

Radiothérapie, radiochimiothérapie ou chimiothérapie?

# Carcinome de la cervix utérine

La tumeur de la cervix utérine est la deuxième plus importante cause de mortalité oncologique dans le monde. La thérapie standard en cas de maladie confinée à la cervix est la chirurgie radicale; pour les stades IIB-IVA un traitement combiné de chimiothérapie et radiothérapie est préférable.

Das Cervix-Karzinom ist die zweithäufigste onkologische Todesursache weltweit. Standard-Therapie bei auf die Gebärmutter beschränkten Fällen ist die radikale Operation; im Stadium IIB-IVA ist eine Kombination Chemo-und Strahlentherapie vorzuziehen.

Les tumeurs gynécologiques sont des tumeurs très fréquentes et représentent le 18% de tous les tumeurs féminines au monde. La tumeur de la cervix utérine est la deuxième plus importante cause de mortalité oncologique dans le monde. Le 87% des cancers sont diagnostiqués dans les pays en développement, où 500'000 nouveaux cas ont été diagnostiqués par an. Le risque de développer un cancer de la cervix utérine est environ 1% en Europe et dans les USA, mais le risque augmente jusqu'au 5% aux pays qui n'ont pas des programmes de prévention. Dans les pays industrialisés, les programmes de prévention et les meilleures possibilités de soins ont énormément contribué à augmenter les taux de survie.

## La stadisation de la tumeur de la cervix utérine suit le système FIGO 2009

Selon la 26<sup>ème</sup> révision de la FIGO, les taux de survivance à 5 ans sont les suivantes: 97.5% pour le stade IA1, 94.8% pour le stade IA2, 98.1% pour le stade IB1, 75.7% pour le stade IB2, 73.4% pour le stade IIA, 65.8% pour le stade IIB, 39.7% pour le stade IIIA, 41.5% pour le stade IIIB, 22.0% pour le stade IVA, et 9.3% pour le stade IVB (Tab. 1).

La thérapie standard pour la plupart des patientes avec un cancer de la cervix utérine est une combinaison de radiothérapie externe de la pelvis et brachithérapie, sauf pour les jeunes patientes avec maladie confinée à la cervix, où la chirurgie radicale est préférée (conisation ou hystérectomie extrafacial pour le stade IA1 et hystérectomie radical plus lymphadenectomie pour les stades IA2-IIA). Cependant beaucoup de patientes se présentent avec des tumeurs étendues (stade IIB-IV) et dans ces cases seulement extrafascial 60-70% entre elles survivent à 5 ans. Pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie, des différentes stratégies ont été étudiées: la combinaison de la radiothérapie avec la chimiothérapie (radiochimiothérapie), l'emploi de la chimiothérapie néoadjuvante avant la radiothérapie, l'emploi de la chimiothérapie adjuvante après la radiothérapie. Pour les patientes qui se présentent avec un cancer métastatique ou avec une récurrence, la chimiothérapie peut être la seule option.



Dr. med. Maria Cristina Marini Romboni  
Lugano

## Est-ce qu'il y a des avantages en ajoutant de la chimiothérapie à la radiothérapie prévue pour les patientes avec carcinome cervical étendu?

1. Non, pas du tout
2. Oui, mais la chimiothérapie réduit seulement la récurrence locale
3. Oui, mais la chimiothérapie réduit seulement la récurrence éloignée
4. Oui, la chimiothérapie produit un avantage aussi bien en termes de control local que de metastatisation et de survie

### Solution réponse 4:

Pour les stades IIB-IVA plusieurs combinaisons de chimiothérapie à base de cisplatine ont été étudiées en différents protocoles randomisés et l'usage d'une chimiothérapie à base de cisplatine en association à la radiothérapie a démontré l'amélioration du pronostic des patientes. En 2000 l'NCI a annoncé qu'il faut considérer la radiochimiothérapie à base de cisplatine comme traitement standard pour toutes les patientes avec une maladie avancée. Depuis cette annonce en

