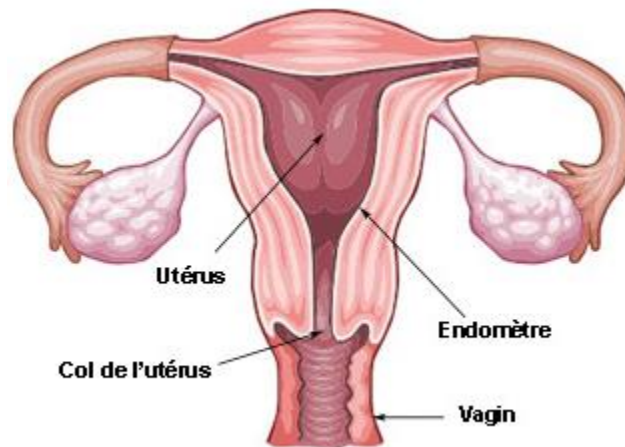


Radiothérapie des cancers du col de l'utérus et de l'endomètre localement avancés



Cancer du col localement avancé

introduction

- troisième cause de mortalité par cancer chez les femmes dans le monde
- Age médian 51 ans
- Plus de 3000 nouveaux cas par an en France
- carcinomes épidermoïdes (90% des cas), adénocarcinomes (10% des cas)
- Rôle majeur de l'HPV
- Co Facteurs de risque : tabac, exposition in utero au diéthylstilbestrol, infection par le VIH, contraceptifs oraux, rapports sexuels précoces, partenaires sexuels multiples, âge précoce de la 1ère grossesse

Classifications FIGO et TNM des formes localement avancées

TNM	FIGO 2009	FIGO 2018	Extension	Survie à 5 ans
T1b2	IB2	IB3	Lésion cliniquement visible de plus de 4 cm	85 %
T2a	IIA	IIA II A1 II A2	Tumeur étendue au de là de l'utérus mais sans atteinte du mur pelvien ou du tiers inférieur du vagin sans invasion des paramètres < 4 cm ≥ 4cm	70-75 %
T2b	IIB	IIB	Tumeur étendue au de là de l'utérus mais sans atteinte du mur pelvien ou du tiers inférieur du vagin avec invasion des paramètres	
T3a	IIIA	IIIA	Tumeur envahissant le tiers inférieur du vagin	59 % à 68 %
T3b	IIIB	IIIB	Tumeur étendue jusqu'au mur pelvien et/ou causant une hydronéphrose ou une insuffisance rénale	
N0/N1/N X		IIIC1 IIIC2	Adénopathie(s) pelvienne(s) Adénopathie(s) lombo-aortiques(s)	
T4a	IVA	IVA	Tumeur infiltrant la muqueuse de la vessie ou du rectum	35 %

Cite D et al. EuroRadiol Oncol 2018;127:104-16.

Rappels du bilan diagnostique (1)

Moins d'un mois

- **Examen clinique** : spéculum / TV / TR et **schéma** daté
- **Biopsies** des zones lésionnelles
Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome **invasif** / p16
Autres histologies (cellules claires, neuroendocrine ...)
- **IRM pelvienne T2 et diffusion** :
Axial / sagittal / coupes fines perpendiculaires au col
Avec exploration ganglionnaire jusqu'aux veines rénales (L2)
- **TEP au 18FDG / curage lombo-ortique**
- Sérologie **VIH** ; le cas échéant charge virale et taux de CD4
- Clairance de la **créatinine**
- Dosage du SCC
- Consultation HPV : recherche d'autres localisations HPV

Patient:

Infiltrant Exophytique

Col

Vagin

Paramètres

Rectum ou Vessie

jj/mm/aa

Signature _____

Diagram 1: Frontal view of the pelvis with a dashed circle indicating the area of examination. Diagram 2: Frontal view of the pelvis with a dashed circle indicating the area of examination and a 'W' above it. Diagram 3: Sagittal view of the pelvis with a dashed circle indicating the area of examination. Diagram 4: Frontal view of the pelvis with a dashed circle indicating the area of examination and 'Envahissement vaginal' below it.

larg = ___ cm
ht = ___ cm
Long = ___ cm
Envahissement vaginal = ___ cm

Rappels du bilan diagnostique (2)

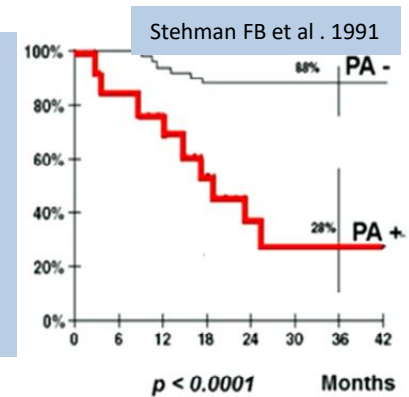
Staging ganglionnaire lombo-aortique

Tep ou CLA ?

