

CHIMIOThERAPIE NEO ADJUDANTE DANS LES CANCERS LOCALEMENT AVANCES DU COL UTERIN CHEZ DES PATIENTES RECEVANT UNE RADIOCHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE DANS PAYS AUX RESSOURCES LIMITEES

Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer in patients receiving a concomitant chemoradiotherapy in a low income country.

Diabaté K¹, Camara. F², Sidibé FM³, Diarra IM¹, Koné AS¹, Diakitè A¹, Bathily M³, Ly M⁴, Sima M⁵, Traoré A⁶, Sidibé S⁷, Diallo DA³.

1. Service radiothérapie Hôpital du Mali ; 2. Nutrition clinique et science des aliments Bamako-Mali ; 3. Service héματο-oncologie CHU Point G Bamako-Mali ; 4. Service d'oncologie médicale CHU Luxembourg Bamako-Mali ; 5. Service gynécologie et obstétrique CHU Point G Bamako-Mali ; 6. Service de gynécologie et obstétrique Hôpital du Mali ; 7. Service de radiologie CHU Point G Bamako-Mali

Correspondances : Koniba Diabaté ; Email : diabatekoniba2006kd@yahoo.fr ; Tel: +223 66974235

RESUME

Objectif : Les délais d'attente pour accéder à la radiothérapie sont longs dans notre contexte. L'objet de cette étude était d'analyser le résultat de la chimiothérapie néo adjuvante à la radiothérapie dans les cancers localement avancés du col utérin. **Patients et méthodes** : Nous avons réalisé une étude rétrospective allant d'avril 2014 à avril 2016 au centre de radiothérapie de l'hôpital du Mali. Les patients ont été regroupés selon l'âge, le type histologique, la taille de la tumeur, la classification de la FIGO 2002. Le schéma thérapeutique était une chimiothérapie néo adjuvante associant Paclitaxel 175 mg/m² et Carboplatine AUC 5 toutes les 3 semaines suivie d'une radiothérapie avec linac 6 MV à la dose de 70 Gy en raison de 5 séances de 2 Gy par semaine faite concomitamment à une chimiothérapie avec du cisplatine à la dose de 40 mg/m²/semaine. La réponse clinique était évaluée à la fin de la chimiothérapie néoadjuvante et de la radiochimiothérapie concomitante. **Résultats** : Trente patientes ont été incluses dans l'étude. L'âge moyen était de 53.63 ± 8.9 ans. La taille moyenne de la tumeur était de 5,17 cm (2 à 7 cm). Selon la classification FIGO 2002, 10 (33%) étaient en stade IIB distal, 17 (57%) étaient en stade IIIB et 3 (10%) en stade IVA. L'évaluation clinique à la fin de la chimiothérapie néo adjuvante avait retrouvé 17 % de réponses complètes (n=5), 10% de réponses partielles (n=3) 73 % d'évolutions stables (n=22). L'évaluation à la fin de la radiochimiothérapie concomitante avait trouvé une réponse complète chez 27 patientes (90%) et une maladie stable chez 3 (10%). **Conclusion** - La chimiothérapie néo adjuvante à la chimioradiothérapie concomitante dans les cancers localement avancés du col utérin permet la stabilisation de la tumeur et améliore le contrôle local. En raison des délais d'attente longs pour accéder à la radiothérapie, la chimiothérapie néo adjuvante est une alternative pour stabiliser la maladie et réduire le risque de métastases à distance des cancers du col utérin localement avancés. **Mots clés**: cancer du col utérin, Chimiothérapie néo adjuvante, chimioradiothérapie concomitante, ressources limitées.

