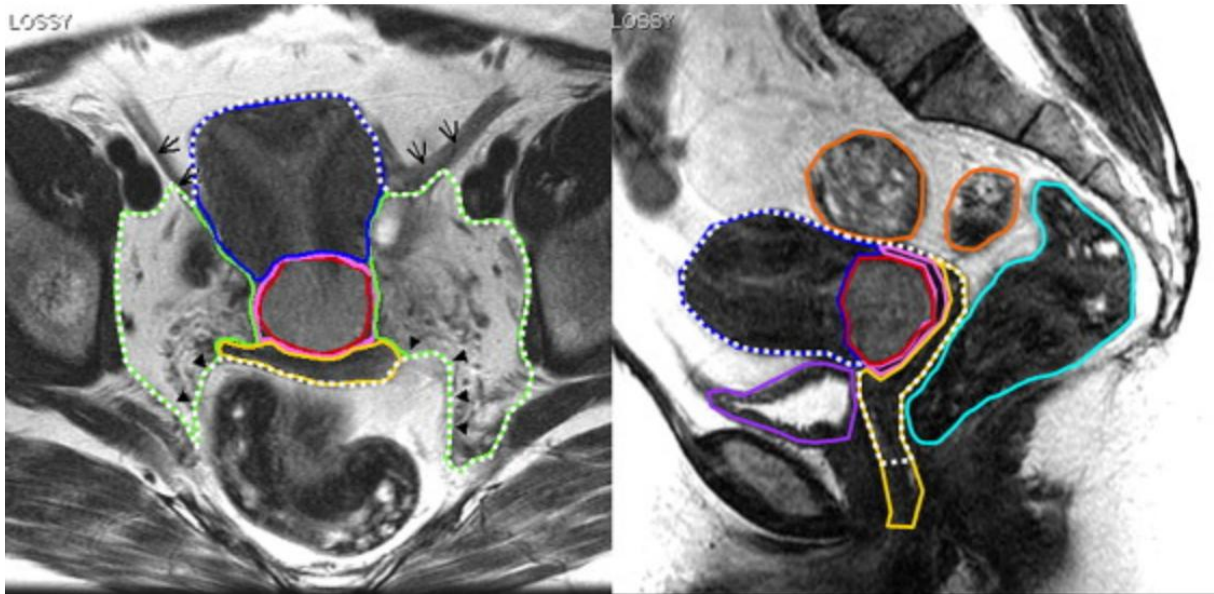
### **5.3. DELINEATION EN RCMI**

La délinéation des volumes cibles en radiothérapie doit se faire selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) et du GYN IMRT Consortium (40,41) :

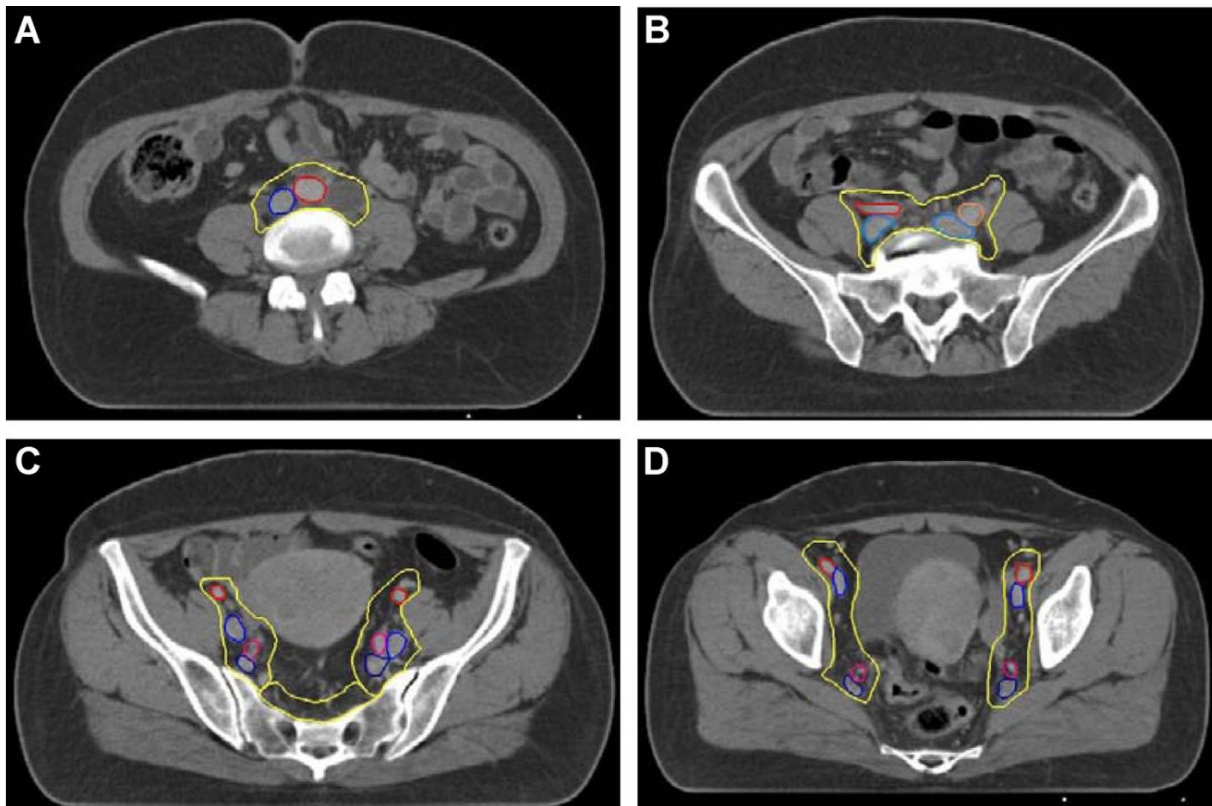
- Le volume tumoral macroscopique (GTV) comprend toujours au minimum le col utérin, les extensions vaginales, paramétriales, utérines en fonction du stade, et les ganglions macroscopiquement envahis.
- Le volume cible anatomoclinique (CTV) comprend l'utérus en totalité, les paramètres en totalité (avec les annexes), et une partie du vagin en fonction de l'extension macroscopique de la maladie (tiers supérieur seulement en l'absence d'envahissement du vagin). Toutes les aires ganglionnaires pelviennes sont considérées dans le volume cible anatomoclinique (iliaques communes, internes, externes et obturatrices), l'aire lomboaortique est incluse si elle contient des ganglions macroscopiquement envahis détectés sur l'imagerie ou des ganglions atteints après lymphadénectomie PA. L'aire ganglionnaire présacrée fait partie du volume cible anatomoclinique si la tumeur envahit les paramètres et/ou les ganglions, et les aires inguinales sont couvertes en cas d'atteinte du tiers inférieur du vagin.

Les organes à risque pelviens à délinéer sont : le rectum, le sigmoïde, l'intestin grêle, la vessie et les têtes fémorales. A l'étage lombo-aortique s'ajoute la queue de cheval et les reins.

**Figure 4** - Exemple de délinéation des volumes cibles et organes à risque centropelviens sur IRM en séquence T2 en coupes axiale (gauche) et sagittale (droite) : le GTV (rouge), l'utérus (bleu), les paramètres (vert), le vagin (jaune), le rectum (turquoise), le sigmoïde (orange). - D'après Lim et al., *IJROBP*, 2011 (40)



**Figure 5** – Exemple de délinéation des volumes cibles ganglionnaires sur TDM d'après les recommandations du RTOG : aire lombo-aortique (A), aire iliaque primitive (B), aire pré-sacrée (C), aires ganglionnaires iliaques internes, externes et obturatrices (D) – D'après Barillot et al., *Cancer/Radiothérapie*, 2013 (42)



## **6. CURIETHERAPIE UTERO-VAGINALE**

La curiethérapie utéro-vaginale est un composant essentiel du traitement des CCLA. Du fait de son application intra-cavitaire, elle cible parfaitement le résidu du volume tumoral initial après radiothérapie externe, et le fort gradient de dose de cette technique augmente encore la dose au sein de la tumeur résiduelle tout en limitant la dose aux organes à risque (OAR) avoisinants. Il est aujourd'hui bien démontré qu'une dose biologique équivalente à au moins 85 Gy, rapportée à un fractionnement conventionnel de 2 Gy par fraction (EQD2), améliore le contrôle local. A partir de la base de données américaine SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) du NCI (National Cancer Institute), Han et al. ont publiés en 2013 des résultats portant sur plus de 7000 patientes et montrés que la curiethérapie était associée à une différence de survie spécifique à 4 ans de 12.8% et d'une amélioration de la survie globale de 12% .

## **7. ROLE DE L'ETALEMENT**

L'impact pronostique de la durée entre le début et la fin de la radiothérapie a été décrit dès le début des années 90 par Girinsky et al., à l'ère de la radiothérapie exclusive. Il décrivait une perte de contrôle local et de survie globale de 1% par jour au delà de 52 jours de traitement (43). Dans une publication plus récente, il a été montré qu'un étalement supérieur à 55 jours multipliait par 2.14 le risque relatif de récurrence locale (44).

## **8. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE**

Dans les faits, 90% des récurrences surviennent dans les deux premières années et les trois-quarts sont découvertes à l'examen clinique. La surveillance recommandée est uniquement clinique, avec un examen gynécologique tous les quatre mois pendant deux ans puis tous les six mois jusqu'à la cinquième année. Le frottis cervico-utérin n'est pas recommandé à titre systématique, notamment chez les patientes traitées par radiothérapie en raison des difficultés d'interprétation dans ce cas. Il peut être proposé chez les patientes ayant eu un traitement chirurgical conservateur (trachélectomie élargie ou conisation). Aucun examen d'imagerie n'est recommandé à titre systématique pour le suivi mais doivent être proposés en cas de point d'appel clinique (45).

## **9. RATIONNEL DE L'ETUDE**

L'atteinte ganglionnaire lombo-aortique est un critère péjoratif dans le CCLA, qui altère la survie des patientes, principalement du fait du potentiel métastatique de cette maladie. Cette information est donc capitale pour apprécier le pronostic des patientes, définir au mieux la stratégie thérapeutique et adapter les volumes de traitement en radiothérapie.

La plupart des études publiées sur la RCLP dans les CCLA ont des effectifs faibles et hétérogènes, mélangeant les patientes sans envahissement ganglionnaire lombo-aortique (irradiation prophylactique) avec celles présentant un envahissement ganglionnaire lombo-aortique macroscopique à l'imagerie et/ou prouvé

histologiquement après lymphadénectomie. Peu de données sont disponibles concernant le devenir des patientes avec une atteinte ganglionnaire lombo-aortique diagnostiquée à la TEP et traitée sans curage diagnostique préalable.

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle monocentrique sur une période de quatre ans avec pour objectif principal de rapporter le taux de contrôle et les profils de récurrences des patientes traitées par radiochimiothérapie lombo-pelvienne en tomothérapie hélicoïdale pour un CCLA avec atteinte ganglionnaire para-aortique diagnostiquée à la TEP. L'objectif secondaire était de décrire les toxicités aiguës et tardives de cette technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) avec escalade de dose sur les adénopathies hypermétaboliques.



# MATERIELS ET METHODES

---

## 1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Nous avons analysé rétrospectivement l'ensemble des dossiers de 239 patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé (CCLA) traitées par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) en Tomothérapie entre janvier 2010 et décembre 2014. Soixante douze patientes ont été traitées par radiochimiothérapie lombo-pelvienne dite « étendue », en incluant les patientes traitées après lymphadenectomie para-aortique. Dans cette étude, nous avons analysé les données des 34 patientes qui présentaient une atteinte lomboaortique à la TEP initiale et qui ont été traitées avec adénopathies lomboaortique « en place ».

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Cancer du col localement avancé histologiquement prouvé de stade IB à IVA selon la classification FIGO 2009 ;
- Bilan pré-thérapeutique comprenant : un examen physique avec touchers pelviens, un bilan biologique standard (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique) ;
- Bilan d'extension par IRM pelvienne et TEP-FDG ou TEP-FDG/TDM corps entier ;
- Atteinte ganglionnaire lombo-aortique au bilan d'extension par TEP-FDG ;
- Traitement par RCMI lombo-pelvienne en tomothérapie hélicoïdale puis curiethérapie utéro-vaginale dans le département universitaire de radiothérapie du Centre Oscar Lambret entre janvier 2010 et décembre 2014.



Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Stadification ganglionnaire préalable par lymphadectomie lombo-aortique ;
- Récidive de cancer du col préalablement traité ;
- Extension métastatique à distance au diagnostic (stade FIGO IVB)
- Irradiation pelvienne antérieure.

## **2. EVALUATION DU STATUT GANGLIONNAIRE**

Toutes les patientes présentaient une atteinte ganglionnaire lombo-aortique à la TEP-FDG. La présence d'un hypermétabolisme ganglionnaire au FDG était définie comme une augmentation du métabolisme local au moins deux fois supérieure au métabolisme de fond des tissus sains environnants, à l'exception des hypermétabolismes physiologiques intestinaux et du tractus urinaire.

## **3. RADIOTHERAPIE EXTERNE**

Elle était réalisée en RCMI hélicoïdale au moyen d'un appareil de Tomothérapie (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) délivrant des photons de 6 MV.

L'irradiation a porté sur deux volumes cibles anatomocliniques (CTV1 et CTV2) irradiés de façon concomitante et définis comme suit :

- Le volume tumoral microscopique (CTV1) recevait la dose de 50,4 Gy et incluait le volume cible anatomoclinique centro-pelvien, les paramètres, le tiers supérieur du vagin, au besoin prolongé vers l'ostium vaginal, et les aires ganglionnaires de drainage définies en 2008 par le RTOG incluant les aires obturatrices, iliaques internes et externes, pré-sacrées, iliaques primitives et lombo-aortique. Le volume cible centro-pelvien comprenait l'utérus en totalité, incluant le volume tumoral macroscopique (GTV) centré sur le col utérin avec des marges complémentaires de 3 mm. Ce dernier était délinéé en fonction des données de l'examen clinique, de l'IRM initiale et de la tomодensitométrie de planification après injection de produit de contraste.
- Le deuxième volume cible anatomoclinique (CTV2) inclus dans le premier recevait le complément concomitant d'irradiation pour une dose totale de 59,92 Gy. Il comprenait le volume tumoral macroscopique (GTV) centro-pelvien avec une expansion de 3 mm ainsi que toute adénopathie  $\geq 1$  cm de plus petit diamètre et hypermétabolique à la TEP-FDG additionné d'une marge de 3 mm;

Vingt huit fractions étaient délivrées sur 5 semaines et demi, à raison d'une séance quotidienne de 1,8 Gy à 2,14 Gy. Le premier volume cible prévisionnel (PTV1), correspondant au CTV1 additionné de marges de 3 à 5 mm recevait une dose totale de 50,4 Gy. Le deuxième volume cible prévisionnel (PTV2), correspondant au CTV2 additionné de marges de 3 à 5 mm recevait une dose de 59,92 Gy. Les contraintes aux organes à risque sont présentées en annexe (Annexe 2). Ces derniers comprenaient les têtes fémorales, la vessie, le rectum, le sigmoïde, l'intestin grêle et les reins.