- ✓ Fréquence des atteintes ganglionnaires microscopiques
- ✓ Guérison possible en cas d'atteinte lombo-aortique
- ✓ Le TEP détecte des lésions de ≥ 5 mm
- ✓ Chirurgie minimale invasive pour le CLA jusqu'à la veine rénale G
- ✓ Morbidité du CLA : # 10 % lymphocèles symptomatiques

Risque LA

Stades IB3 : 11 %
Stades II A : 13 %
Stades IIB : 16%
Stades III : 29%
Stades IVA : 36%
N+ pelvien : 25%



Méta-analyse TEP 2019

Sens: 0.71
Spec: 0.97
VPN: 0.3

Essai de phase III

NCT02848716
TEP vs CLA , en attente

CLA pour les N1 pelvien et dans les stades III-IVa

Sakuragi N et al. Cancer. 1999. 85 : 1547-54
Yu W et al. Plos one 2019 ; 18;14(7):e0220080

Gouy S et al. Lancet Oncol 2012. 13(5): E212-20
Uzan C et al. Oncologist 2011;16(7):1021-7.

Facteurs pronostiques

- Stade TNM et FIGO ; Taille de la tumeur ; N
- Embols
- Histologie (cellules claires)
- Qualité du traitement / durée du traitement
- Infection par le VIH ?

Escande A et al. *Oncotarget* 2016;7:74886–94
Reuzé S et al. *Oncotarget* 2017;8:43169–79

Bishop AJ et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 Jan 1;91(1):196-205
Molinier V et al. *Cancer and Clinical Oncology*; Vol. 7, No. 1; 2018

Standard de traitement

Les grands principes

- **Radiochimiothérapie concomitante**
- **Curiethérapie utérovaginale 3D basée sur l'IRM**
- **Traitement en < 56 jours**
- **Evaluation clinique et IRM 7 à 8 semaines post-traitement**