ABSTRACT

Purpose: Delays to access to radiotherapy are long in our context. The purpose of this study was to analyze the effect of neoadjuvant chemotherapy to concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancers. **Patients and Methods**: We conducted a retrospective study from April 2014 to April 2016 at the radiotherapy center of "Hopital du Mali" in Bamako, Mali. Patients were allocated according to age, histological type, tumor size and the 2002 classification of the FIGO. Experimental protocol was the administration of a neoadjuvant chemotherapy with association of Paclitaxel 175mg/m² + Carboplatine AUC 5 every 3 weeks and radiotherapy cure with linac 6 MV at 70 Gy due to 5 sessions of 2 Gy per week associated with a concomitant chemotherapy with cisplatin at 40 mg/m²/week. The clinical response was assessed at the end of neoadjuvant chemotherapy and of concomitant chemoradiotherapy. **Results**: Thirty patients were included in the study. The mean age was 53.63 ± 8.9 years. The mean size of the tumor was 5.17 cm (2 to 7 cm). According to the 2002 classification of the FIGO stages IIB were 33% (n = 10); IIIB were 57% (n = 17) and IVA were 10% (n = 3). Clinical evaluation at the end of neoadjuvant chemotherapy found: complete response 17 % (n = 5), partial response 10% (n = 3) and stable disease 73 % (n = 22). Evaluation at the end of the concomitant chemoradiotherapy had found the complete response in 90% (n = 27) and stable disease in 10% (n = 3). **Conclusion**: Neoadjuvant chemotherapy to concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer allows stabilization of the tumor and improves local control. Due to long delays to access to radiotherapy treatment in our context; neoadjuvant chemotherapy is an alternative to stabilize the disease and prevent distant metastasis from locally advanced cervical cancers. **Keywords**: cervical cancer, neo-adjuvant chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy, Mali.

INTRODUCTION

Le cancer invasif du col utérin constitue le deuxième cancer en termes d'incidence chez la femme dans les pays en voie de développement et la quatrième cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde [1]. Il représente le premier cancer au Mali (registre de cancer 2012). Dans les pays sous-développés 70 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués à un stade avancé [2]. Le traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé (au-delà du stade IB1) est une radiothérapie pelvienne associée à une chimiothérapie concomitante [3]. Cette approche implique l'utilisation de cisplatine à 40 mg / m² par semaine pendant 6 semaines en association avec une radiothérapie standard [4]. Bien que la radiochimiothérapie concomitante (RCC) soit supérieure à la radiothérapie seule, le taux de survie globale à cinq ans reste faible chez les patientes atteintes de cancer du col utérin localement avancé [5, 6]. Plusieurs études de phase III avec chimiothérapie néo adjuvante (CNA) avant irradiation, dans le passé, ont montré des taux de réponse modérés avec une amélioration de la survie sans progression chez les patients ayant obtenu une réponse complète [5,7]. Cependant, ces études n'ont pas montré d'intérêt pour la survie globale. Cette séquence thérapeutique a été proposée depuis de nombreuses années [8]. Elle est essentiellement intéressante dans les régions du monde où l'accès à des services de radiothérapie est difficile voire impossible. Dans cette hypothèse, il a été envisagé de traiter les cancers avancés par une chimiothérapie première afin d'obtenir une réduction de la masse tumorale [8]. Au Mali, le délai d'attente de la radiothérapie est long ce qui nous a conduit à réaliser la CNA à la radiothérapie dans le but d'arrêter la progression, la dissémination métastatique des cancers du col utérin localement avancés. L'objectif de cette étude était d'analyser les résultats de la CNA à la radiochimiothérapie concomitante dans les cancers localement avancés du col utérin.