Des mousses thermoformées incluant le tronc et la racine des cuisses ont été utilisées systématiquement comme moyen de contention. Lors de la tomodensitométrie de planification initiale ainsi que pour chaque séance de radiothérapie, des consignes diététiques ont été données pour éviter la consommation de fibres et d'aliments provoquant des gaz intestinaux. Par ailleurs, un laxatif de type macrogol a été prescrit pour provoquer deux à trois défécations par jour, dont une au besoin déclenchée par un suppositoire de glycérine dans l'heure précédant la séance. Il était demandé aux patientes d'aller uriner une heure avant la séance puis de consommer 500 mL avant l'installation sur la table de traitement. Une tomodensitométrie de haute énergie (MVCT) était réalisée avant chaque séance afin de repositionner les volumes cibles par rapport aux données du scanner de centrage et de contrôler la vacuité rectale et la semi-réplétion vésicale. En cas de poches de gaz entraînant une distension intestinale ou de non vacuité rectale, de nouvelles mesures d'évacuation étaient demandées avant la séance.

L'Annexe 3 confronte les imageries diagnostiques TEP-TDM et IRM avec la dosimétrie sur scanner d'une patiente présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique, avec escalade de dose sur les ganglions envahis.

#### **4. CURIETHERAPIE**

Une curiethérapie utéro-vaginale était délivrée en haut débit de dose (High Dose Rate : HDR) ou en débit pulsé (Pulse Dose Rate : PDR) dans un délai d'une semaine suivant la fin de la radiothérapie externe. La curiethérapie utéro-vaginale était réalisée au moyen d'un applicateur de type FLETCHER (Elekta, AB, Stockholm, Suède) IRM-compatible et chaque application était réalisée de façon ambulatoire. En cas de curiethérapie utéro-vaginale PDR, une seule application était réalisée sous

anesthésie générale. En cas de curiethérapie utéro-vaginale HDR, la première application était réalisée sous anesthésie générale et la seconde 48h plus tard sous anesthésie locale et sédation gazeuse par protoxyde d'azote. Un examen gynécologique était réalisé chez toutes les patientes après désinfection stérile et sondage urinaire. La mise en place de l'applicateur était guidée par échographie sus-pubienne. Après application du FLETCHER, les patientes bénéficiaient d'une IRM et d'un scanner dosimétrique. Les images IRM et TDM étaient ensuite reconstruites et fusionnées par un radio-physicien. La délimitation du GTV, du CTV haut risque (CTV HR) et des OAR (rectum, colon sigmoïde et vessie) était basée sur les données de l'examen clinique, des résultats de l'IRM, en accord avec les recommandations du groupe GYN GEC-ESTRO. Avant l'IRM, la TDM et le traitement, le volume vésical était artificiellement ajusté via 250 ml d'une solution saline. En cas de curiethérapie utéro-vaginale HDR, seul un scanner dosimétrique était réalisé après la deuxième application et une nouvelle dosimétrie était réalisée.

### **5. CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE**

Une chimiothérapie hebdomadaire à base de sels de platine (Cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> ou Carboplatine AUC2) était administrée durant toute la durée de la radiothérapie externe pour délivrer un maximum de 6 cures.

### **6. SUIVI**

Les toxicités aiguës et tardives digestives, urinaires et hématologiques ont été recueillies selon l'échelle NCI-CTCAE version 4.0 à chaque visite hebdomadaire pendant toute la durée du traitement, puis aux consultations de surveillance à 2 ou 4 mois puis tous les 4 à 6 mois pendant tout le suivi. Concernant les toxicités tardives,

seules les données des patientes n'ayant pas présenté de récurrence dans le champ irradié (« in-field ») ont été recueillies.

La réponse thérapeutique était évaluée dans un intervalle de 2 à 4 mois par examen gynécologique et dans la majorité des cas par imagerie, avec recours à l'IRM et à la TEP-FDG.

Pour les patientes ayant bénéficié d'une évaluation post-thérapeutique par TEP-FDG on définissait 3 réponses distinctes :

- La réponse métabolique complète (RMC) correspondait à l'absence de cible hypermétabolique décelée sur l'ensemble du corps ;
- La réponse métabolique partielle (RMP), était définie par la persistance d'une ou plusieurs cibles hypermétaboliques dans le volume irradié, sans apparition d'hypermétabolisme à distance ;
- La progression métabolique (PM), était définie comme l'apparition de nouvelles cibles hypermétaboliques en dehors du volume irradié, avec ou sans lésion hypermétabolique persistante dans les champs de traitement.

Qu'elle que soit l'imagerie réalisée :

- La récurrence loco-régionale était définie comme une rechute survenant dans les champs d'irradiation, soit : locale cervicale et/ou ganglionnaire pelvienne et/ou ganglionnaire lombo-aortique.
- La récurrence métastatique était définie comme une rechute viscérale, osseuse ou ganglionnaire médiastinale et/ou cervicale.

## 7. RECUEIL DE DONNEES

Les données des patientes ont été collectées à partir de leur dossier informatique dans les logiciels SICOL<sup>®</sup> du Centre Oscar Lambret et MOSAIQ<sup>®</sup> (Elekta, AB, Stockholm, Suède). Ces données ont été recueillies dans un tableur Excel pour chacune des patientes.

Les paramètres cliniques suivants ont été rapportés :

- l'âge au diagnostic,
- L'indice de masse corporelle (IMC),
- Le stade FIGO selon la classification 2009,
- La taille tumorale,
- L'histologie,
- Le nombre de polynucléaire neutrophile à la numération formule sanguine avant le début de la radiochimiothérapie,
- Les dates de début et de fin de la radiothérapie externe, et la date de fin de la curiethérapie utéro-vaginale permettant de définir l'étalement du traitement,
- La réponse métabolique à la TEP de réévaluation post-traitement permettant de définir trois statuts : réponse métabolique complète (RMC), réponse métabolique partielle (RMP) et progression métabolique (PM),
- La date de récurrence toute localisation et la date de récurrence métastatique,
- Les localisations des récurrences : cervicale, ganglionnaire pelvienne, ganglionnaire lombo-aortique, métastases à distance,
- Les toxicités aiguës hématologiques, digestives et urinaires (jusqu'à 3 mois après la fin de traitement) gradées selon l'échelle NCI-CTCAE version 4.0,

- Les toxicités tardives digestives et urinaires (à partir de 3 mois après la fin de traitement) gradées selon l'échelle NCI-CTCAE version 4.0,
- La date des dernières nouvelles,
- La date de décès.

Les paramètres dosimétriques suivants ont été apportés :

- La dose totale délivrée en radiothérapie externe sur le PTV1 et le PTV2,
- La dose délivrée et la technique utilisée en curiethérapie utéro-vaginale.

## **8. ANALYSE STATISTIQUE**

Les caractéristiques de la population étudiée sont rapportées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les variables quantitatives sont résumées sous forme de moyenne, écart-type, médiane et extrêmes. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de tables de contingence avec la fréquence et le pourcentage par modalité.

Le suivi médian des patientes est estimé par la méthode du Kaplan-Meier inversé. Les différentes courbes de survie sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier à partir de la date de biopsie (=date de diagnostic).

- Le délai de la survie globale (SG) est calculé jusqu'à la date de décès toute cause. Les patientes vivantes aux dernières nouvelles sont censurées à cette date.

- Le délai de la survie sans récurrence (SSR) est calculé jusqu'à la date de première récurrence (toute cause) ou jusqu'au décès toute cause. Les patientes vivantes sans récurrence (toute cause) aux dernières nouvelles sont censurées à cette date.
- Le délai de la survie sans récurrence loco-régionale (SSRLR) est calculé jusqu'à la date de première récurrence locorégionale ou jusqu'au décès toute cause. Les patientes vivantes sans récurrence locorégionale aux dernières nouvelles sont censurées à cette date.
- Le délai de la survie sans métastase (SSM) est calculé jusqu'à la date de première récurrence métastatique ou jusqu'au décès toute cause. Les patientes vivantes sans récurrence métastatique aux dernières nouvelles sont censurées cette date.

Pour chaque type de survie, le taux à 3 ans est estimé avec son intervalle de confiance à 95%. La recherche de facteurs pronostiques des différents types de survie est réalisée par un modèle de Cox univarié. Le HR (Hazard Ratio) et son intervalle de confiance à 95% associé ainsi que la probabilité critique sont détaillés pour chaque modèle.

Nous avons utilisé le logiciel Stata v13.1 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).





# RESULTATS

---

## 1. DONNEES DESCRIPTIVES SUR LA POPULATION ETUDIEE

L'âge médian était de 57 ans (extrêmes : 30 – 82). La majorité des patientes présentaient un cancer du col utérin localement évolué de stade FIGO supérieur ou égal à II (89%). L'histologie prédominante était le carcinome épidermoïde (79%). La taille tumorale cervicale allait de 32 à 105 mm. Toutes les patientes présentaient une évolution ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique à la TEP initiale dont 31 (91%) avec adénopathies pelviennes et lombo-aortiques et 3 avec adénopathies lombo-aortiques seules (9%). Cinquante-trois pourcents des patientes étaient en surpoids ou obèses. Trente-neuf pourcents de la population était en situation de polynucléose neutrophile. L'ensemble des données descriptives sur la population étudiée est détaillé dans le Tableau 4.

TABLEAU 4 – Caractéristiques des patientes

Caractéristiques des patientes (n=34)	Nombre (%)
<b>Age</b>	
Median (extrêmes)	57 (30-82)
<b>Performans Status</b>	
0	19 (56)
1	12 (35)
2	3 (9)
<b>Histologie</b>	
Carcinome épidermoïde	27 (79)
Adénocarcinome	6 (18)
Carcinome indifférencié	1 (3)
<b>Stade FIGO</b>	
IB	4 (12)
IIA	1 (3)
IIB	17 (50)
IIIA	2 (6)
IIIB	6 (17)
IVA	4 (12)
<b>Taille tumorale cervicale (en mm)</b>	
Médiane (extrêmes)	53.5 (32-105)
<b>Statut ganglionnaire à la TEP initiale</b>	
Envahissement ganglionnaire PA seul	3 (9)
Envahissement ganglionnaire PA et pelvien	31 (91)
<b>Ganglions traités avec escalade de dose (boost)</b>	
Nombre total	104
Nombre médian par patiente (extrêmes)	3 (1-11)
- <b>Lombo-aortiques</b> :	
Nombre médian par patiente (extrêmes)	1 (0-8)
Taille médiane en mm (extrêmes)	11.5 (6-30)
- <b>Pelviens</b> :	
Nombre médian par patiente (extrêmes)	2 (0-4)
Taille médiane en mm (extrêmes)	15 (8-32)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Median (extrêmes)	25.9 (18.5-45)
Maigreur <18.5	0
Normal : 18.5-24.9	16 (47)
Surpoids : 25-29.9	4 (12)
Obésité : ≥ 30	14 (41)
<b>Taux de PNN (/mm<sup>3</sup>) avant RCLP</b>	
≤ 7500	17 (61)
> 7500	11 (39)
Manquants	6

## 2. TRAITEMENT

### 2.1. RADIOTHERAPIE EXTERNE

La dose médiane délivrée au PTV1 était de 50.4 Gy (extrêmes : 45-50.4) et de 59.92 Gy (extrêmes : 45-79.7) au PTV2.

#### ▪ Tumeur primitive

La plupart des patientes ont été traitées à la dose de 59.92 Gy sur la tumeur primitive à l'exception de 6 patientes (Tableau 5):

- 1 patiente a reçu préalablement une dose unique de 5 Gy centrée sur l'utérus à visée hémostatique en radiothérapie conformationnelle ;
- 3 patientes ont été traitées par radiochimiothérapie exclusive et ont reçu des compléments de dose séquentiels à la tumeur primitive en radiothérapie externe pour une dose médiane de 14.4 Gy (10-19.8) ;
- 1 patiente a été traitée à la même dose de 45 Gy sur la tumeur primitive et sur le volume lombo-pelvien ;
- 1 patiente a été traitée à la dose de 60 Gy en 25 fractions de 2.4 Gy.

#### ▪ Ganglions envahis :

Vingt-sept patientes (79%) ont eu un complément de dose sur les ganglions envahis : 25 selon la technique du boost intégré concomitant et 2 chez qui le complément de dose a été délivré de façon séquentielle (Tableau 5). Parmi ces 27 patientes, 22 ont eu une escalade de dose sur les ganglions lombo-aortiques et pelviens, 2 sur les ganglions para-aortiques seuls et 3 sur les ganglions pelviens uniquement (Tableau 6). Ces 3 dernières patientes avaient des ganglions para-aortiques hypermétaboliques à la TEP-FDG, qui n'ont pas été « boostés » en raison de leur faible taille.

Sept patientes (21%) n'ont pas eu d'escalade de dose sur les adénopathies, en raison de leur taille infracentimétrique pour 3 d'entre elles, et d'un choix de l'oncologue-radiothérapeute pour les 4 autres. Au total, 104 ganglions ont fait l'objet d'une escalade de dose : 52 à l'étage pelvien, 51 à l'étage lombo-aortique et 1 au niveau inguinal (Tableau 7). La dose médiane délivrée aux ganglions envahis était de 59.92 Gy (54.4-59.92)

TABLEAU 5 - Doses délivrées et volumes traités pour l'ensemble de la population

Volumes cibles	Structures	Dose/ fraction (Gy)	Dose totale (Gy)	Nombre de fractions	Nombre de patientes
PTV1	Corps et col de l'utérus, paramètres, 1/3 supérieur du vagin et aires ganglionnaires lombo-pelviennes	1.8	50.4	28	32
		1.8	45	25	1
		2	50	25	1
PTV2 (tumeur)	Tumeur primitive cervicale	2.14	59.92	28	28
		1.8	45	25	1
		5 puis 2.14	64.92	29 (1+28)	1
		2.4	60	25	1
		2.14 puis 1.8*	74.32	36 (28+8)*	1
		2.14 puis 2.47*	79.7	36 (28+8)*	1
2.14 puis 2*	69.92	33 (28+5)*	1		
PTV2 (ganglionnaire)	Ganglions envahis	2.14	59.92	28	25
		2.2	55	25	1
		2.14 puis 2*	54.4	30 (28+2)*	1
		NR	NR	NR	7

\*escalade de dose séquentielle ; NR : non réalisé

**TABLEAU 6** - Localisation du boost ganglionnaire par patiente

<b>Localisation du boost ganglionnaire</b>	<b>Nombre de patientes</b>
Ganglions pelviens seuls	3
Ganglions lombo-aortiques seuls	2
Ganglions pelviens et lombo-aortiques	22
Total	27

**TABLEAU 7** - Nombre de ganglions boostés par localisation

<b>Localisation du boost ganglionnaire</b>	<b>Nombre de ganglions boostés</b>
Ganglions pelviens	52
Ganglions lombo-aortiques	51
Ganglions inguinaux	1
Total	104

## **2.2. CURIETHERAPIE UTERO-VAGINALE**

Trente patientes (88%) ont été traitées par curiethérapie utéro-vaginale comme complément de dose au niveau de la tumeur primitive. Quatre patientes (12%) ont été traitées en radiochimiothérapie exclusive en raison de l'âge avancé pour deux d'entre elles, d'une obésité morbide et d'un refus d'une patiente du traitement par curiethérapie. La dose médiane délivrée en curiethérapie intracavitaire était de 13 Gy (6.5-26). Vingt patientes ont été traitées à la dose de 13 Gy HDR en 2 séances de 6.5 Gy espacées de 48 heures. Sept patientes ont été traitées

à la dose de 15 Gy PDR. Une patiente a été traitée à la dose de 15.5 Gy (6.5 Gy HDR puis 9 Gy PDR) pour des raisons de disponibilité du matériel de curiethérapie. Une patiente a été traitée à la dose de 26 Gy HDR en 4 séances de 6.5 Gy, à raison de 2 séances par jour espacées de 6h, répétées 48 heures plus tard. Enfin, une patiente n'a pu recevoir que 6.5 Gy en une fraction unique en raison d'une déchirure vaginale lors du retrait du matériel à la première application.