Radiothérapie des cancers utérins

- **Conformationnelle avec modulation d'intensité**

= technique précise

- **Dose de 45 Gy**

- 5 séances de 1,8 Gy / semaine

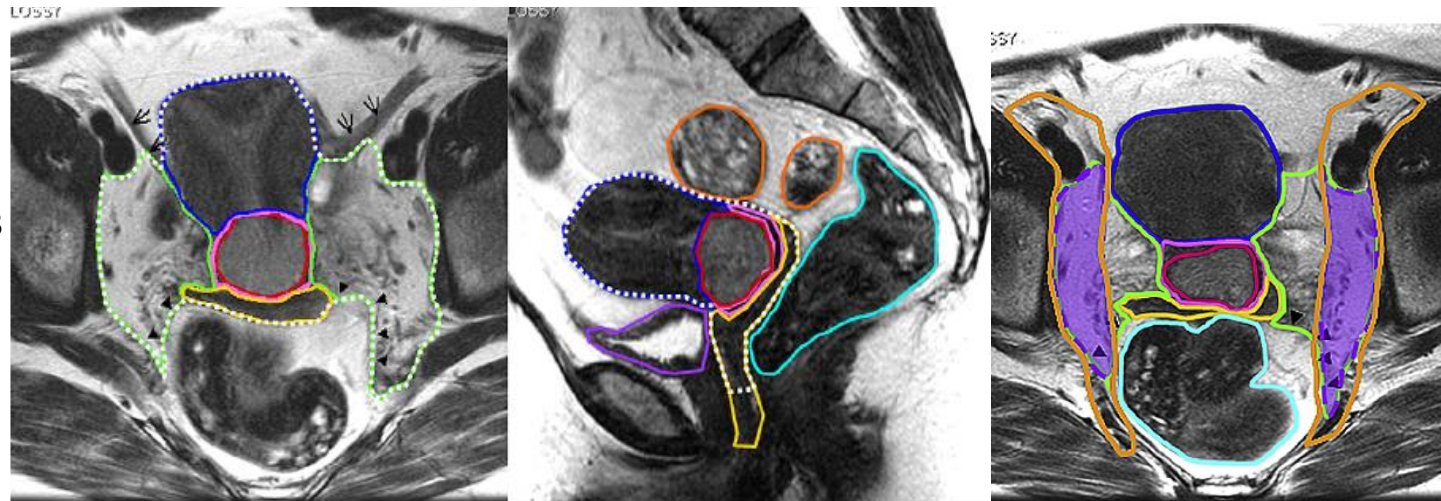
= 25 séances = 5 semaines consécutives

Quels sont les volumes d'intérêt ?

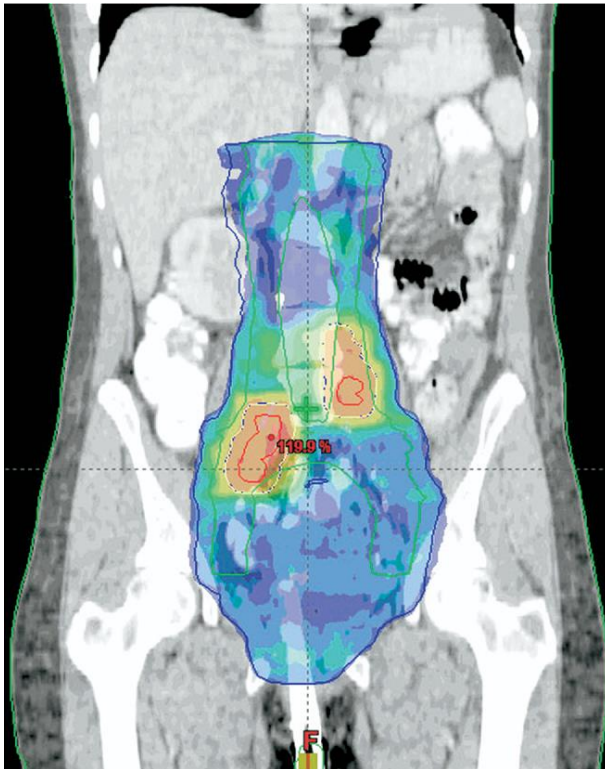
	COL EN PLACE
Volume cible HR	Tumeur / extensions
	Adénopathies
Volume cible BR	Utérus et annexes Paramètres Vagin Ligaments US N iliaques DG et présacrés (N lomboaortiques)
Organes à risque	Vessie
	Rectum /Sigmoïde/Grêle
	Têtes fémorales et sacrum

Préparation de la RT

- **Traitement en DD**
- **TDM injecté**, en position de traitement, vessie pleine puis vide / gel vaginal
- **Fusion - recalage d'images avec l'IRM et TEP +++**
- **Délimitation volume cible et OAR**



La RCMi (1)



1) La RCMi facilite

- Le traitement simultané des lombo-aortiques
- la radiothérapie des aires inguinales si atteinte du tiers inférieur du vagin
- L'utilisation d'un boost intégré sur les N