PATIENTS ET METHODES : Il s'agissait d'une étude rétrospective allant d'avril 2014 à avril 2016 au centre de radiothérapie de l'hôpital du Mali. Nous avons inclus les patientes présentant un cancer du col utérin localement avancés. Ont été exclus les cancers du col utérin avec métastases à distance. Les paramètres étudiés étaient l'âge, le type histologique, la taille de la tumeur, la classification de la fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) et les données thérapeutiques des patients. Le traitement était la CNA à base de Paclitaxel -Carboplatine puis radiothérapie avec linac 6 MV. La simulation était faite au scanner. La chimiothérapie concomitante était à base de

cisplatine 40 mg/m²/semaine. Le cisplatine était administré avec du sérum salé 0.9%. La réhydratation était faite avec du sérum salé 0.9% avant et après la cure de cisplatine elle était deux litres au total. L'examen physique et le bilan biologique étaient réalisés avant chaque séance de chimiothérapie. La réponse clinique était évaluée à la fin de la chimiothérapie et à la fin de la RCC. Cette évaluation était faite avec le critère de RECIST V1 [9]. La prise en charge nutritionnelle des patientes a été réalisée. La graduation de la toxicité était faite selon les critères de terminologie communs relatifs aux événements indésirables V4 [10]. Les données ont été analysées sur SPSS version 20.

La surveillance après traitement était faite tous les trois mois pendant deux ans, ensuite tous les six mois pendant trois puis une fois par an pendant quatre ans.

RESULTATS

Caractéristique des patientes (Tableau 1) :

Trente patientes ont été incluses dans l'étude. L'âge moyen était de 53.63 ± 8.9. Les signes cliniques étaient dominés par la métrorragie spontanée associée à la douleur pelvienne et les leucorrhées fétides. La biopsie avait objectivé un carcinome épidermoïde dans tous les cas. Le bilan d'extension constitué de scanner thoraco-abdomino-pelvien a été réalisé chez toutes les patientes. La taille moyenne de la tumeur était de 5,17cm (2 à 7 cm), évaluation faite par examen clinique et le scanner. Les patientes ont été classées selon la classification FIGO 2002 en stade IIB distal (n=10) 33%, IIIB (n=17) 57% et IVA (n=3) 10%.

Traitement : Les trente patientes ont été traitées par CNA de type Paclitaxel 175 mg/m² et Carboplatine AUC 5. Chaque cure était administrée à un intervalle de 3 semaines. La prémédication a été réalisée avant chaque cure avec l'anti émétique, les corticoïdes et les inhibiteurs de pompe à proton (IPP). Le nombre de cure de chimiothérapie administré était en moyenne 4,3 (2 à 8) (**Fig1**). L'évaluation clinique à la fin de la chimiothérapie néo adjuvante avait retrouvé: la réponse complète 17 % (n=5), la réponse partielle 10% (n=3) et la maladie stable 73 % (n=22). Le traitement adjuvant était la RCC réalisée chez toutes les patientes. Le traitement adjuvant était la radiothérapie externe (RTE) administrée à la dose de 70 Gy en raison de 5 séances de 2 Gy par semaine avec la chimiothérapie concomitante à base de cisplatine à la dose de 40mg/m²/semaine. L'évaluation à la fin de la RCC avait trouvé la réponse complète 90% (n=27) et la maladie stable 10% (n=3).

Toxicité : Les vomissements et diarrhées liquidiennes de grade II ont été enregistrés dans 60%(n=18) en cours de chimiothérapie néo adjuvante. Au cours de la RCC, 33% (n=10) des patientes ont présenté la diarrhée

liquidienne de grade II, 10% (n=3) des vomissements de grade II et 17 % (n=5) une radiodermite de grade II.

Trois patientes ont présenté une poursuite évolutive avec des métastases hépatique et pulmonaire une année après la RCC. Les trois patientes étaient décédées 2ans après la fin de la RCC. Les 27 autres patientes sont en vie et en bon contrôle local et régional.