### **2.3. ETALEMENT DU TRAITEMENT**

L'étalement médian était de 49 jours (42-80) entre le début de la radiothérapie externe et la fin de la curiethérapie utéro-vaginale. Seules 5 patientes ont eu un étalement supérieur à 55 jours, parmi lesquelles on retrouvait 3 patientes traitées par radiochimiothérapie exclusive et 2 autres patientes où la curiethérapie a dû être décalée en raison d'une cytopénie (thrombopénie de grade 3 et neutropénie de G3).

### **2.4. CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE**

Trente deux patientes (94%) ont reçu de façon concomitante une chimiothérapie hebdomadaire à base de sels de platine (Cisplatine 40mg/m<sup>2</sup> ou Carboplatine AUC2). Seules 2 patientes n'ont pu bénéficier de chimiothérapie en raison de l'âge avancé et d'une insuffisance rénale sévère. Seules 3 patientes ont reçu moins de 4 cures.



### 3. TOXICITE

#### 3.1. TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE

Il n'a pas été observé de toxicité aiguë ou chronique supérieure au grade 3.

Les toxicités aiguës les plus fréquentes étaient représentées par les diarrhées (53%), les nausées (45%) et les signes fonctionnels urinaires (39%). Seize patientes (50%) présentaient des diarrhées aiguës de grade  $\leq 2$  et une seule patiente (3%) de grade 3. Treize patientes (39%) souffraient de nausées de grade  $\leq 2$  et 2 patientes (6%) présentaient une symptomatologie sévère de grade 3. Toutes les patientes ayant présenté des nausées de tout grade étaient traitées par Cisplatine concomitant. Concernant la toxicité urinaire, on observait 36% de grade  $\leq 2$  et une seule patiente (3%) a présenté une incontinence urinaire de grade 3. Cette dernière patiente présentait un CCLA de stade IVA avec envahissement vésical initialement, compliqué d'une fistule vésico-vaginale au décours de l'irradiation, prise en charge par chirurgie de dérivation cutanée trans-iléale des urines (intervention de Bricker) et a finalement récidivé au niveau centro-pelvien.

Sur le plan des toxicités tardives, on observait 24% de toxicités urinaires et de toxicités digestives. Au niveau digestif, 7 patientes présentaient des troubles digestifs de grade  $\leq 2$ . La seule patiente ayant présenté une toxicité digestive de grade 3 souffrait d'une fistule recto-caecale dans les suites de la radiochimiothérapie avec boost sur 3 adénopathies iliaques externes, et de la curiethérapie. Une intervention chirurgicale a été nécessaire et la pièce opératoire était indemne de toute prolifération tumorale. Cependant la patiente a présenté 15 mois plus tard une récurrence tumorale cervicale, ganglionnaire lombo-pelvienne et pulmonaire synchrone.

Bien que la patiente ait récidivé dans les champs de traitements et notamment au niveau centro-pelvien, cette toxicité tardive a été prise en compte dans nos statistiques compte tenu de l'intervalle libre entre la mise en évidence de la fistule non-tumorale histologiquement et la récurrence diffuse.

Au niveau urinaire, 7 patientes présentaient une toxicité urinaire tardive de grade  $\leq 2$  avec symptomatologie de pollakiurie ou de fuites urinaires. Une seule patiente a présenté une hématurie macroscopique de grade 3 ayant nécessité une transfusion de culots globulaires, en lien avec une cystite radique confirmée à la cystoscopie. Il convient de noter que cette patiente était alors traitée par Carboplatine-Paclitaxel associé au Bevacizumab pour une récurrence ganglionnaire médiastinale 13 mois après la fin des traitements. L'hématurie a pu être favorisée par la prise du bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) susceptible de provoquer des hémorragies. Les toxicités non-hématologiques sont résumées dans le Tableau 8.

### **3.2. TOXICITE HEMATOLOGIQUE :**

Une toxicité hématologique sévère de grade 3 ou 4 a été observée chez 16/32 patientes (50%). Les données hématologiques des 2 patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie concomitante n'étaient pas disponibles. L'anémie était la toxicité la plus fréquente, survenant dans 81% des cas, avec 16% de grade 3 ayant nécessité un support transfusionnel. Une neutropénie est survenue chez 53% des patientes, avec 9% de grade 4. Une thrombopénie est survenue chez 37% des patientes, avec 9% de grade 3 et aucun grade 4 nécessitant un support transfusionnel (Tableau 8).

**Tableau 8** – Grade des toxicités aiguës et tardives selon l'échelle NCI-CTCAE version 4.0.

		Grade 0 (%)	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Manquants / Non-adaptés*	
Aiguës	Non-hématologiques	Diarrhées	15 (47)	10 (31)	6 (19)	1 (3)	0	2
		Nausées	18 (55)	4 (12)	9 (27)	2 (6)	0	1
		Urologiques	20 (61)	7 (21)	5 (15)	1 (3)	0	1
	Hématologiques	Anémie	6 (19)	9 (28)	12 (37)	5 (16)	0	2
		Thrombopénie	20 (63)	6 (19)	3 (9)	3 (9)	0	2
		Neutropénie	15 (47)	1 (3)	8 (25)	5 (16)	3 (9)	2
Tardives	Non-hématologiques	Digestives	17 (52)	4 (12)	3 (9)	1 (3)	0	1 / 8
		Urologiques	17 (50)	5 (15)	2 (6)	1 (3)	0	1 / 8

\*Non adaptés : récurrences dans le champs de traitement ne permettant pas une évaluation de la toxicité urinaire ou digestive

#### 4. TAUX DE RECIDIVE ET SITES DE RECHUTE

Au niveau de la tumeur primitive, 27 patientes (79%) présentaient une réponse complète clinique ou IRM lors de la première visite de suivi. Sept patientes (20%) présentaient un aspect de poursuite évolutive lors du premier bilan d'évaluation.

Au total, 18 patientes (53%) ont récidivé avec un suivi médian de 34 mois. Les rechutes métastatiques représentaient la majorité des récidives (41%), suivies des rechutes locales (26%) puis ganglionnaires pelvienne (15%) et lombo-aortique (15%). Sept patientes (21%) développaient une récidive métastatique isolée, 4 (12%) une récidive pelvienne isolée et aucune ne présentait de récidive lombo-aortique isolée. Au total, près d'un tiers des patientes ont récidivé dans le champ d'irradiation lombo-pelvien (n=11 ; 32%). Sept patientes (21%) présentaient une récidive synchrone dans le champ d'irradiation lombo-pelvien et métastatique, dont 5 avec une récidive ganglionnaire lomboaortique. Le détail des sites de rechute est précisé dans le Tableau 9.

Aucune patiente n'a récidivé de façon isolée au niveau ganglionnaire lombo-aortique. Seules cinq patientes (15%) ont rechuté à ce niveau, avec systématiquement une rechute métastatique synchrone. Le détail des rechutes ganglionnaires lomboaortiques est spécifié dans le Tableau 10.

**Tableau 9** : Sites de rechute

<b>Rechutes</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>Absence de récurrence</b>	16 (47)
<b>Récurrences</b>	18 (53)
Total	34 (100)
<b>Site de rechute initiale</b>	
Pelvis isolé	4 (11)
Lomboaortique isolé	0 (0)
Métastases à distance isolées	7 (21)
« in-field » + métastases à distance	7 (21)
Total	18 (53)

**Tableau 10** - Rechutes ganglionnaires lombo-aortiques

<b>Ganglions Lombo-aortiques</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>Absence de récurrence</b>	29 (85)
<b>Récurrence</b>	5 (15)
Total	34 (100)
<b>Sites de rechute</b>	
N Lombo-aortique seul	0 (0)
N Lao + N pelvien	0 (0)
N Lao + local	0 (0)
N Lao + métastase	0 (0)
N Lao + N pelvien + local	0 (0)
N Lao + N pelvien + métastase	2 (6)
N Lao + N pelvien + local + métastase	2 (6)
N Lao + local + métastase	1 (3)
Total	5 (15)

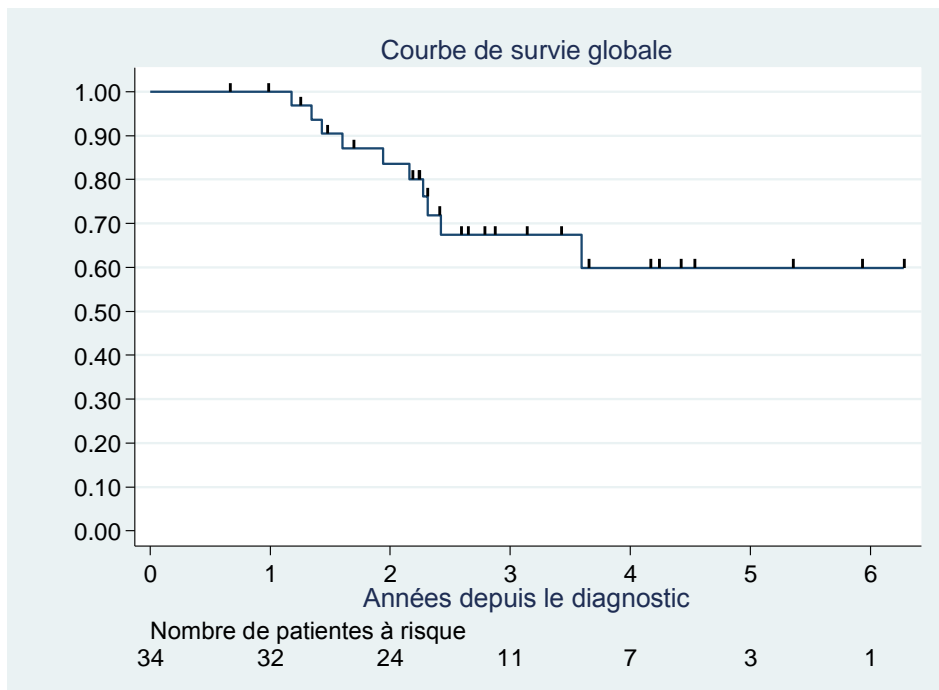
## 5. ANALYSES DE SURVIE

Le suivi médian de cette cohorte était de 34 mois (8.4-74.4)

### 5.1. SURVIE GLOBALE (SG)

10/34 patientes (29%) sont décédées. Le taux de SG à 3 ans était de 67% (IC95% : 46-82%) (Figure 6).

**Figure 6** – Courbe de survie globale

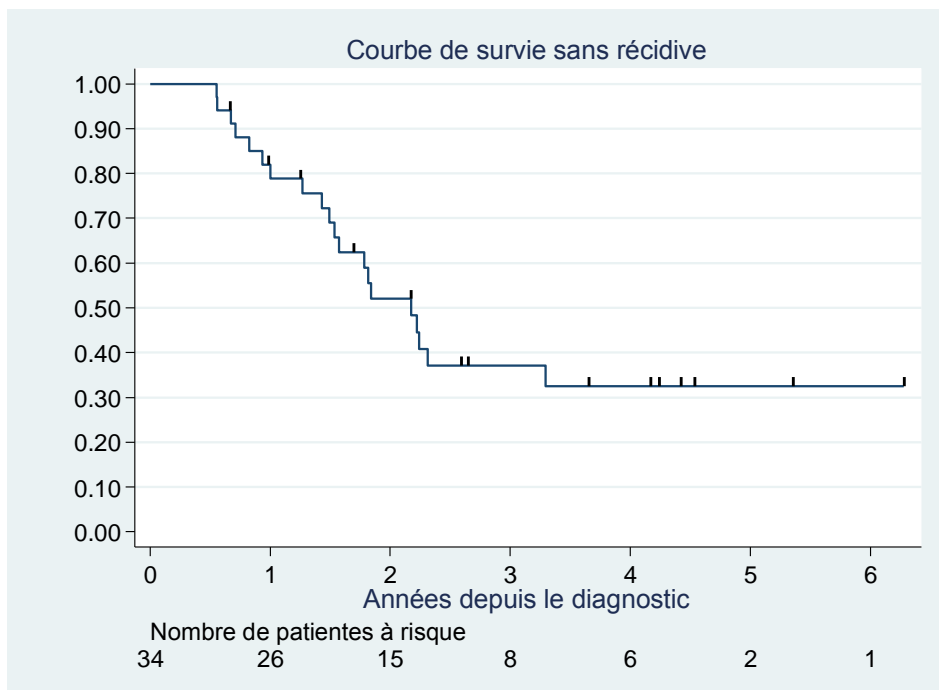


Parmi les facteurs testés (taux de PNN, IMC, taille tumorale), aucun n'était significativement associé à la survie globale.

## 5.2. SURVIE SANS RECIDIVE (SSR)

20/34 patientes (59%) sont décédées ou ont récidivé. On dénombrait 18 récidives et 2 décès sans maladie tumorale connue. Le taux de SSR à 3 ans était de 37% (IC95% : 20-54%) (Figure 7).

**Figure 7** – Courbe de survie sans récidive

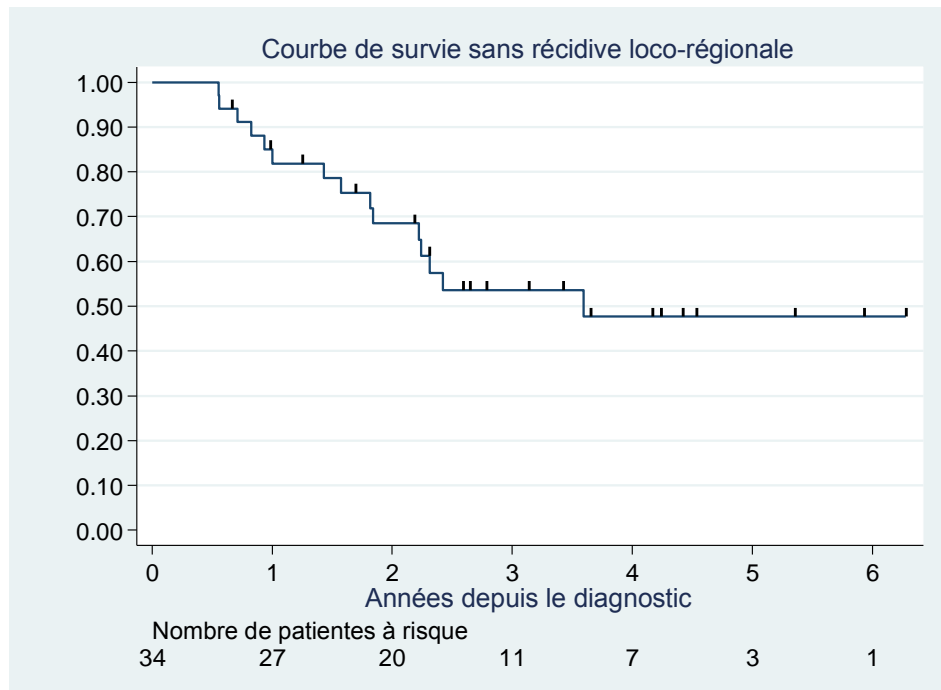


Parmi les facteurs testés (taux de PNN, IMC, taille tumorale), aucun n'était significativement associé à la survie sans récidive.

### 5.3. SURVIE SANS RECIDIVE LOCO-REGIONALE (SSRLR)

15/34 patientes (44%) sont décédées ou ont eu une récurrence loco-régionale. Le taux de SSRLR à 3 ans était de 54% (IC95% : 34-70%) (Figure 8).