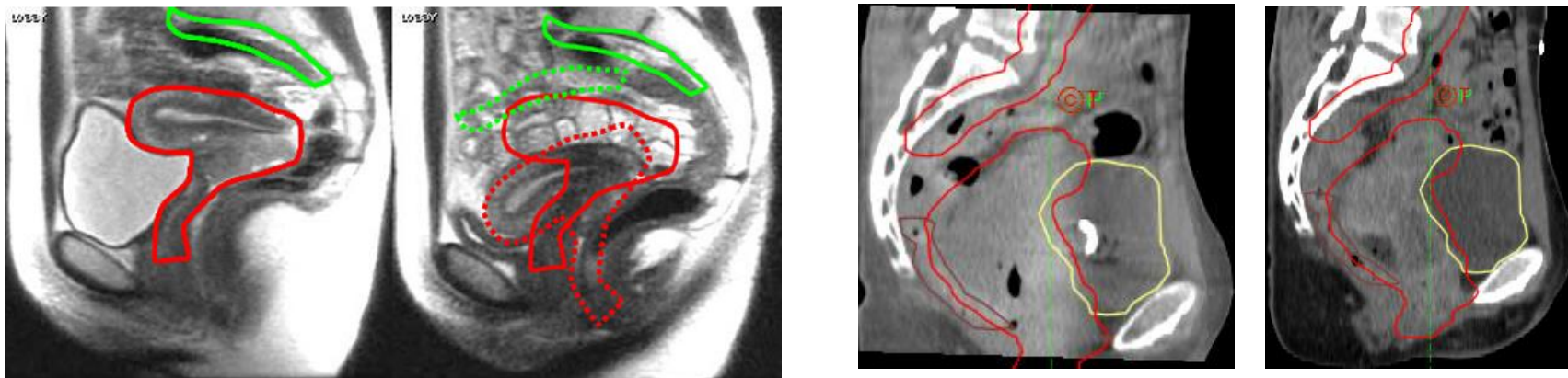
2) La RCMi protège les OAR

- Grêle et vessie = Moins de toxicité

radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La RCMI implique un contrôle qualité à chaque séance

= IGRT = Radiothérapie guidée par l'image



Exemple de la bascule de l'utérus selon le remplissage de la vessie

Standard de traitement

Bénéfice de la chimiothérapie concomitante (3)

- **Référence : Cisplatine 40 mg/m²/sem**

Option : Carboplatine (AUC 2 hebdo, 100mg/m² hebdo, AUC4 J1J21)

- **Au moins 5 à 6 cycles**

Nugent EK et al. Gynecol Oncol 2010;116(3):438-41

- **Pas d'indication à une chimiothérapie complémentaire hors essai**

- ✓ Néoadjuvante / Essai Interlace (6 carbo-paclitaxel hebdo) en cours
- ✓ Adjuvante

Eur J Cancer 2003. 39 : 2470-86
Glynn-Jones R et al. J Clin Oncol 2007. 25: 5281-6
Cabral S da Costa S et al. J Clin Oncol 2019. 37: 3124-31

- **A l'étude : Immunothérapie concomitante**

Lee L et al. Gynecol Oncol. 2019 Jul;154(1):236-245
Mayadev JS et al. JAMA Oncol. 2019 Nov 27;6(1):92-9

Standard de traitement

Curiethérapie 3D

- **Indispensable** : ne doit pas être remplacée par un boost de RCMI (ni de SBRT hors essai) +++
- Uniquement par un **centre expert** +++ et **Cs AVANT RT-CT**
- Sous AG / rachianesthésie voire hypnosédation en s'aidant d'une échographie per-opératoire
- **Moule utérovaginal** morphologiquement adapté éventuellement complété par une implantation **interstitielle** par des aiguilles (paramètres / vessie / rectum / vagin)
- Guidée par une **IRM** dispositif en place

Standard de traitement

Curiethérapie 3D



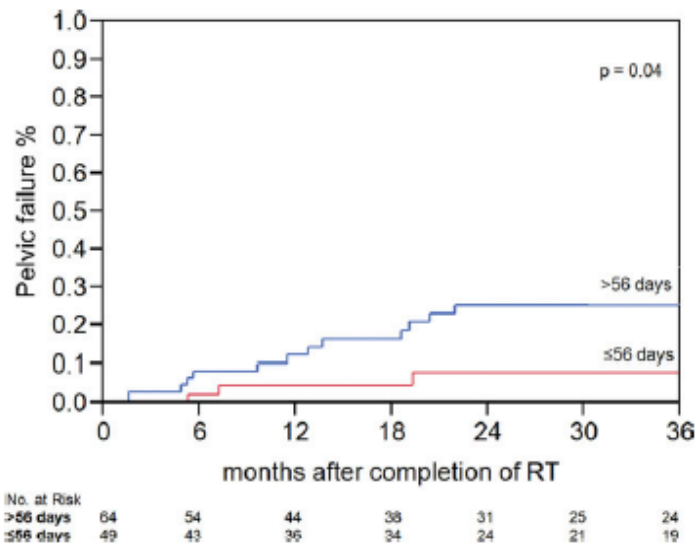
Han K et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 ; 87 : 111
Gill BS et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014. 90(5) : 1083 - 90

Fields Ec et al. Semin Radiat Oncol. 2020;30:16-28.¹⁶
Lin AJ et al. Brachytherapy 2019. 18(3):353-60