Après un recul médian de 3,5 ans (2 à 4 ans), le taux de contrôle local était de 90%, et la survie globale était de 90%.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Age	29 - 72	100%
Age moyen	53.63 ± 8.9	
Signes cliniques		
Métrorragie spontanée	30	100%
Douleur pelvienne	30	
Leucorrhées fétides		
Diagnostic histologique		
Carcinome épidermoïde	30	100%
Taille tumeur	2 - 7	100%
Stades selon FIGO		
IIB distal	10	33%
IIIB	17	57%
IVA	3	10%
Traitement		
CNA	2 - 8	100%
RCC	30	100%
Evaluation		
Après chimiothérapie		
Réponse complète	5	17%
Réponse partielle	3	10%
Maladie stable	22	73%
Après radiothérapie		
Réponse complète	27	90%
Maladie stable	3	10%
Toxicité		
En cours de chimiothérapie		
Vomissement + diarrhée grade II	18	60%
En cours de radiothérapie		
Vomissement grade II	3	10%
Diarrhée grade II	10	33%
Radiodermite de grade II	5	17%
Evolution		
Métastases hépatique et pulmonaire	3	10%
Réponse complète	27	90%

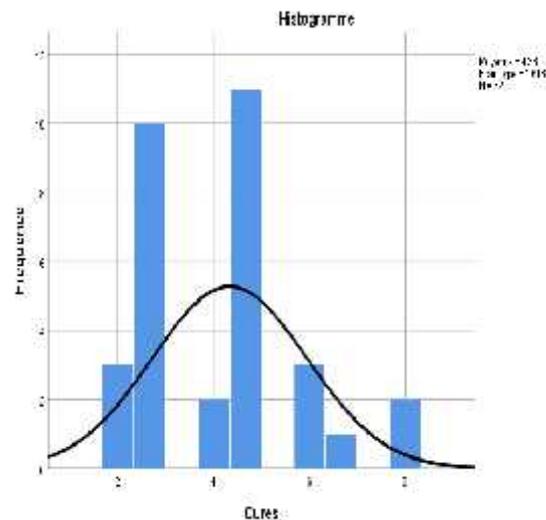


Fig 1: nombre de cure de chimiothérapie administré

DISCUSSION

Ce travail est une étude rétrospective sur la CNA au service de radiothérapie de l'hôpital du Mali. La difficulté dans cette étude est la non homogénéité de l'échantillon par rapport à la CNA. Dans notre étude, l'âge moyen était de 53.63 ± 8.9. Ce résultat est superposable aux âges moyens de 46 à 53 ans rapportés par des séries tant dans les pays riches que dans les pays pauvres [11-17]. Nous avons diagnostiqué le carcinome épidermoïde chez toutes nos patientes. Ce résultat est en accord avec les statistiques internationales. Zacharie Sando et al. [18] ont trouvé dans leur étude une prédominance de carcinome épidermoïde dans 87% des cas. Nous avons observé stade IIIB dans 57% et stade IVA 10% de cas selon FIGO, ceci s'explique par le long délai entre l'apparition des symptômes et le recours aux soins. Dans notre étude, la CNA à la radiothérapie a été utilisée chez toutes les patientes. Le rôle de la CNA dans les cancers localement avancés du col utérin a été exploré dans des études [4, 5, 7]. Les taux de réponse à la CNA dans ces études sont meilleurs que ceux rapportés dans des études antérieures avec 3 cures hebdomadaires avant radiothérapie [4, 5, 7]. Alors que la CNA aide en réduisant la taille de la tumeur primaire, ce qui rend le traitement local ultérieur (radiothérapie ou chirurgie) plus efficace, il peut avoir aussi un désavantage. Une petite proportion de patients peut ne pas répondre au CNA et retarde le RCC de quelques semaines. De plus, les composés du platine pourraient induire le développement de clones cellulaires radio résistants [19]. Le protocole Paclitaxel - Carboplatine a été utilisé dans notre étude, ce qui est conforme au protocole utilisé dans

l'étude de Singh et al.[20]. Dans notre étude, nous avons enregistré 17 % (n=5) de réponse complète, 10 % (n=3) de réponse partielle et 73 % (n=22) de maladie stable après la CNA. Alors que l'étude de Rajkumar et al. [21] avait trouvé 7.1% (n=2) de réponse complète, 60.7% (n=17) de réponse partielle, 25% (n=7) de maladie stable et 7.1% (n=2) des patients ont présentés des métastases à distance. Dans notre étude, nous avons enregistré des toxicités aiguës à type de nausées, vomissements de grade II en cours de CNA. Dans l'étude de Rajkumar et al [21], il a été enregistré des toxicités aiguës à type de neutropénie de grade III/IV dans 28,5% et une patiente avait développée des nausées vomissements, vomissements et diarrhée de grade II/IV.