**Figure 8** – Courbe de survie sans récurrence loco-régionale

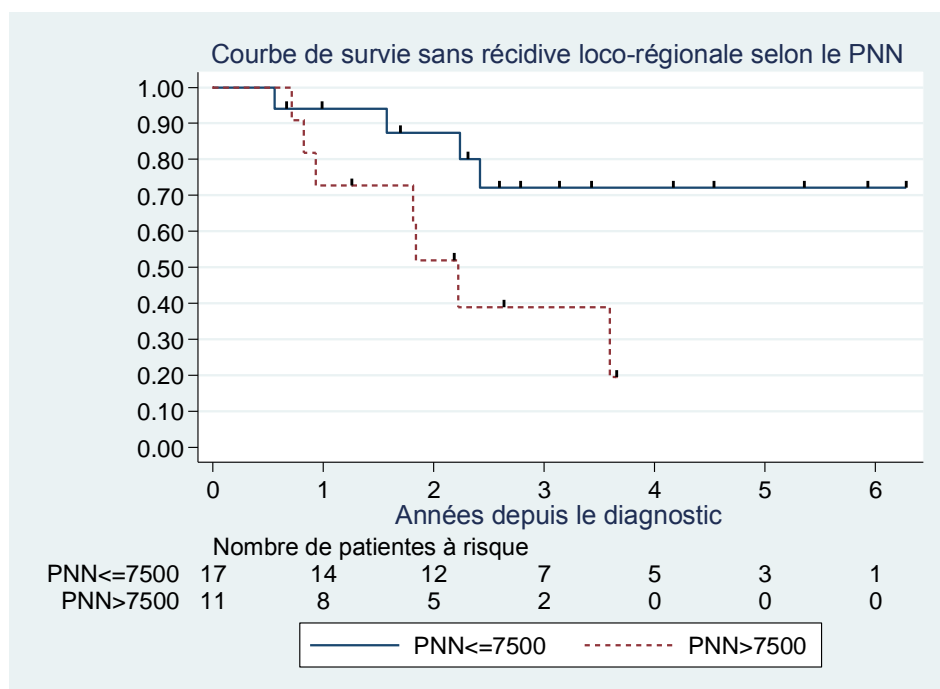


Le tableau 11 ci-dessous montre qu'au des facteurs testés n'apparaît comme pronostique de la SSRLR (modèle de Cox univarié), excepté le taux de PNN >7500 avant traitement qui apparaît comme un facteur de risque de SSRLR (HR=3.74, P=0.038). Les patientes avec un taux PNN>7500 ont 3.74 fois plus de risque d'avoir une récurrence loco-régionale ou un décès que les patientes ayant un taux de PNN ≤ 7500 (Figure 9).



**Tableau 11** - Facteurs pronostiques de la survie sans récurrence loco-régionale

Facteurs pronostiques	HR (IC95%)	P
IMC (quantitatif)	1.03 (0.96-1.1)	0.439
IMC<25	1	
IMC≥25	1.02 (0.37-2.84)	0.968
IMC<30	1	
IMC≥30	1.71 (0.61-4.76)	0.307
PNN (quantitatif)	1.00 (0.99-0.01)	0.06
PNN≤7500	1	
PNN>7500	3.74 (1.08-12.9)	<b>0.038</b>
Taille tumorale (quantitatif)	1.02 (0.99-1.05)	0.232

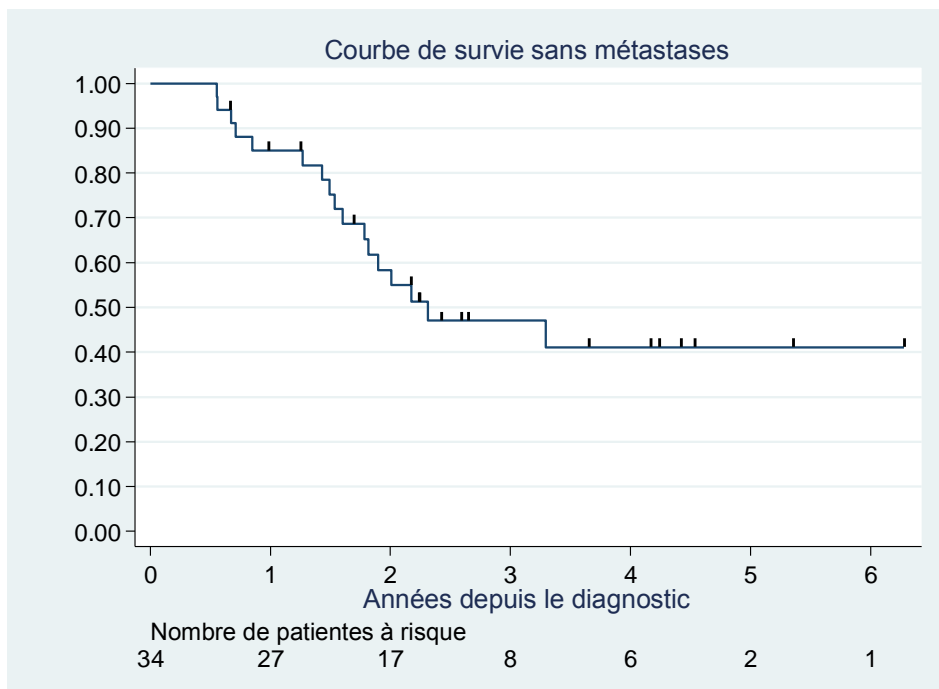
**Figure 9** - Courbe de survie sans récurrence loco-régionale selon le taux de PNN

N.B. : Bien que les deux courbes se croisent, les HR sont bien proportionnels au cours du temps ( $p=0.676$ ), le modèle de Cox est donc valide.

#### 5.4. SURVIE SANS METASTASES (SSM)

17/34 patientes (50%) sont décédées ou ont eu une récurrence métastatique. Le taux de SSM à 3 ans était de 47% (IC95% : 28-64%) (Figure 10).

**Figure 10** - Courbe de survie sans métastases



Parmi les facteurs testés (taux de PNN, IMC, taille tumorale), aucun n'était significativement associé à la survie sans métastases.

## 6. EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE PAR LA TEP

Seize patientes (47%) ont eu une évaluation par TEP au décours du traitement dans un délai médian de 3.7 mois (2.5-5). Toutes ont eu une escalade de dose sur les ganglions hypermétaboliques à la TEP. Neuf d'entre elles (56%) présentaient une réponse métabolique complète (RMC), 3 (19%) une réponse métabolique partielle (RMP) et 4 (25%) une progression métabolique (PM) avec apparition de lésions hypermétaboliques à distance.

Parmi les 9 patientes en réponse métabolique complète, 4 (44%) ont récidivé : 3 ont présenté une récurrence métastatique isolée et 1 patiente a présenté une récurrence ganglionnaire pelvienne isolée (Tableau 12). A noter qu'une des patientes ayant présenté une récurrence métastatique isolée avait une lésion pulmonaire unique correspondant à un carcinome épidermoïde sans que l'on puisse déterminer si il s'agissait d'une lésion primitive ou une lésion secondaire. Après résection chirurgicale de la lésion thoracique, la patiente n'a pas récidivé, avec un suivi de 63 mois.

Parmi les 7 patientes qui n'étaient pas en réponse métabolique complète, 6 ont récidivé (86%) (Tableau 12):

- Parmi les 3 patientes en réponse métabolique partielle, 2 étaient en poursuite évolutive locale et 1 était finalement en réponse complète sur la TEP à 6 mois et n'a jamais récidivé par la suite.
- Parmi les 4 patientes en progression métabolique, toutes ont récidivé. Trois d'entre elles étaient en poursuite évolutive au décours de la RCLP. Une

patiente présentait un hypermétabolisme médiastinal sur la TEP à 4 mois qui s'est négativé spontanément sur la TEP à 6 mois mais cette patiente a récidivé par la suite en ganglionnaire sus-claviculaire et cervical.

**Tableau 12** - Site de rechute en fonction de la réponse métabolique

	<b>RMC</b> n = 9	<b>NON-RMC</b> n = 7	
		<b>RMP</b> n = 3	<b>PM</b> n = 4
<b>Absence de récurrence</b>	5	1	0
<b>Récurrence locale isolée</b>	0	2	0
<b>Récurrence métastatique isolée</b>	3	0	1
<b>Récurrence ganglionnaire locorégionale isolée</b>			
- Pelvienne	1	0	0
- Lomboaortique	0	0	0
<b>Récurrence locorégionale et métastatique</b>			
- locale + métastase	0	0	2
- pelvienne + Lomboaortique + métastase	0	0	1

*RMC : réponse métabolique complète ; RMP : réponse métabolique partielle ; PM : progression métabolique*



# DISCUSSION

---

## 1. ANALYSE DES RESULTATS

Si les études concernant les bénéfices liés à l'utilisation de la RCMI pelvienne par rapport à la radiothérapie conventionnelle 2D ou 3D dans les cancers gynécologiques pelviens s'accumulent, les données sur la radiochimiothérapie lombo-pelvienne avec modulation d'intensité chez les patientes atteintes d'un CCLA sont limitées. Nous rapportons par la présente étude, l'expérience du Centre Oscar Lambret (Centre de Lutte Contre le Cancer de la région Hauts-de-France) dans le traitement des patientes présentant un CCLA avec atteinte ganglionnaire para-aortique à la TEP-FDG, traitées par Tomothérapie hélicoïdale avec escalade de dose sur les adénopathies hypermétaboliques.

### 1.1. TOXICITES : BENEFICES DE LA RCMI

L'irradiation lombo-pelvienne avec des techniques conventionnelles 2D ou 3D est connue pour provoquer des effets indésirables intestinaux et hématologiques parfois sévères, et l'ajout d'une chimiothérapie concomitante exacerbe ces toxicités. Au début des années 90, le Gynecology Oncology Group a mené une étude prospective de phase II incluant 95 patientes traitées par RCLP à la dose de 45 Gy au niveau de l'aire ganglionnaire para-aortique dans laquelle était rapporté des toxicités aiguës gastro-intestinales (GI) de grade 3-4 chez près de 19% des patientes. Cette étude rapportait également un risque actuariel de toxicité tardive sévère de 14% à 4 ans (46). Des taux parfois inacceptables ont été observés

notamment dans l'étude RTOG 92-10 qui évaluait l'irradiation bifractionnée (2 séances par jour) avec 49% de toxicité aiguë non-hématologiques de grade 3-4 et une toxicité tardive cumulée de 34% à 3 ans dont 17% de grade 4 (47).

- **Toxicité non-hématologique :**

Le recours de plus en plus fréquent à la RCMI depuis le début des années 2000 pour traiter les cancers pelviens et lombo-pelviens a permis une amélioration de la tolérance aiguë et tardive de l'irradiation en réduisant significativement la dose aux tissus sains adjacents (30,31). Portelance *et al.* ont publié une étude dosimétrique pour déterminer la faisabilité de la RCMI lombo-pelvienne chez 10 patientes en comparant des plans de traitement en technique conventionnelle à 2- et 4 faisceaux versus des plans de traitement avec modulation d'intensité à 4-, 7- et 9-faisceaux. En RCMI, le volume d'intestin grêle recevant la dose prescrite de 45 Gy était de 11, 15 et 13.6% en utilisant respectivement 4-, 7- et 9 faisceaux contre 36 et 34% en technique conventionnelle 2- et 4 faisceaux. Les doses au rectum et à la vessie étaient également significativement réduites (32). Poorvu *et al.* ont publié les résultats en termes de toxicité de la RCMI lombo-pelvienne chez 46 patientes atteintes de cancers utérins (col ou endomètre) traitées à la dose médiane de 54 Gy (41.4-65) sur l'aire ganglionnaire para-aortique. Seules 6.5% des patientes ont présenté une toxicité gastro-intestinales de grade 3-4, aiguë comme tardive. Ils concluaient que le traitement des ganglions para-aortiques en RCMI était associé à un taux plus faible de toxicité gastro-intestinale et n'était pas associé à une toxicité duodénale spécifique, même en cas d'utilisation d'une chimiothérapie concomitante (30). Ces dernières années, plusieurs équipes ont rapportés dans des études

rétrospectives leur expérience de la RCMI lombo-pelvienne dans les CCLA (Tableau X). Vargo *et al.* ont rapportés dans ce qui est à ce jour la plus importante cohorte avec 61 patientes, des taux faibles de séquelles tardives sévères avec 4% de toxicité de grade 3-4 gastro-intestinale et aucune toxicité de grade 3-4 génito-urinaire. Les toxicités aiguës n'ont pas été rapportées (36). Plus récemment, Jouglar *et al.* ont publié les résultats de 4 centres français, retrouvant un taux de toxicité aiguë sévère de 29%, la plupart impliquant les sphères gastro-intestinale (16%) et génito-urinaire (11%). Les toxicités tardives sévères étaient faibles avec une incidence actuarielle de 7.3% à 18 mois (48). Dans notre étude, la toxicité observée était comparable puisque 1/34 patientes (3%) a présenté des diarrhées de grade 3, 2/34 (6%) des nausées de grade 3, pour un total de 9% de toxicité aiguë gastro-intestinale. De même, la toxicité aiguë urinaire était faible avec une seule incontinence urinaire de grade 3 (3%). Aucune toxicité non-hématologique de grade 4 n'est survenue. Concernant les effets indésirables tardifs, nos résultats sont similairement faibles avec une seule patiente (3%) qui présentait une toxicité digestive de grade 3 à type de fistule recto-caecale et une seule patiente (3%) qui présentait une cystite radique avec hématurie de grade 3.

- **Toxicité hématologique :**

La toxicité hématologique reste actuellement l'effet indésirable aigu le plus fréquent de la radiochimiothérapie, avec parfois la survenue de cytopénies engageant le pronostic vital. En plus de l'hématotoxicité propre de la chimiothérapie par sels de platine, l'irradiation pelvienne ou lombo-pelvienne altère l'hématopoïèse du fait de la sensibilité de la moelle osseuse aux radiations ionisantes. Or, les os du bassin et les vertèbres sont parmi les plus riches en moelle rouge et constituent les



principaux sites de production des cellules sanguines chez l'adulte. Dans les principales études ayant traité les patientes en radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, on pouvait observer jusqu'à 62% de toxicité hématologique aiguë sévère (49). Dans notre étude, aucune contrainte de dose spécifique n'a été utilisée pour épargner la moelle osseuse, mais il est actuellement bien décrit que le recours à la RCMI est à l'origine d'une diminution de dose à la moelle osseuse et réduit par conséquent l'hématotoxicité (50,51). Il est difficile de comparer l'hématotoxicité car elle n'est pas rapportée de manière homogène entre les différentes équipes. En effet, la thrombopénie n'est pas toujours rapportée alors que son impact sur la prise en charge thérapeutique est importante (risque de saignement, contre-indication à certains gestes invasifs telle que la curiethérapie) tandis que la leucopénie est souvent décrite alors qu'il n'y a pas de prise en charge thérapeutique spécifique et consensuelle contrairement à la neutropénie qui fait l'objet de recommandations thérapeutiques bien établies. Dans notre étude, 5/32 patientes (16%) ont présenté une anémie de grade 3 sans survenue de grade 4, 3/32 (9%) une thrombopénie de grade 3 sans survenue de grade 4, et 8/32 (25%) une neutropénie de grade 3-4. Au total, 16/32 patientes (50%) ont présenté une toxicité hématologique sévère. En comparaison, Jouglar *et al.* ont rapporté 26% d'anémie de grade 3 sans survenue de grade 4, 3% de thrombopénie de grade 3 sans survenue de grade 4 et aucune leucopénie de grade 3-4, soit un total de 34% de toxicité hématologique sévère. Malgré le recours à la RCMI, certaines équipes ont observés des taux plus élevés, tel que Jensen *et al.* qui rapportait un taux de 57% sans décrire la toxicité plaquettaire. Il convient donc d'être prudent sur la comparaison de l'hématotoxicité globale entre les études, qui n'est pas décrite de façon homogène. Il est préférable de comparer la toxicité par lignée sanguine.