TAB. 1	Stadisation selon FIGO 2009
<b>Stade I: carcinome strictement confinée à la cervix</b>	
IA tumeur qui peut être diagnostiquée seulement par microscopie	
IA1 infiltration stromal <3 mm, extension horizontale <7 mm	
IA2 infiltration stromal >3 mm mais <5 mm, extension horizontale <7 mm	
IB tumeur visible du point de vue de clinique	
IB1 <4 cm	
IB2 >4 cm	
<b>Stade II: carcinome étendu au-delà de la cervix mais sans extension au mur pelvien ou au tiers inférieur du vagin</b>	
IIA sans invasion parametrial	
IIA1 lésion <4.0 cm	
IIA2 lésion >4.0 cm	
IIB avec invasion parametrial	
<b>Stade III: carcinome étendu jusqu'au mur pelvien ou avec hydronéphrose ou rein pas en fonction</b>	
IIIA tumeur étendu au tiers inférieur du vagin, sans prolongation au mur pelvien	
IIIB tumeur étendu au mur pelvien et/ou avec hydronéphrose ou rein pas en fonction	
<b>Stade IV : carcinome étendu à la vessie, au rectum ou au-delà du bassin</b>	
IVA tumeur étendu aux organes adjacents	
IVB tumeur étendu aux organes éloignés	

USA il y a eu un significatif changement de stratégie thérapeutique du cancer de la cervix utérine: les patientes qui ont reçu de la radiothérapie combinée à la chimiothérapie ont augmentées de 20% en 1997 jusqu'à 72% en 2001. Bien que d'autres cytostatiques comme le 5-FU (seul ou en association) ont montré leur efficacité, le régime le plus utilisé est une monochimiothérapie à base de cisplatine au dosage de 40 mg/mq par semaine en parallèle à la radiothérapie. Récemment une meta-analyses de 18 études a été publiée et a confirmée un absolu avantage de la survie à 5 ans pour la radiochimiothérapie (de 60% jusqu'à 66%) par rapport au traitement seul de radiothérapie.

### Peut-on remplacer la thérapie combinée en utilisant une chimiothérapie néoadjuvante?

1. Oui, cette stratégie permet de réduire la toxicité de la radiochimiothérapie sans compromettre les résultats
2. Oui, avec la chimiothérapie néoadjuvante on peut réduire le dosage de la radiothérapie suivante sans compromettre les résultats
3. Non, les résultats avec la chimiothérapie néoadjuvante sont inférieurs à la combinaison de radiochimiothérapie
4. Non, il n'y pas d'études publiées sur la chimiothérapie néoadjuvante

#### Solution réponse 3:

L'avantage remarquable de la radiochimiothérapie s'oppose aux différents études concernant la chimiothérapie néoadjuvante suivie par la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule, qui n'ont pas montré un avantage de survie. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce défaut d'avantage. La chimiothérapie néoadjuvante, même au cas où elle a produit une réponse, peut changer la biologie de la tumeur et produire des maladies résistantes, en accélérant la re-population ou en sélectionnant des clones résistants à la radiothérapie. On attend les résultats d'étude «Interlace» pour évaluer le rôle définitif de la chimiothérapie néoadjuvante avant de la radiothérapie dans le domaine d'une étude de phase III.

### Est-ce-qu'il est possible d'améliorer le pronostic des patientes qui ont reçu une radiochimiothérapie avec une chimiothérapie adjuvante?

1. Non, la chimiothérapie adjuvante aggrave la survie des patientes
2. Non, il n'y a pas d'études publiées à ce sujet
3. Non, la chimiothérapie adjuvante peut être utilisée seulement après la chirurgie
4. Oui, la chimiothérapie adjuvante peut avoir un avantage mais actuellement il n'y pas assez d'éléments pour la conseiller comme traitement standard

#### Solution réponse 4:

Quelque évidence suggère que la chimiothérapie adjuvante après la radiochimiothérapie peut réduire les possibilités d'une récurrence locale ou éloignée. Deux études, évaluées entre la meta-analyse des études concernant la radiochimiothérapie, utilisent une chimiothérapie adjuvante après la radiochimiothérapie. Une analyse combinée de deux études montre un avantage absolu de survie de 19% à 5 ans. La considération que l'importance du bénéfice est plus important dans ces études qui incorporent la chimiothérapie après la radiochimiothérapie par rapport aux études sans chimiothérapie additionnel depuis le traitement combiné, suggère que la chimiothérapie adjuvante peut conférer un avantage. Un récent trial accompli par Dueñas-González