CONCLUSION

La chimiothérapie néo adjuvante à la radiothérapie dans les cancers localement avancés du col utérin est une approche prometteuse. En raison de délais d'attentes longues pour le traitement par la radiothérapie, chimiothérapie néo adjuvante est une alternative pour stabiliser la maladie et éviter les métastases à distance des cancers du col de l'utérus localement avancés.

Déclaration de conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

RÉFÉRENCES

[1]. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence world-wide in 2012. Lyon: IARC; 2015 [site Internet, <http://globocan.iarc.fr/>].

[2]. Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;5:74-108.

[3]. Données InCA 2013. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-gynecologiques>

[4] Vale C. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (35): 5802-12.

[5] Tierney J. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA) collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001774.pub2> [Art. No.: CD001774].

[6]. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69-90.

[7]. Kumar L, Kaushal R, Nundy M, Biswal BM, Kriplani A, Kumar S, et al. chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *GynecolOncol.*1994; 54: 307-15.

[8]. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration: neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer.*2003; 39: 2470-2486.

[9].Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.*2000; 92 (3): 205-16.

[10] National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Events Versions 3 and 4. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_4_QuickReference_8.5x11.pdf.

[11]. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. 2010. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. **PubMed | Google Scholar**

[12]. Enow-Orock G, Mbu R, Ngowe NM. Gynecological cancer profile in the Yaounde population, Cameroon. *Clinics in Mother and Child Health.* 2006; 3(1): 437-44.

[13]. Mbakop A, Yomi J, Yankeum J, Nkegoum B, Mouelle Sone A. Cancer localisation in men and women aged over 50 in Cameroon. *Bull Cancer.* 1997; 84(12):1119-22.

[14]. Tonato Bagnan JA, Denakpo JL, Aguida B, et al. Epidemiology of the gynecological and mammary cancer to the HOMEL and in the CUGO Cotonou, Bénin. *Bull Cancer.* 2013; 100(2):141-6.

[15]. Dem A, Traoré B, Dieng MM. Gynaecological and breast cancers at the Dakar Cancer Institute. *Sante.* 2008;18(1):25-9.

[16]. Yakasai IA, Ugwa EA, Otubu J. Gynecological malignancies in Aminu Kano Teaching Hospital Kano: a 3 year review. *Niger J Clin Pract.* 2013; 16(1):63-6.

[17]. Holschneider CH. Premalignant and Malignant Disorders of the uterine cervix. In: DeCherney AH, Nathan L, Goodwin MT, Laufer N, editors. *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics and Gynecology*, Tenth Edition. 2006. New-York. The McGraw-Hill Companies. **PubMed | Google Scholar**

[18]. Zacharie Sando, Jovanny Tsuala Fouogue, Florent Ymele Fouelifack, et al. Profil des cancers gynécologiques et mammaires à

Yaoundé – Cameroun. Pan African Medical Journal.2014 ;17:28

[19]. Gonzalez-Martin Antonio, González-CortijoLucía, Carballo N, Garcia JF, Lapuente F, Rojo A, et al. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. GynecolOncol. 2012; 127 (3) : 467 – 71.

[20]. Singh RB, Chander S, Mohanti BK. Neoadjuvant chemotherapy with weekly

paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study. GynecolOncol. 2013; 129 (1): 124-8.

[21]. Rajkumar. B. S, Subhash. C, Mohanti. B.K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: A pilot study. Gynecologic Oncology. 2013;129: 124–128