Les tableaux 13 et 14 comparent les données de toxicité de la RCLP dans les principales études en technique conventionnelle pour le premier (46,47,49,52,53) et avec modulation d'intensité pour le second (54,55,36,48).

**Tableau 13** – Etudes traitant de la RCLP en technique conventionnelle dans le cancer du col localement avancé : comparaison des toxicités

RT conventionnelle	N total	N PAN+	PAN +		PAN -		suivi médian (mois)	Toxicité aiguë G3-4	Toxicité tardive G3-4
			après curage PA (%)	ganglions PA « en place » (%)	prophylaxie sur aire PA (%)				
<b>Varia et al. (46)</b>	95	86	72 (76)	<b>14 (15)</b>	9 (9)	34	GI: 19% GU: 15% H: 15%	14% à 4 ans (actuariel)	
<b>Small et al. (49)</b>	26	26	15 (58)	<b>11 (42)</b>	0	17	GI: 9 (35%) GU: 1 (4%) H: 16 (62%)	GI: 7 (27%) GU: 1 (4%) H: 1 (4%)	
<b>Grigsby et al. * (47)</b>	30	30	NR	<b>NR</b>	0	57	G4 non hématologique : 50% H: 16 (53%)	34% cumulative à 3 ans (17% G4)	
<b>Kim et al. (52)</b>	33	33	10 (30)	<b>23 (70)</b>	0	39	GI: 3 (9%) GU: 1 (3%) H: 23 (69%) dont 1 (3%) grade 5	GI: 4 (12%) GU: 3 (9%)	
<b>Rajasooriyar et al. (53)</b>	39	39	0	<b>39 (100)</b>	0	19	GI: 7 (18%) GU: 0 H: 11 (28%)	GI: 0 GU: 2 (5%)	

\* irradiation bifractionnée ;  
PAN : Para-aortic nodes ; NR : non renseigné

**Tableau 14** – Etudes traitant de la RCLP avec modulation d'intensité dans le cancer du col localement avancé : comparaison des toxicités

RCMI	N total	N PAN +	PAN +		PAN -	suivi médian (mois)	Toxicité aiguë G3-4	Toxicité tardive G3-4
			après curage PA (%)	ganglions PA « en place » (%)	prophylaxie sur aire PA (%)			
<b>Vargo et al. (36)</b>	61	<b>20</b>	0	<b>20 (33)</b>	41 (67)	29	NR	GI : 4% GU: 0% H: 0%
<b>Jensen et al. (55)</b>	21	<b>14</b>	NR	<b>NR</b>	NR	22	GI: 4 (19%) GU: 2 (10%) H: 16 (76%)	GI: 0 GU: 2 (10%)
<b>Beriwal et al (54)</b>	36	<b>10</b>	NR	<b>10 (28)</b>	NR	18	GI: 1 (3%) GU: 1 (3%) H: 10 (28%)	10% à 2 ans (actuariel)
<b>Jouglar et al. (48)</b>	38	<b>31</b>	14 (37)	<b>17 (45)</b>	7 (18)	15	GI: 6 (16%) GU: 4 (11%) H: 12 (32%)	7.3% à 18 mois (actuariel)
<b>Notre étude</b>	34	<b>34</b>	0	<b>34 (100)</b>	0	34	GI: 3 (9%) U: 1 (3%) H: 16/32 (50%)	GI: 1 (3%) U : 1 (3%)

GI : gastro-intestinal (inclus : nausées et troubles du transit); GU : génito-urinaire ; U : urinaire ; H : hématologique (inclus anémie +/- thrombopénie +/- leucopénie ou neutropénie)

## **1.2. CONTROLE LOCO-REGIONAL**

Dans notre étude, près d'un tiers des patientes ont récidivé dans les champs de traitement par RCLP (récidive dite « in-field ») et le taux de survie sans récidive loco-régionale était de 70% à 2 ans et 54% à 3 ans. Comparativement, dans la littérature on retrouve des taux de récidive in-field autour de 30-40% et de survie sans récidive loco-régionale de 50 à 80% à 2 ans. Les équipes américaines de Beriwal (54) et de Jensen (55) rapportent des taux de récidive in-field plus faibles de 6% et 19% respectivement mais il convient de souligner que dans ces deux études de faibles effectifs, les patientes avaient une maladie moins avancée puisque une atteinte ganglionnaire lombo-aortique était présente chez seulement 10 et 14 patientes respectivement.

## **1.3. CONTROLE GANGLIONNAIRE : INTERET DU BOOST ?**

Historiquement, les techniques d'irradiation conventionnelle de l'aire ganglionnaire lombo-aortique via deux champs antéro-postérieurs opposés exposaient inutilement un large volume d'intestin grêle aux radiations ionisantes. Pour respecter les contraintes de doses à l'intestin grêle il était difficile d'escalader la dose au delà de 50-55 Gy, niveaux de dose requis pour éradiquer la maladie ganglionnaire macroscopique. La meilleure conformation obtenue par les techniques de RCMI a permis cette escalade de dose à proximité des tissus sains environnants. Des études dosimétriques ont montré qu'il était possible d'augmenter la dose à 60 Gy sur les ganglions lombo-aortiques en utilisant la RCMI, avec recours au boost intégré concomitant délivrant une plus forte dose par fraction sur les ganglions envahis (32,34). En plus de l'avantage radiobiologique de l'augmentation de dose par fraction, cette technique du boost intégré permet de ne pas allonger le temps de

traitement, dont l'impact pronostique est bien connu (cf. INTRODUCTION - 7. Rôle de l'étalement). De nombreuses équipes à travers le monde ont recours au boost intégré concomitant en routine, et plusieurs études rétrospectives ont décrits un bon profil de tolérance de cette technique (36–39). Concernant l'escalade de dose à l'étage lombo-aortique, il convient de différencier les toxicités digestives « hautes » et « basses », c'est à dire intestinales ou recto-sigmoïdiennes. Aucune patiente dans notre étude n'a présenté de toxicité sévère intestinale malgré le recours au boost ganglionnaire lombo-aortique chez 24 d'entre elles (71%). Ces données appuient les résultats des études dosimétriques préalablement publiées concluant à la possibilité d'escalade de dose à l'étage lombo-aortique en RCMI avec une bonne tolérance aigue et tardive (30,56). Néanmoins, aucune étude n'a randomisé l'escalade de dose sur les ganglions macroscopiquement envahis versus une dose prophylactique standard de 45-50,4 Gy, et la dose à délivrer sur ces ganglions n'est pas consensuelle à ce jour.

Dans la grande majorité des séries publiées sur la RCLP, le mode de rechute principal était métastatique tandis que la maladie ganglionnaire était souvent contrôlée. Dans l'étude de Vargo *et al.* (36), parmi les 20 patientes qui présentaient une atteinte ganglionnaire lombo-aortique, seules 2 ont récidivé à ce niveau, soit 10% des patientes. De la même façon, Jouglar *et al.* (48) rapportent 5 récidives ganglionnaires lombo-aortiques parmi les 31 patientes avec atteinte ganglionnaire à ce niveau, soit 16% des patientes. Ces résultats sont comparables aux nôtres où seules 5/34 patientes (15%) ont récidivé au niveau ganglionnaire lombo-aortique. Il est intéressant de noter que nous n'avons observé aucune rechute lombo-aortique isolée. Toutes les patientes ayant récidivé à l'étage lombo-aortique présentaient une évolution métastatique synchrone. Ces données suggèrent que des doses de 55-60

Gy délivrées aux ganglions envahis sont suffisantes pour parvenir au contrôle local mais qu'un sous-groupe de patientes avec atteinte ganglionnaire lombo-aortique ont une maladie métastatique occulte. Ce sous-groupe bénéficierait potentiellement d'un traitement systémique adjuvant mais aucun modèle prédictif d'évolution métastatique n'est disponible actuellement pour distinguer ces patientes.

#### 1.4. SURVIES

Dans notre étude la survie sans récurrence (SSR) était de 37% à 3 ans et la survie globale (SG) était de 67% à 3 ans. Il y a près de 20 ans, le GOG 125 rapportait avec un recul de 3 ans une SSR comparable de 34% mais une survie nettement inférieure de 39%. Ces résultats reflètent les progrès réalisés en cancérologie, tant dans le domaine de la radiothérapie que de la chimiothérapie et des soins de support. Si les techniques d'irradiation conventionnelle, par l'homogénéité de la dose délivrée dans le volume traité offraient des taux équivalents de contrôle thérapeutique, les toxicités tardives étaient plus lourdes. Parallèlement, les avancées en termes de prise en charge de la maladie métastatique, comprenant le recours aux anti-angiogéniques tels que le Bevacizumab, les possibilités de ré-irradiation stéréotaxique sur la maladie oligo-métastatique et les progrès en matière de soins de supports peuvent expliquer cette différence de survie des patientes. Dans les séries plus récentes, on retrouve une survie globale de l'ordre de 60-64% à 18 mois (54,55) et de 61 à 69% à 3 ans dans l'étude de Vargo *et al.* selon qu'on considère uniquement les patientes avec maladie ganglionnaire para-aortique « en place » ou la cohorte entière (36). Les tableaux 15 et 16 comparent les résultats en termes de contrôle loco-régional et de survies des principales études sur la RCLP dans les CCLA traitées en radiothérapie conventionnelle (46,47,49,52,53) et en RCMI .

**Tableau 15** - Etudes traitant de la RCLP en technique conventionnelle dans le cancer du col utérin localement avancé : comparaison des résultats en termes de contrôle loco-régional et survies

RT 2D - 3D	N total	N PAN +	PAN+		PAN -	Dose PAN Prophylactique / Boost (Gy)	Suivi médian (mois)	Récidive in-field (%)	Contrôle loco- regional	SSR	SG
			après curage PA (%)	ganglions PA « en place » (%)	prophylaxie sur aire PA (%)						
<b>Varia et al. (46)</b>	95	<b>86</b>	72 (76)	<b>14 (15)</b>	9 (9)	45	34	27 (31)	NR	34% à 3 ans	39% à 3 ans
<b>Small et al. (49)</b>	26	<b>26</b>	15 (58)	<b>11 (42)</b>	0	45 / 54-59.6	17	12 (46)	NR	46% à 18 mois	60% à 18 mois
<b>Grigsby et al. *(47)</b>	30	<b>30</b>	NR	<b>NR</b>	0	45 / 54-58	57	NR	50% à 2 et 3 ans	NR	46% à 2 ans 29% à 4 ans
<b>Kim et al. (52)</b>	33	<b>33</b>	10 (30)	<b>23 (70)</b>	0	45 / 59.4	39	10 (30)	NR	42% à 5 ans	47% à 5 ans
<b>Rajasooriyar et al. (53)</b>	39	<b>39</b>	0	<b>39 (100)</b>	0	45 / 54	19	23 (59)	NR	19% à 5 ans	26% à 5 ans

\* irradiation bifractionnée

NR : non rapporté ; PAN : para-aortic nodes ; PA : para-aortique ; SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale



**Tableau 16** - Etudes traitant de la RCLP avec modulation d'intensité dans le cancer du col utérin localement avancé : comparaison des résultats en termes de contrôle loco-régional et survies

RCMI	N total	N PAN +	PAN +		PAN -	Dose PA Prophylactique / Boost intégré (Gy)	suivi médian (mois)	Récidive in-field (%)	Contrôle loco-régional	SSR	SG
			après curage PA (%)	ganglions PA « en place » (%)	prophylaxie sur aire PA (%)						
<b>Vargo et al. (36)</b>	61	20	0	20 (33)	41 (67)	45 / 55	29	NR	NR	57% à 3 ans (n=61)	69% à 3 ans (n=61)
									NR	39% à 3 ans (n=20)	61% à 3 ans (n = 20)
<b>Jensen et al.</b>	21	14	NR	NR	NR	45-50.4 / 54-59.4	22	4 (19)	9.5% de récurrence cumulée à 18 mois	43% à 18 mois	60% à 18 mois
<b>Beriwal et al (54)</b>	36	10	NR	10 (28)	NR	45 / 55-60	18	2 (6)	80% à 2 ans	51% à 2 ans	65% à 2 ans
<b>Jouglar et al.</b>	38	31	14 (37)	17 (45)	7 (18)	45 / 55	15	13 (34)	60% à 18 mois	43% à 18 mois	64% à 18 mois
<b>Notre étude</b>	34	34	0	34 (100)	0	50.4 / 59.92	34	11 (32)	54% à 3 ans	37% à 3 ans	67% à 3 ans

NR : non rapporté ; PAN : para-aortic nodes ; PA : para-aortique ; SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale

## 2. APPORTS DE L'ETUDE

A notre connaissance, il s'agit de la plus large cohorte de patientes traitées par RCLP avec modulation d'intensité pour un CCLA avec maladie ganglionnaire para-aortique « en place ». En effet, la plupart des études portant sur la RCLP ont des effectifs hétérogènes, mélangeant les patientes avec envahissement ganglionnaire pelvien mais sans atteinte ganglionnaire lombo-aortique (irradiation prophylactique), avec celles présentant un envahissement ganglionnaire lombo-aortique macroscopique à l'imagerie et/ou prouvé histologiquement après lymphadénectomie. Dès lors, il est difficile de rapporter précisément les résultats de la RCLP dans les CCLA. La force de notre étude réside en son homogénéité : toutes les patientes ont bénéficié d'un bilan d'extension initial par TEP avec pour chacune une atteinte ganglionnaire para-aortique macroscopique, et toutes ont été traitées par RCLP en tomothérapie hélicoïdale avec maladie ganglionnaire para-aortique « en place », sans lymphadénectomie préalable. Les données de notre étude confirment les bons résultats de la RCLP avec modulation d'intensité en termes de contrôle loco-régional et de toxicité notamment lorsque l'on escalade la dose sur les ganglions envahis.

Enfin, le choix de la Tomothérapie hélicoïdale pour réaliser la modulation d'intensité est justifié par la capacité de cette technique à traiter des champs étendus et de s'affranchir du problème de jonction des champs rencontrés avec d'autres machines de RCMI. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que la Tomothérapie hélicoïdale permet d'obtenir une meilleure conformité et homogénéité ainsi qu'une meilleure épargne des organes à risque, et plus particulièrement au niveau de l'intestin grêle (57,39).

### **3. LIMITES DE L'ETUDE**

Les limites de notre étude reposent principalement sur les biais inhérents à son design rétrospectif. La puissance statistique de notre étude est aussi limitée par son faible effectif. Par ailleurs, il aurait été intéressant d'appuyer nos bons résultats en termes de toxicité digestive avec les données dosimétriques de contraintes à l'intestin grêle, au rectum et au sigmoïde. Ces données seront intégrées dans le projet de publication des résultats de ce travail.

D'autre part, les données de l'imagerie métabolique sont difficilement exploitables dans ce type d'étude en raison de l'absence d'un protocole d'acquisition standardisé et centralisé mais aussi par l'absence de valeur de fixation normalisée (SUV) seuil pour définir la nature pathologique d'un ganglion. En effet, le résultat de la TEP est dépendant à la fois du type de machine (marque et modèle, machine TEP, machine hybride TEP-TDM) et du médecin nucléariste l'interprétant. Dans notre étude, plusieurs TEP initiales ont été réalisées dans des centres extérieurs au notre, tandis que la grande majorité des TEP de réévaluation post-thérapeutiques ont eu lieu au centre Oscar Lambret.