et al. entre les patientes avec une maladie stade IIB-IVA a comparé la radiochimiothérapie standard avec cisplatine à un traitement de polichimiothérapie avec cisplatine et gemcitabine en parallèle de la radiothérapie suivi par deux cycles de chimiothérapie adjuvante avec cisplatine et gemcitabine. Entre les patientes qui ont suivi la thérapie expérimentale on a enregistré un avantage de 42%, aussi bien en terme de temps de survie libre de maladie que de survie globale. L'hypothèse que l'amélioration du pronostic pour les patientes se rapporte à la chimiothérapie adjuvante est justifiée par le fait qu'on a démontré une réduction de récurrence systémique, en absence d'avantage pour les récurrences locales. Cependant il y a eu beaucoup plus de toxicités aiguës de grade 3-4 entre les patientes qui ont reçu la polichimiothérapie avec la radiothérapie suivi par la chimiothérapie adjuvante (86.5% contre 46.3%) et le follow-up de ces patientes est terminé depuis seulement 1 année, donc trop tôt pour juger la toxicité tardive. Maintenant il est donc encore difficile de proposer un traitement combiné de radiochimiothérapie suivi par la chimiothérapie adjuvante comme gold standard.

### Est-ce-que il y a un clair avantage donné par la chimiothérapie par rapport au BSC pour les patientes avec maladie métastatique ou en récurrence?

1. Non, il n'y a pas d'études qui comparent la chimiothérapie au BSC
2. Non, pour avoir un avantage il faut que toutes les patientes aient reçu une polichimiothérapie
3. Oui, il y a un clair avantage de la chimiothérapie par rapport au BSC
4. Oui, il y a un clair avantage de la chimiothérapie par rapport au BSC mais seulement pour les chimiothérapies à base de cisplatine

#### Solution réponse 1:

La survie des patientes avec une maladie métastatique ou une récurrence est entre 6 jusqu'à 9 mois. Les taux de réponse à la chimiothérapie de deuxième ligne après une radiochimiothérapie sont mauvais en comparaison avec les patientes «chimiothérapie-naïve». Aussi pour le deuxième ligne le cisplatine a le rôle le plus important. Au dosage de

#### Messages à retenir

- ◆ La thérapie standard pour le cancer de la cervix utérine localisé est la chirurgie radicale
- ◆ Pour les stades IIB - IVA un traitement combiné de chimiothérapie et radiothérapie est préférable
- ◆ Les patients qui se présentent avec un cancer métastatique ou avec une récurrence peuvent bénéficier de la chimiothérapie, mais la récurrence locale après la radiothérapie à un pronostic mauvais

#### Take-Home Message

- ◆ Die Standardtherapie für das lokal begrenzte Zervixkarzinom ist die radikale Operation
- ◆ Bei Stadium IIB - IVA wird eine Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie und Strahlentherapie bevorzugt
- ◆ Patienten mit metastasiertem Krebs oder Rezidiv können von einer Chemotherapie profitieren, aber das lokale Rezidiv nach Strahlentherapie hat eine schlechte Prognose

50–100 mg/mq toutes les 3 semaines le cisplatine produit une réponse de 20–30%. Entre différentes études randomisées le dosage de 100 mg/mq a produit un avantage en termes de réponse tumorale, mais on n'a pas démontré une amélioration de la survie globale ou de la survie libre de maladie. Beaucoup de combinaisons de traitements chimiothérapeutiques (cisplatine et vinorelbine; cisplatine et irinotecan; cisplatine et paclitaxel; cisplatine, paclitaxel et ifosfamide) ont produit taux de réponse plus élevés par rapport à la monothérapie, mais seulement l'association de cisplatine et topotecan a montré qu'il y a un avantage de survie vers la monothérapie. Actuellement il n'y pas d'études de comparaison parmi le cisplatine et le BSC ou le cisplatine et le carboplatin. Pour la décision thérapeutique il faut distinguer la récurrence locale, qui ne répond pas à la chimiothérapie, surtout après la radiothérapie, et la maladie métastatique.

**Dr. med. Maria Cristina Marini Romboni, Lugano**

**Prof. Dr. med. Cristiana Sessa, Bellinzona**

Ospedale Regionale Bellinzona e Valli, CH-6500 Bellinzona  
Cristiana.Sessa@eoc.ch

**Literatur:**

1. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S (1999). Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340(15): 1144-1153.
2. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstetr.* 2006; 95 Suppl 1: S43-103.
3. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer : a systematic review and meta-analysis of individual patients data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008, 26: 5802-5812.
4. Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010. *Curr Oncol Rep* 2011 13:77-85.
5. Duenas-Gonzales A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, Pattaranutaporn P, Hameed S, Blair JM, Barraclough H, Orlando M. 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-IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011, 13:1678-1685.