Standard de traitement

Importance de la durée du traitement

= Traitement en moins de 56 jours



The Effect of Treatment Time in Locally Advanced Cervical Cancer in the Era of Concurrent Chemoradiotherapy

Suisui Song, MD¹; Sonali Rudra, MD¹; Michael D. Hasselle, MD²; Paige L. Dorn, MD¹; Loren K. Mell, MD³; Arno J. Mundt, MD³; S. Diane Yamada, MD⁴; Nita K. Lee, MD⁴; and Yasmin Hasan, MD¹

Cancer 2013. 119 : 325 - 31

113 patientes

IB2-IIIIB

RT-CT +/- curie

Tps moyen de tt = 68 jours [45-123]

Suivi médian : 26 mois [3-136]

Fyles A et al. Radiother Oncol. 1992;25(4):273.

Perez CA et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32(5):1275 ; Chen SW et al. Radiother Oncol. 2003 Apr;67(1):69-76.

Tanderup K et al. Radiother Oncol. 2016 120(3):441-446

Conclusions

- Prise en charge en centre expert
- Respect des avancées technologiques : RCMI, IGRT et Curiethérapie guidée par l'IRM
- Respect du temps de traitement
- Intérêt des essais multicentriques internationaux en raison de la faible incidence
- Rôle de l'immunothérapie à l'étude : en association avec le cisplatine / en adjuvant

Carcinome de l'endomètre

En post opératoire

introduction

- Cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés après le cancer du sein
- survie globale moyenne à 5 ans est élevée: 84,5% tous types confondus
- Facteurs de risque:
 - Hyperoestrogénie (nulliparité, tamoxifène, THS sans progestatif, T de la granulosa...), Obésité, Diabète, HTA, ...
 - Formes familiales: Sd de Lynch, Cowden...

Type I

hormono-dépendant

- 50 - 59 ans
- hyper-oestrogénie
- Endomètrioïde
- PIK3/PTEN/Bcaténine

Type II

non hormono-dépendant

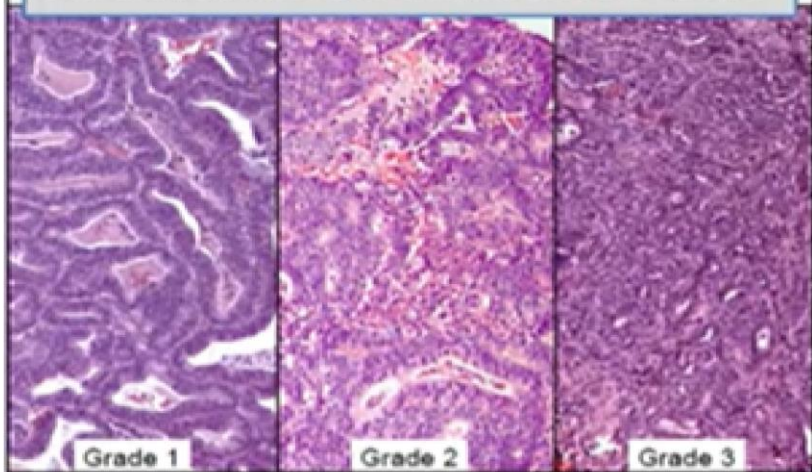
- 66 ans (postménopause)
- pas d'hyperoestrogénie
- Sereux, CC Claires
- P53



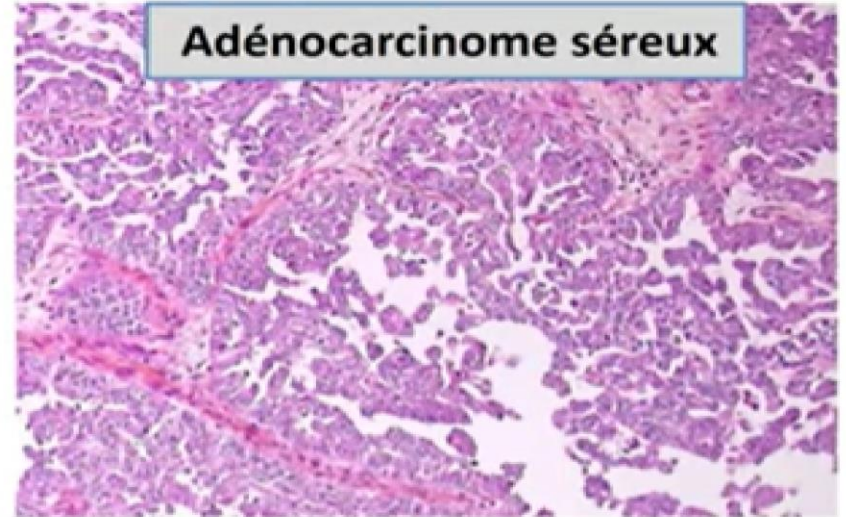
Dessin réalisé par
le Dr Alexandre
Vasiljevic:

Classification de l'OMS

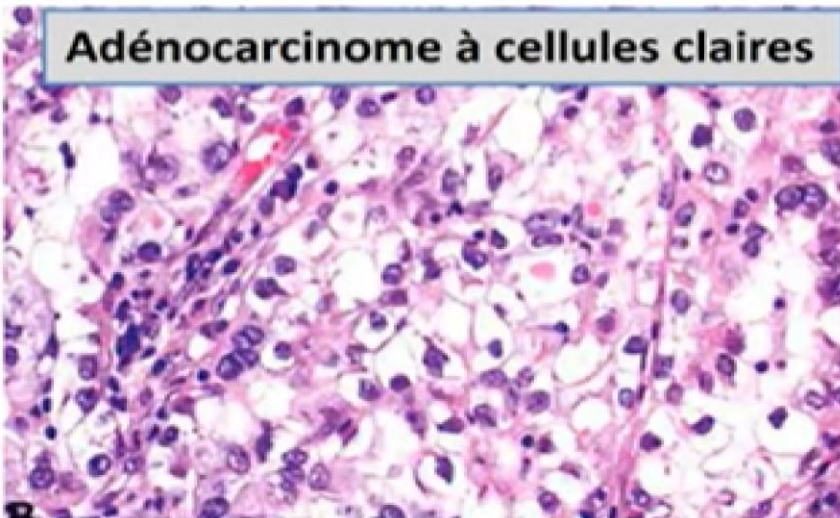
Adénocarcinome endométrioïde



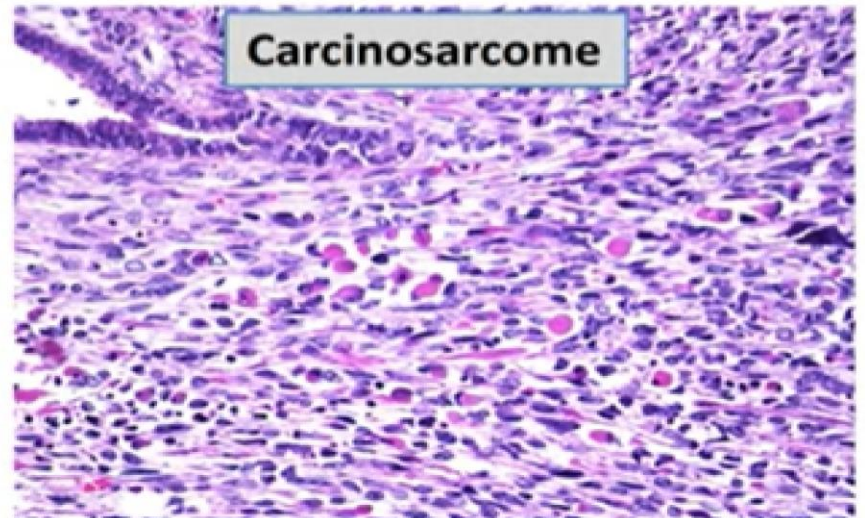
Adénocarcinome séreux



Adénocarcinome à cellules claires



Carcinosarcome



Nouvelle classification moléculaire : apport du TCGA

Groupe1: Ultra-mutées « POLE » (7%)	Groupe2: Hyper-mutées avec MSI (28%)	Groupe3: CE à faible nombre de copies, MSS (39%)	Groupe 4: CE à nombre de copies élevé « serous- like »(26%)
<ul style="list-style-type: none"> • Majoritairement (90%) Carcinomes endométrioides de GIII • Mutation dans le domaine exonucléase du gène de la polymérase E (POLE) impliqué dans la réplication et la réparation de l'ADN • charge de mutations élevée • Excellent pronostic • survie sans maladie à 5 ans: >95% 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 à 40% des carcinomes endométrioides • perte de protéines de la voie de réparation MMR • forte charge mutationnelle (PTEN, PIK3CA, KRAS) • Bon pronostic • survie sans maladie à 5 ans: 90% 	<ul style="list-style-type: none"> • stabilité micro-satellitaire • Comprend la plupart des CE endométrioides MSS • faible nombre de mutations • Mutation B-catenin (52%) • Pronostic intermédiaire • survie sans maladie à 5 ans: 52% 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomes séreux et 25% des carcinome endométrioides de GIII(serous like) • Mutation p53+++ • Mauvais pronostic • survie sans maladie à 5 ans : 42%

Nouvelle classification : intégration facteurs moléculaires

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Low	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I–II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High–intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III–IVA with no residual disease ▶ Stage I–IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III–IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease ▶ Stage I–IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ▶ Stage I–IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III–IVA with residual disease ▶ Stage IVB 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III–IVA with residual disease of any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type

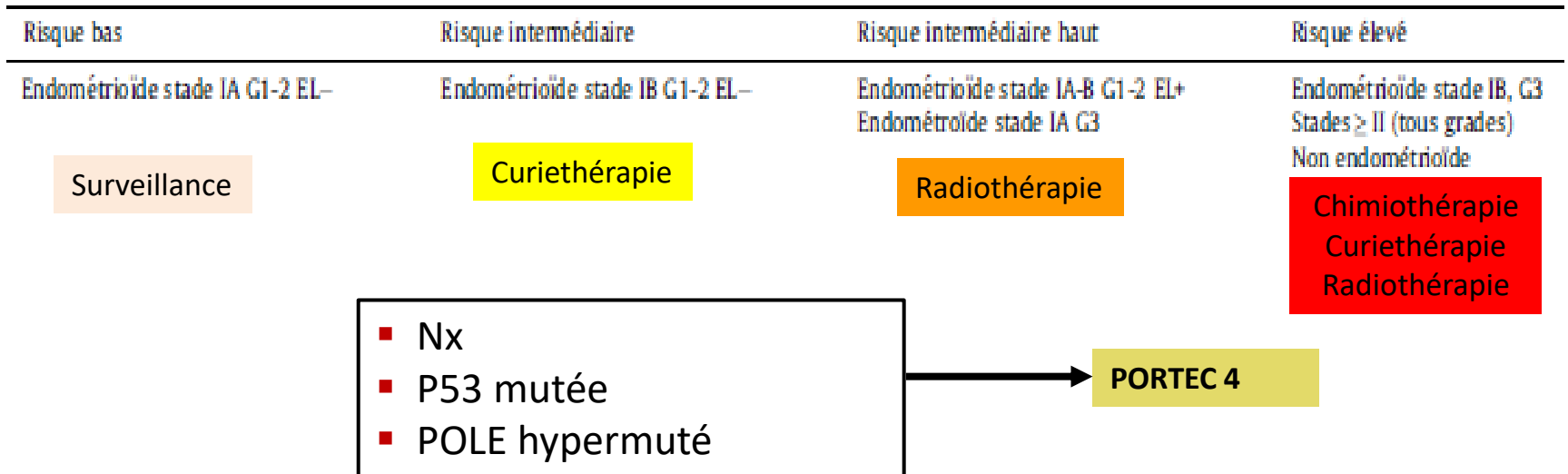
Facteurs de décision

- Type histologique
- Grade
- Infiltration > 50 % du myomètre
- Atteinte du col
- Atteinte des annexes
- Atteinte ganglionnaire
- Embols
- Age

STADE FIGO

- p53
- MMR
- POLE

Facteurs de décision SCHEMATIQUES en post opératoire



La radiothérapie externe

- **Conformationnelle avec modulation d'intensité**

= technique précise

- Dose de **45 Gy**

- 5 séances de 1,8 Gy / semaine

= 25 séances = 5 semaines consécutives

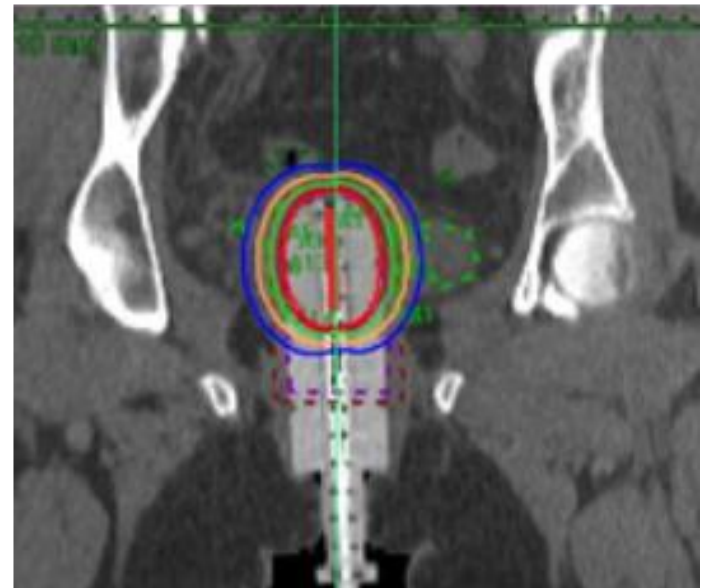
Curiothérapie

Implantation endomètre post-opératoire

- Examen gynécologique pour choix du matériel vecteur
- TDM dosimétrique avec le matériel vecteur
- Déterminer les temps et positions de la source

4 x 6 Gy, 5 x 6 Gy, 4 x 7 Gy, 3 x 7 Gy

2 X 5 Gy après RT post-op



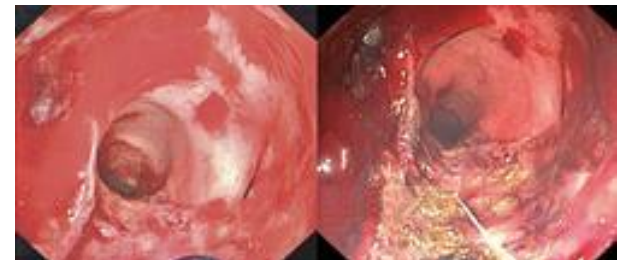
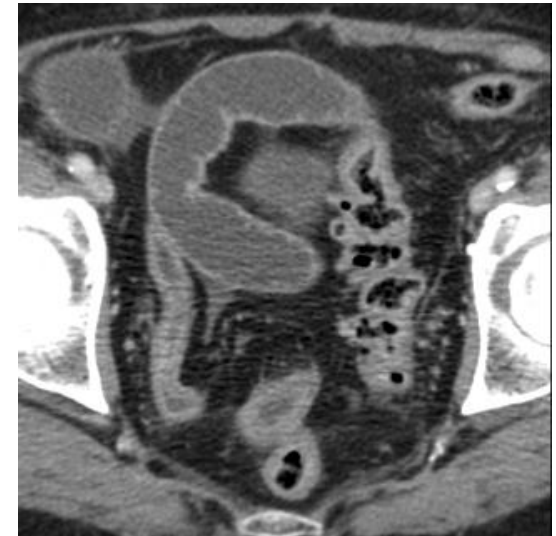
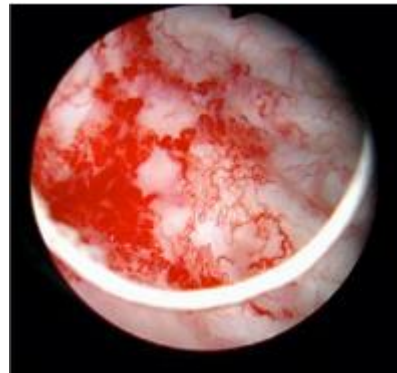
Les effets indésirables de la radiothérapie des cancers de l'utérus

Effets indésirables aigus de la radiothérapie

- **Symptômes digestifs**
- **Symptômes urinaires**
- **Plus rare la toxicité cutanée**

Quelles complications tardives

- Grêle radique
- Rectite
- Reins, uretère
- Cystite radique :
- Fistules vésicales
- Complications sexuelles



Conclusions

- Rôle princeps de la RT curiethérapie
- Permet un bon contrôle loco-régional
- Intérêt dosimétrique de la RCMI : grêle, rectum, vessie
- Importance de la multidisciplinarité
- Prise en charge en centre expert