### **4. PERSPECTIVES**

#### **4.1. CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE**

Les résultats des études publiées sur la RCLP dans le CCLA montrent que le site de rechute principal est métastatique. Or, la récurrence métastatique est la principale cause de décès chez ces patientes. De là, on peut émettre l'hypothèse que le recours à une chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie diminuerait le risque de survenue de métastases et augmenterait ainsi la survie. Duenas-

Gonzales *et al.* ont montré un bénéfice en associant une chimiothérapie par Gemcitabine à la radiochimiothérapie-curiethérapie avec Cisplatine hebdomadaire, suivi de deux cycles de Cisplatine-Gemcitabine en adjuvant (58). Cette étude randomisée de phase III a montré un bénéfice statistiquement significatif de 9% en survie sans progression à 3 ans (de 65 à 74%) ainsi qu'un bénéfice en survie globale en comparaison aux patientes traitées par radiochimiothérapie-curiethérapie avec Cisplatine hebdomadaire seul, sans chimiothérapie adjuvante. En contrepartie, le taux de toxicité sévère était lui aussi significativement augmenté (86 versus 46%), avec survenue de deux décès toxiques. Dans cette étude, il n'apparaît pas clairement que le bénéfice en termes de survie soit dû au doublet de chimiothérapie associant Cisplatine et Gemcitabine en concomitance avec l'irradiation, à la chimiothérapie adjuvante, ou au deux. Par ailleurs, le taux élevé de patientes ayant terminé le traitement porte à controverse au vue des résultats d'une précédente étude de phase I menée par le GOG, qui a dû être interrompue à cause d'un taux important de toxicité de grade 3-4 avec le même schéma thérapeutique (59). Compte-tenu de la contribution incertaine de la chimiothérapie adjuvante sur l'amélioration de la survie dans l'étude de Duenas-Gonzales *et al.* et du risque réel de sur-toxicité rapporté, aucune société savante ne recommande aujourd'hui la chimiothérapie adjuvante après radiochimiothérapie en dehors d'essais thérapeutiques. Un essai international randomisé de phase III mené par l'ANZGOG (Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group) est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante associant Carboplatine et Paclitaxel après radiochimiothérapie à base de Cisplatine hebdomadaire. Ce doublet de chimiothérapie a été choisi pour son efficacité reconnue en situation métastatique dans le cancer du col utérin et pour son bon profil de tolérance (60–62).

Nous avons décrit précédemment le caractère très péjoratif de l'envahissement ganglionnaire lombo-aortique dans les CCLA. En effet, ces patientes présentent un taux élevé de récurrence, principalement métastatique. Compte tenu de ces données, il est probable que l'amélioration du pronostic de ces patientes passe par l'adjonction de thérapies systémiques, administrées de façon concomitante ou séquentielle par rapport à la radiothérapie. Cependant, il n'y a actuellement aucune donnée scientifique permettant d'appuyer cette pratique en dehors d'essais cliniques.

#### **4.2. PLACE DE LA TEP-FDG DANS L'ÉVALUATION DE LA RÉPONSE**

##### **TUMORALE**

Au cours de la dernière décennie, la TEP-FDG est devenue un outil d'imagerie incontournable dans le bilan de nombreux types de cancers. Basé sur le principe d'hypermétabolisme du glucose par les cellules néoplasiques, l'information fonctionnelle qu'elle apporte constitue une avancée importante en cancérologie. Secondairement, le développement de machines hybrides TEP-TDM a permis de coupler l'information fonctionnelle à l'information anatomique en un seul examen. Le rôle de la TEP dans le bilan d'extension des cancers du col utérin a été largement étudié. Les informations pronostiques apportées par la TEP au diagnostic, telles que la présence de métastases à distance, d'adénopathies lombo-pelviennes ou distantes influencent la prise en charge thérapeutique (63). De plus, Kidd *et al.* ont mis en évidence que la  $SUV_{max}$  de la tumeur cervicale primitive au diagnostic était un biomarqueur prédictif de la réponse tumorale et du pronostic dans le cancer du col utérin (64). La survie globale à 5 ans était de 95% en cas de  $SUV_{max} \leq 5.2$ , 70% en cas de  $SUV_{max} > 5,2$  et chutait à 44% en cas de  $SUV_{max} > 13.3$  ( $p < 0.001$ ).

D'autres applications de la TEP dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus sont toujours en cours d'évaluation et ne font pas l'objet de recommandations à l'heure actuelle :

- Planification dosimétrique sur les données de la TEP en radiothérapie (65–68) et curiethérapie (69,70),
- Evaluation de la réponse métabolique en cours de radiochimiothérapie pour apprécier son efficacité et guider la suite de la prise en charge thérapeutique,
- Evaluation de la réponse métabolique post-thérapeutique pour apprécier la réponse tumorale et proposer précocement un traitement de rattrapage en cas de réponse incomplète.

▪ **Evaluation de la réponse métabolique en cours de radiochimiothérapie**

Schwarz *et al.* ont été les premiers à décrire les changements précoces du métabolisme du glucose au sein de la tumeur primitive (évalué par la  $SUV_{max}$ ) en cours de radiothérapie dans le cancer du col utérin (71). Dans le sous-groupe de patientes en réponse métabolique complète en cours de traitement, la durée médiane pour obtenir cette réponse était de 29,5 jours. Cette étude de faible effectif portant sur 36 patientes n'a pas permis de montrer une différence de survie significative en fonction de la réponse métabolique. Yoon *et al.* se sont intéressés à la réponse métabolique précoce tumorale et ganglionnaire pelvienne pour prédire la survie des patientes (72). Les résultats de cette étude rétrospective montraient une corrélation significative entre la survie et la réponse métabolique complète sur les ganglions pelviens sur la TEP réalisée à la fin de la radiochimiothérapie. A 3 ans, la survie globale, la survie sans maladie et la survie sans métastase passaient respectivement de 83% à 73%, de 71 à 18% et de 79% à 18% en cas de réponse

complète sur les ganglions pelviens versus l'absence de réponse complète. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre la réponse complète tumorale et la survie. Cependant, il convient de noter que cette étude présente quelques limites tels que son design rétrospectif, l'hétérogénéité dans la dose délivrée à partir de laquelle la TEP a été réalisée et la variabilité de l'irradiation délivrée avec réalisation d'escalade de dose séquentielle en fonction de la réponse métabolique ganglionnaire.

Un des avantages théoriques de l'évaluation de la réponse thérapeutique par TEP-FDG en cours de traitement est la possibilité de montrer des changements métaboliques de la masse tumorale avant que n'apparaissent les changements morphologiques et ainsi d'adapter la suite du traitement au cas par cas. En radiothérapie, les applications possibles passent par l'adaptation des volumes de traitement et des doses délivrées en fonction de la réponse obtenue à un temps donné.

- **Evaluation de la réponse métabolique post-thérapeutique à 3 mois**

Elle a pour objectif d'apprécier la réponse tumorale et proposer précocement un traitement de rattrapage en cas de réponse incomplète. Historiquement, la récurrence locorégionale était détectée par la présence d'une masse tumorale à l'examen gynécologique. L'exentération pelvienne totale, bien que potentiellement curative, était associée à une certaine morbidité et à une survie à long terme limitée de l'ordre de 16% (73). Les récurrences à distance étaient sous-diagnostiquées jusqu'à ce que les patientes deviennent symptomatiques de leur évolution métastatique et les chances de pouvoir proposer un traitement de rattrapage étaient maigres. Depuis, il a été prouvé que la détection précoce d'une récurrence était associée à une meilleure

survie (74). La TEP-FDG est un examen performant pour détecter précocement une récurrence dans les cancers du col utérin avec une sensibilité de 85.7%, une spécificité de 86.7%, une valeur prédictive positive de 85.7% et une valeur prédictive négative de 86.7% (75). Le moment optimal pour réaliser la TEP-FDG afin d'évaluer la réponse métabolique serait à 3 mois de la fin de la radiochimiothérapie (76). En 2007, Schwarz *et al.* ont publié les résultats d'une étude prospective incluant 92 patientes montrant qu'une progression métabolique ou une réponse métabolique incomplète à la TEP-FDG réalisée à 3 mois post-thérapeutique avait une valeur prédictive plus forte sur le pronostic des patientes que les caractéristiques tumorales initiales incluant la stade FIGO, le statut ganglionnaire, l'étalement de la radiothérapie ou le nombre de cycles de chimiothérapie. La survie spécifique à 3 ans était de 100% en cas de réponse métabolique complète, de 51% en cas de réponse partielle et de 17% en cas de progression métabolique à distance. Dans une autre étude publiée par la même équipe, la réponse métabolique partielle au niveau de la tumeur primitive ou des ganglions envahis était plutôt associée à une récurrence locorégionale isolée (77).

Dans notre étude, près de la moitié des patientes (16/34) ont eu une TEP-FDG de réévaluation post-thérapeutique entre 2 et 4 mois. Cinquante six pourcents des patientes étaient en réponse métabolique complète (RMC) et 44% présentaient une réponse métabolique partielle (RMP) ou une progression métabolique (PM). Conformément aux données de la littérature, nous avons observé moins de rechutes chez les patientes en RMC (44%) que chez les patientes non-RMC (86%). Toutefois, la différence n'était pas significative, certainement liée au faible effectif étudié induisant un manque de puissance statistique.



Au total, la TEP-FDG est un examen incontournable du bilan diagnostique par les informations pronostiques qu'elle apporte, avec un impact réel sur la décision thérapeutique initiale. Son rôle dans l'évaluation de la réponse tumorale en cours de radiochimiothérapie et au décours immédiat de celle-ci pour prédire le devenir des patientes en termes de survie ou de mode de rechute apparaît intéressant pour adapter la prise en charge thérapeutique.

#### **4.3. POLYNUCLEOSE NEUTROPHILE : UN NOUVEAU BIOMARQUEUR POUR PREDIRE LA RECHUTE LOCO-REGIONALE ?**

La leucocytose, et plus particulièrement la polynucléose neutrophile, est un syndrome paranéoplasique que l'on rencontre dans plusieurs types de tumeurs malignes. La leucocytose est due à une régulation positive de l'expression de facteurs de croissance hématologiques tel que le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) par les tumeurs. L'expression d'un dérivé tumoral de G-CSF dans certains cancers du col de l'utérus est associée à une augmentation des cellules myéloïdes suppressives circulantes dont le rôle dans l'angiogénèse tumorale, le processus métastatique et l'immunosuppression est connu.

Il a été montré que la leucocytose, définie par un nombre de globules blancs supérieur à  $10\,000/\text{mm}^3$ , était associée à une moins bonne survie globale chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus primo-traités ou en situation de récurrence (78,79). Plus récemment, Escande *et al.* ont étudié la valeur pronostique de la polynucléose neutrophile chez 113 patientes issues d'une cohorte prospective, traitées par radiochimiothérapie-curiothérapie pour un cancer du col utérin (80). Un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à  $7500/\text{mm}^3$  était un facteur

pronostique significatif de la survie sans récurrence locale, avec un hazard ratio (HR) de 3,1. La leucocytose et la polynucléose neutrophile n'étaient pas des facteurs significativement associés à la survenue de récurrences métastatiques mais apparaissaient tout deux comme des facteurs pronostiques péjoratifs de récurrence « in-field ».

Notre étude corrobore ces résultats puisque un taux de PNN  $>7500/\text{mm}^3$  avant traitement apparaissait comme un facteur de risque de récurrence loco-régionale (HR=3.74,  $p =0.038$ ) mais non prédictif de la survie globale, de la survie sans récurrence ou de la survie sans métastase.



# CONCLUSION

---

Dans les cancers du col de l'utérus localement avancés avec atteinte ganglionnaire lombo-aortique, la RCMI améliore la tolérance aiguë et tardive en comparaison aux techniques de radiothérapie conventionnelle, tout en conservant un taux de contrôle loco-régional similaire. Dans notre étude, la tomothérapie lombo-pelvienne avec chimiothérapie concomitante et escalade de dose sur les ganglions hypermétaboliques à la TEP-FDG était bien tolérée, avec de faibles taux de toxicités tardives gastro-intestinale et urologique.

Le pronostic de ces patientes reste sombre avec un taux d'évolution métastatique élevé. Néanmoins, nous avons observé peu de rechutes ganglionnaires para-aortiques, suggérant que l'escalade de dose à 59.92 Gy est efficace pour obtenir le contrôle de la maladie ganglionnaire. Les patientes ayant récidivé au niveau lombo-aortique présentaient une évolution métastatique synchrone. Chez ces patientes, il semble que l'enjeu n'est pas à l'escalade de dose en radiothérapie mais à l'association d'autres thérapies systémiques en concomitance ou administrées de façon séquentielle à la radiothérapie.



# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer [Internet] Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>
2. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus : actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé - Juin 2013 Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_col\\_uterus\\_2013-30-08\\_\\_vf\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf)
3. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* avr 1999;73(1):106-10.
4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* juin 2010;17(6):1471-4.
5. Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2002;52(1):33-48.
6. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* févr 2012;11(1):47-52.
7. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer.* 15 mai 2000;88(10):2267-74.
8. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2010;28(12):2108-13.
9. Togashi K, Morikawa K, Kataoka ML, Konishi J. Cervical cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI.* avr 1998;8(2):391-7.
10. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2007;188(6):1577-87.
11. Nicolet V, Carignan L, Bourdon F, Prosmann O. MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* déc 2000;20(6):1539-49.

12. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* oct 2003;91(1):59-66.
13. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol.* mars 1998;91(3):360-3.
14. Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou TH, Lambaudie E, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol.* nov 2003;91(2):326-31.
15. Piver MS, Barlow JJ. Para-aortic lymphadenectomy, aortic node biopsy, and aortic lymphangiography in staging patients with advanced cervical cancer. *Cancer.* août 1973;32(2):367-70.
16. Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol.* juill 1995;86(1):43-50.
17. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard T-L, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 25 mars 2008;178(7):855-62.
18. Choi HJ, Roh JW, Seo S-S, Lee S, Kim J-Y, Kim S-K, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer.* 15 févr 2006;106(4):914-22.
19. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* juill 2007;106(1):29-34.
20. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Pham CT, Zafrani Y, Duvillard P, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15):2558-61.
21. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol.* mai 2012;13(5):e212-220.
22. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 23 août 1997;350(9077):535-40.

23. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. avr 2000;18(8):1606-13.
24. Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. juill 2004;94(1):61-6.
25. Yamashita H, Okuma K, Kawana K, Nakagawa S, Oda K, Yano T, et al. Comparison between conventional surgery plus postoperative adjuvant radiotherapy and concurrent chemoradiation for FIGO stage IIB cervical carcinoma: a retrospective study. *Am J Clin Oncol*. déc 2010;33(6):583-6.
26. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 janv 2010;(1):CD008285.
27. Kim YS, Shin SS, Nam J-H, Kim Y-T, Kim Y-M, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. janv 2008;108(1):195-200.
28. Lindegaard JC, Tanderup K. Counterpoint: Time to retire the parametrial boost. Brachytherapy. avr 2012;11(2):80-83; discussion 84.
29. Jhingran A, Winter K, Portelance L, Miller B, Salehpour M, Gaur R, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2012;84(1):e23-28.
30. Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2013;85(5):1262-8.
31. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2013;87(3):542-8.
32. Portelance L, Chao KSC, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 1 sept 2001;51(1):261-6.



33. Du X, Sheng X, Jiang T, Yu H, Yan Y, Gao R, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus para-aortic field radiotherapy to treat para-aortic lymph node metastasis in cervical cancer: prospective study. *Croat Med J*. juin 2010;51(3):229-36.
34. Ahmed RS, Kim RY, Duan J, Meleth S, De Los Santos JF, Fiveash JB. IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2004;60(2):505-12.
35. Marnitz S, Köhler C, Burova E, Wlodarczyk W, Jahn U, Grün A, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2012;82(2):e137-143.
36. Vargo JA, Kim H, Choi S, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley JL, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2014;90(5):1091-8.
37. Boyle J, Craciunescu O, Steffey B, Cai J, Chino J. Methods, safety, and early clinical outcomes of dose escalation using simultaneous integrated and sequential boosts in patients with locally advanced gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. nov 2014;135(2):239-43.
38. Cihoric N, Tsikkinis A, Tapia C, Aebbersold DM, Zlobec I, Lössl K. Dose escalated intensity modulated radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Radiat Oncol* [Internet]. déc 2015 [cité 4 janv 2017];10(1). Disponible sur: <http://www.ro-journal.com/content/10/1/240>
39. Marnitz S, Köhler C, Burova E, Wlodarczyk W, Jahn U, Grün A, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost after laparoscopic staging in patients with cervical cancer: analysis of feasibility and early toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2012;82(2):e137-143.
40. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2011;79(2):348-55.
41. Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juin 2008;71(2):428-34.
42. Barillot I, Ruffier Loubière A. Recommandations pour la délinéation des aires ganglionnaires dans les cancers gynécologiques. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2013;17(5-6):571-4.

43. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 1993;27(5):1051-6.
44. Mazon R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 2015;114(2):257-63.
45. Guide ALD 30 HAS : Cancer invasif du col utérin - Janvier 2010. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald\\_30\\_gm\\_col\\_uterin\\_web\\_2010-02-12\\_09-57-34\\_599.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf)
46. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 1998;42(5):1015-23.
47. Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P. Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2001;51(4):982-7.
48. Jouglar E, Thomas L, de la Rochefordière A, Noël G, Le Blanc-Onfroy M, Delpon G, et al. Toxicity and early clinical outcomes in cervical cancer following extended field helical tomotherapy to para-aortic lymph nodes. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. déc 2016;20(8):794-800.
49. Small W, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2007;68(4):1081-7.
50. Mell LK, Tiryaki H, Ahn K-H, Mundt AJ, Roeske JC, Aydogan B. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2008;71(5):1504-10.
51. Rose BS, Aydogan B, Liang Y, Yeginer M, Hasselle MD, Dandekar V, et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2011;79(3):800-7.
52. Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee S-W, Shin SS, Nam J-H, et al. High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2009;74(5):1522-8.

53. Rajasooriyar C, Van Dyk S, Bernshaw D, Kondalsamy-Chennakesavan S, Barkati M, Narayan K. Patterns of failure and treatment-related toxicity in advanced cervical cancer patients treated using extended field radiotherapy with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2011;80(2):422-8.
54. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, Selvaraj RN, Kim H, Lalonde R, et al. Early Clinical Outcome With Concurrent Chemotherapy and Extended-Field, Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol.* mai 2007;68(1):166-71.
55. Jensen LG, Hasselle MD, Rose BS, Nath SK, Hasan Y, Scanderbeg DJ, et al. Outcomes for patients with cervical cancer treated with extended-field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2013;23(1):119-25.
56. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2001;51(1):261-6.
57. Lian J, Mackenzie M, Joseph K, Pervez N, Dundas G, Urtasun R, et al. Assessment of extended-field radiotherapy for stage IIIC endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):935-43.
58. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2011;29(13):1678-85.
59. Rose PG, Degeest K, McMeekin S, Fusco N. A phase I study of gemcitabine followed by cisplatin concurrent with whole pelvic radiation therapy in locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* nov 2007;107(2):274-9.
60. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 oct 2009;27(28):4649-55.
61. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* mai 2007;105(2):299-303.
62. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol.* juill 2005;98(1):54-8.

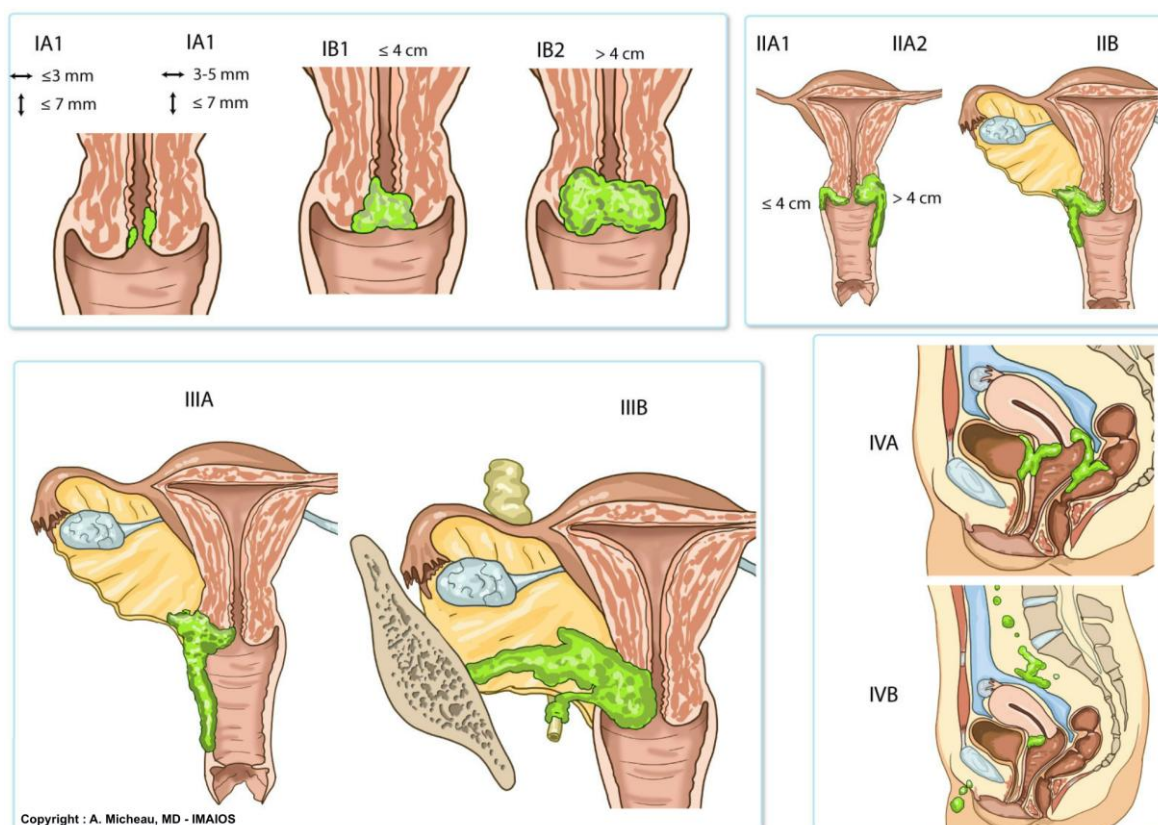
63. Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 24 juill 2008;8:146-55.
64. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer.* 15 oct 2007;110(8):1738-44.
65. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Dehdashti F, Miller TR, Zoberi I, et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2003;55(1):28-35.
66. Esthappan J, Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Zoberi I, Dehdashti F, et al. Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2004;58(4):1289-97.
67. Esthappan J, Chaudhari S, Santanam L, Mutic S, Olsen J, Macdonald DM, et al. Prospective clinical trial of positron emission tomography/computed tomography image-guided intensity-modulated radiation therapy for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2008;72(4):1134-9.
68. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutic S, Mutch DG, et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2010;77(4):1085-91.
69. Lin LL, Mutic S, Low DA, LaForest R, Vicic M, Zoberi I, et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2007;67(1):91-6.
70. Nam H, Huh SJ, Ju SG, Park W, Lee JE, Choi JY, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography guided conformal brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2012;84(1):e29-34.
71. Schwarz JK, Lin LL, Siegel BA, Miller TR, Grigsby PW. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography evaluation of early metabolic response during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2008;72(5):1502-7.
72. Yoon MS, Ahn S-J, Nah B-S, Chung W-K, Song H-C, Yoo SW, et al. Metabolic response of lymph nodes immediately after RT is related with survival outcome of patients with pelvic node-positive cervical cancer using consecutive [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2012;84(4):e491-497.

73. Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol.* nov 1989;35(2):150-5.
74. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol.* août 2000;78(2):187-93.
75. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* juill 2003;90(1):186-90.
76. Amit A, Person O, Keidar Z. FDG PET/CT in monitoring response to treatment in gynecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* févr 2013;25(1):17-22.
77. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2012;83(1):185-90.
78. Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, Yoshioka Y, Ohashi H, Morii E, et al. Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* juill 2011;122(1):25-32.
79. Mabuchi S, Matsumoto Y, Hamasaki T, Kawano M, Hisamatsu T, Mutch DG, et al. Elevated white blood cell count at the time of recurrence diagnosis is an indicator of short survival in patients with recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* nov 2012;22(9):1545-51.
80. Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazon R, Leroy T, et al. Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Oncotarget.* 15 2016;7(46):74886-94.

# ANNEXES

## Annexe 1 - Classification FIGO 2009 (illustrée d'après le site IMAIOS - A. MICHEAU, MD<sup>©</sup>)

TNM	FIGO	Description
<b>Tx</b>		Tumeur primitive non évaluable
<b>T0</b>		Pas de lésion du col
<b>Tis</b>	<b>Stade 0</b>	Cancer in situ
<b>T1</b>	<b>Stade 1</b>	Tumeur limité au col
<b>T1a</b>	<b>Stade IA</b>	Tumeur non visible diagnostiquée par histologie
T1a1	Stade IA1	Profondeur d'invasion $\leq 3$ mm et extension horizontale $\leq 7$ mm
T1a2	Stade IA2	Invasion $> 3$ mm et $< 5$ mm, et extension horizontale $\leq 7$ mm
<b>T1b</b>	<b>Stade IB</b>	Tumeur clinique ou tumeur $>$ stade Ia
T1b1	Stade 1B1	Diamètre maximal $\leq 4$ cm mesuré à l'IRM
T1b2	Stade 1B2	Diamètre maximal $> 4$ cm
<b>T2</b>	<b>Stade II</b>	Invasion en dehors du sol mais ne touchant pas la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Stade IIA	Dôme vaginal (2/3 supérieur) sans extension paramétriale
	Stade IIA1	$\leq 4$ cm
	Stade IIA2	$> 4$ cm
T2b	Stade IIB	Atteinte paramétriale évidente
T3	Stade III	Invasion du tiers inférieur du vagin et/ou jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec obstruction urétérale
T3a	Stade IIIA	Fourreau vaginale (1/3 inférieur)
T3b	Stade IIIB	Paramètre jusqu'à la paroi ou obstacle urétéral
<b>T4</b>	<b>Stade IV</b>	
	Stade IVA	Envahissement base vésicale et/ou paroi rectale
M1	Stade IVB	Métastases à distance



**Annexe 2** - Tableau des contraintes de dose sur les organes à risque utilisée au Centre Oscar Lambret – Version 4 éditée le 21/10/2011

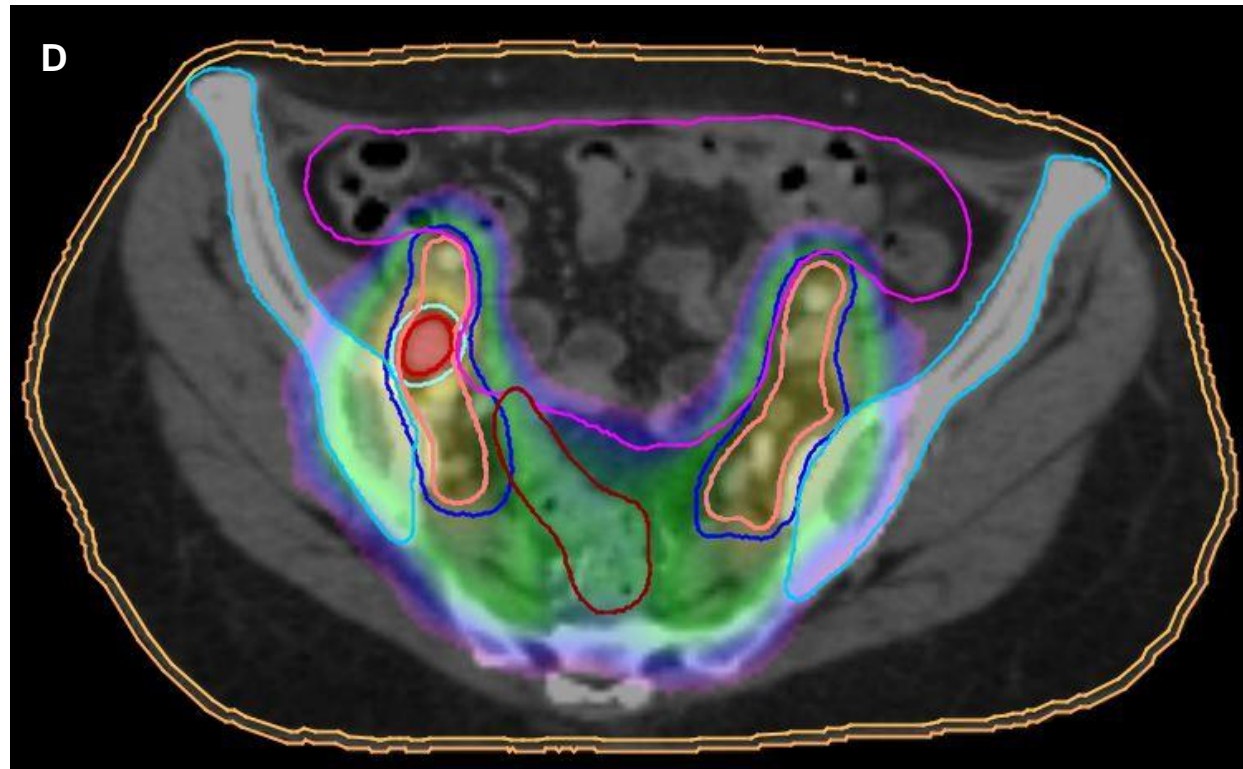
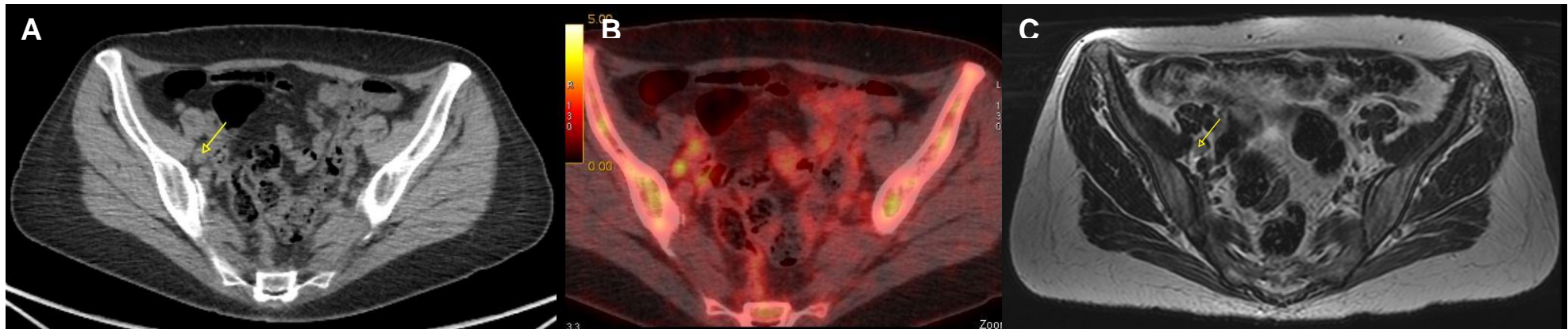
OAR	> 15 fractions
Reins	V12 < 60%
	V20 < 50%
	V30 < 20%
Duodénum	V45 < 10 cm <sup>3</sup>
	V50 < 5 cm <sup>3</sup>
	V64 < 0,5 cc
Intestin Grêle	V40 < 200 cm <sup>3</sup>
	V50 < 35 cm <sup>3</sup>
Colon sigmoïde	V45 < 20 cm <sup>3</sup>
Rectum	V50 < 50%
	V60 < 40%
	V65 < 25%
Vessie	V65 < 50%
Têtes fémorales	V50 < 10%
Moelle épinière	V45 < 10%
	Max 50 Gy
	Max 40 Gy (radiochimiothérapie)
Queue de cheval	Max 50 Gy

*La dose de tolérance s'exprime de la façon suivante :  $V_x < Y\%$  la dose  $X$  Gy ne doit pas être délivrée dans plus de  $Y\%$  du volume de l'OAR*

*Exemple :  $V_{20} < 30\%$  = 20 Gy ne doivent pas être délivrés dans plus de 30 % du volume de l'organe*



**Annexe 3 - Imageries diagnostiques et dosimétrie sur TDM : exemple du traitement d'adénopathies iliaque externe, iliaque interne et lombo-aortiques chez une même patiente**



**TDM-TEP (A), TEP(B), IRM séquence T2 (C) et TDM dosimétrique injecté (D) d'une ADENOPATHIE ILIAQUE EXTERNE DROITE traitée avec boost intégré concomitant à 59.92 Gy**

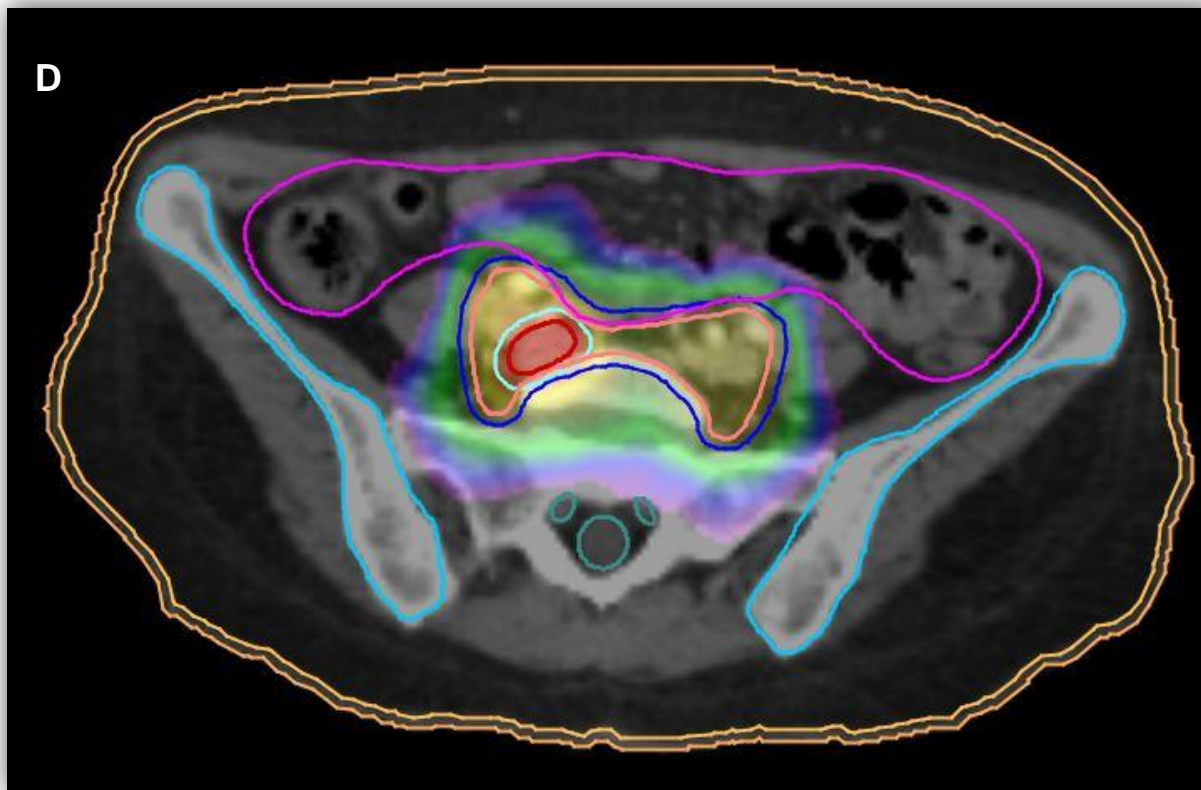
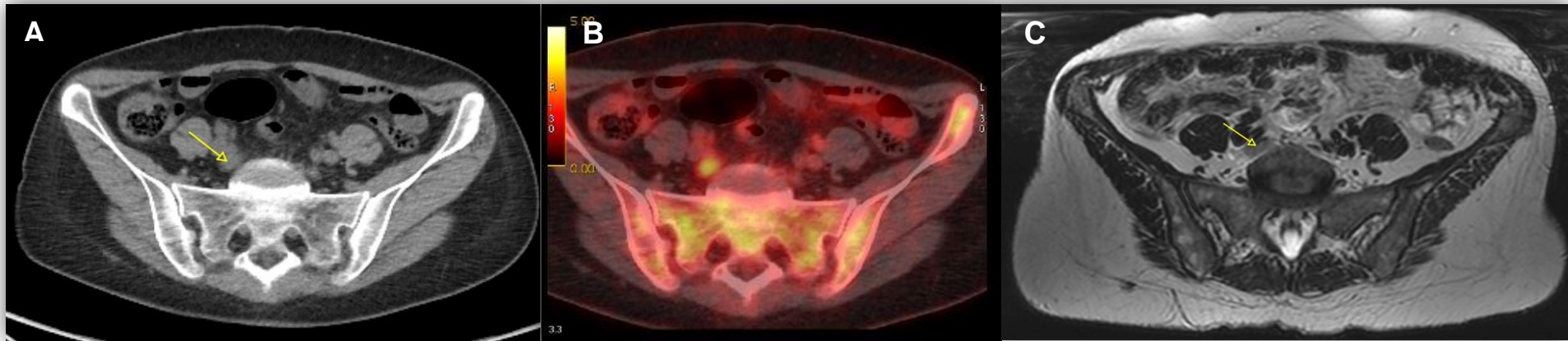
Isodoses

30 Gy en violet ; 45 Gy en vert ; 50 Gy en jaune ; 60 Gy en rouge

Contours

OAR : intestin grêle en rose fushia ; sigmoïde en marron ; ailes iliaques en bleu ciel  
Volumes cibles : GTV en rouge ; CTV ganglionnaire en rose ; PTV2 (boost ganglionnaire) en turquoise ; PTV1 en bleu.





**TDM-TEP (A), TEP(B), IRM séquence T2 (C) et TDM dosimétrique injecté (D) d'une ADENOPATHIE ILIAQUE INTERNE DROITE traitée avec boost intégré concomitant à 59.92 Gy**

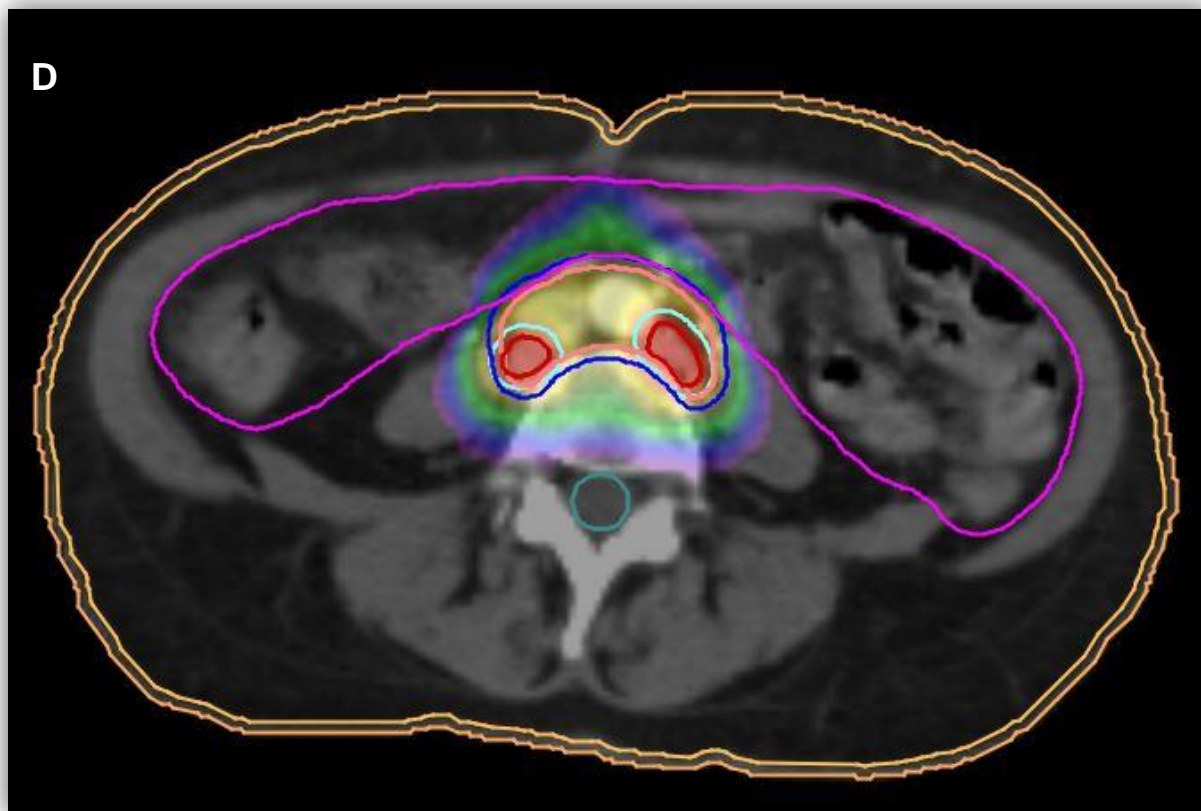
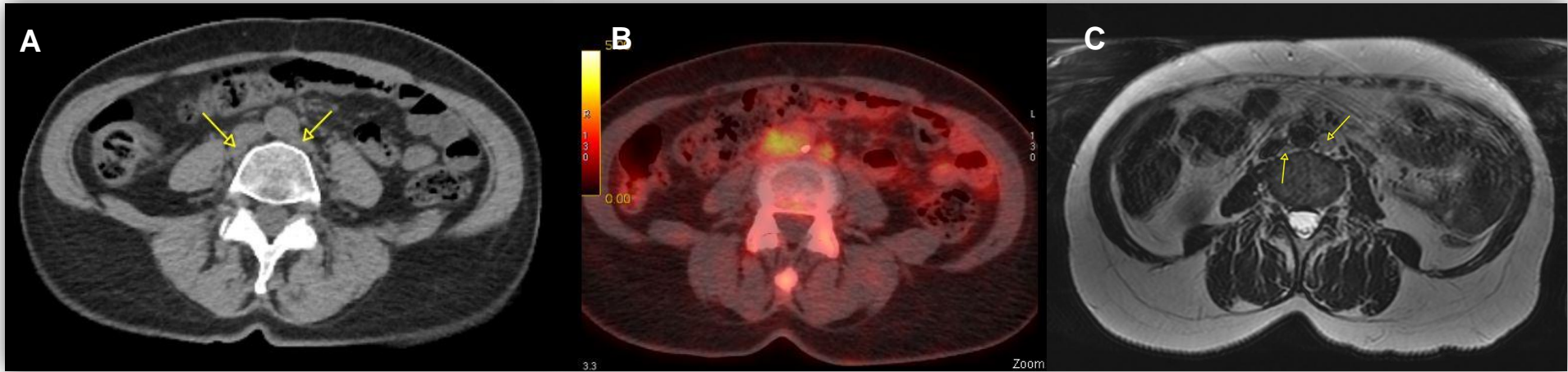
Isodoses

30 Gy en violet ; 45 Gy en vert ; 50 Gy en jaune ; 60 Gy en rouge

Contours

OAR : intestin grêle en rose fushia ; ailes iliaques en bleu ciel

Volumes cibles : GTV en rouge ; CTV en rose ; PTV2 (boost ganglionnaire) en turquoise ; PTV1 en bleu



**TDM-TEP (A), TEP(B), IRM séquence T2 (C) et TDM dosimétrique injecté (D) centrées sur deux ADENOPATHIES LATERO-CAVE ET LATERO-AORTIQUE à hauteur de la 4<sup>ème</sup> vertèbre lombaire traitées avec boost intégré concomitant à 59.92 Gy**

Isodoses

30 Gy en violet ; 45 Gy en vert ; 50 Gy en jaune ; 60 Gy en rouge

Contours

OAR : intestin grêle en rose fushia  
 Volumes cibles : GTV en rouge ; CTV en rose ; PTV2 (boost ganglionnaire) en turquoise ; PTV1 en bleu

**AUTEUR : Nom :** CARLIER

**Prénom :** ANTOINE

**Date de Soutenance :** 10 MAI 2017

**Titre de la Thèse :** Cancers du col de l'utérus localement avancés avec atteinte ganglionnaire lombo-aortique à la TEP-FDG : Résultats de la radiochimiothérapie lombo-pelvienne avec modulation d'intensité

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :** Oncologie Radiothérapie

**DES + spécialité :** Oncologie Radiothérapie

**Mots-clés :** cancer du col de l'utérus, radiochimiothérapie lombo-pelvienne, modulation d'intensité, ganglions lombo-aortiques

## Résumé :

**OBJECTIFS :** Evaluer les résultats de la radiochimiothérapie lombo-pelvienne (RCLP) avec modulation d'intensité en termes de toxicité et de taux de contrôle loco-régional, dans le cancer du col utérin localement avancé (CCLA) avec envahissement ganglionnaire para-aortique (PA) à la TEP-FDG.

**MATERIEL ET METHODES :** Analyse rétrospective de 34 patientes traitées par RCLP en Tomothérapie hélicoïdale et curiethérapie utéro-vaginale pour un CCLA (FIGO IB1-IVA) avec atteinte ganglionnaire PA à la TEP-FDG. Une dose médiane de 50.4 Gy était délivrée sur le volume lombo-pelvien, avec escalade de dose sur les ganglions envahis et la tumeur cervicale à la dose médiane de 59.92 Gy. La toxicité était décrite en utilisant l'échelle NCI-CTCAE v4.0.

**RESULTATS :** Avec un suivi médian de 34 mois, 18 patientes (53%) ont récidivé. Le principal site de rechute était métastatique (41%). Cinq patientes ont récidivé au niveau lombo-aortique, avec à chaque fois une évolution métastatique synchrone. A 3 ans, la SG, la SSR et la survie sans récurrence loco-régionale (SSRLR) étaient respectivement de 67%, 37% et 54%. Un taux de polynucléaires neutrophiles  $> 7500/\text{mm}^3$  était significativement associé à la SSRLR (HR=3.74 ; p=0.038). L'incidence des toxicités digestives tardives était de 24% dont 3% de grade 3.

**CONCLUSION :** La RCLP avec escalade de dose sur les ganglions PA envahis est bien tolérée. Néanmoins le pronostic de ces patientes reste sombre avec un taux d'évolution métastatique élevé. Plus de données sont attendues quant à la place de la chimiothérapie adjuvante.

## Composition du Jury :

### Président :

Monsieur le Professeur Eric LARTIGAU

### Assesseurs :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Monsieur le Docteur Marc TOKARSKI

### Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA