

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Place de la radiothérapie dans le traitement des carcinomes épidermoïdes vulvaires

A propos d'un cas et revue de la littérature

X. WERENNE (1), J. HERMESSE (1), P. COUCKE (2), I. LOUVIAUX (3), F. GOFFIN (4)

RÉSUMÉ : Le carcinome épidermoïde localement avancé de la vulve est traité par radio-chimiothérapie concomitante en particulier si la chirurgie d'exérèse implique un délabrement important et/ou le recours à une stomie uro-digestive. Nous relatons, dans cet article, le cas inhabituel d'une jeune patiente présentant une lésion vulvaire avancée, traitée avec succès par une approche non chirurgicale.

MOTS-CLÉS : Carcinome épidermoïde vulvaire - Radiothérapie - Chimiothérapie

ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE VULVA
SUMMARY : Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva is treated with concomitant chemoradiotherapy if surgery is too mutilating and/or implies the use of stomy. We report in this paper, the unusual case of a young patient treated successfully with this non-surgical approach.

KEYWORDS : Squamous cell carcinoma - Radiotherapy - Chemotherapy

CAS CLINIQUE

Une jeune femme primipare de 34 ans, toxicomane, sans autre antécédent particulier, consulte pour prise en charge d'une induration douloureuse au niveau vulvo-vaginal qu'elle attribue à une infection. La patiente ne peut tolérer la position assise. L'examen clinique révèle une large lésion ulcéro-hémorragique latéralisée à gauche. La patiente est extrêmement algique, un examen clinique approfondi sans narcose s'avère impossible. L'examen sous anesthésie permet de définir l'extension clinique de la lésion et de la biopsier. Le périnée est remanié par un vaste ulcère nécrotique impliquant l'entièreté de la vulve et s'étendant au niveau des muqueuses vaginales. La tumeur entrecroise la fourchette postérieure, englobe l'urètre et infiltre en profondeur la fosse ischio-rectale gauche (fig. 1). Il existe également une lésion satellite de 2 cm para-anale droite. L'examen au spéculum révèle, outre l'infiltration de la muqueuse vaginale, un col remanié et suspect. Les creux inguinaux sont le siège de ganglions palpables péri-centimétriques mobiles. Les biopsies du col utérin révèlent une lésion dysplasique épidermoïde de haut grade (CIN III). L'analyse histologique des biopsies vulvaires et para-anales confirme l'infiltration par un carcinome épidermoïde infil-

trant moyennement à bien différencié associé à des lésions liées au *Human Papilloma Virus* (HPV).

La résonance magnétique nucléaire (RMN) pelvienne montre une volumineuse lésion tumorale développée aux dépens de la vulve s'infiltrant sur le côté gauche, sous la symphyse pubienne et envahissant l'urètre qui ne peut être individualisé de la tumeur. Elle remonte dans le vagin et s'insinue dans la fosse ischio-rectale. On retrouve, par ailleurs deux adénopathies inguinales pathologiques. On note également une prise de contraste à proximité du sphincter anal externe et de la marge anale, hautement suspecte (fig. 2). Le 5-FDG PET scanner confirme la nature hypermétabolique de la vaste lésion vulvo-vaginale mais également de la lésion para-anale droite. Les adénopathies inguinales sont hautement suspectes. Aucune métastase à distance n'est toutefois visualisée. Il s'agit d'une lésion néoplasique multifocale vulvaire de stade FIGO III compte tenu de l'extension urétrale, inguinale, anale et cervicale.

Les options de traitement sont la chirurgie d'exérèse, la chimiothérapie néo-adjuvante ou la radio-chimiothérapie concomitante. Lorsque la chirurgie d'exérèse en marges saines implique la mise en place d'une stomie digestive ou urinaire, l'option non chirurgicale est favorisée. Dans le cas présenté, la radiothérapie externe conformationnelle en 6 champs est proposée avec chimiosensibilisation. Le boost sur la lésion tumorale résiduelle habituellement réalisé par curiethérapie LDR est délivrée par une radiothérapie externe conformationnelle en 3 champs. Le volume cible était trop large pour pouvoir être implanté. Une dose de 45 Gy est tout d'abord délivrée à la lésion

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(3) Oncologue, Service d'Oncologie Médicale, CHR Citadelle, Liège.

(4) Gynécologue-obstétricien, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.



Figure 1. Lésion ulcéro-nécrotique de la vulve dont les biopsies révèlent un carcinome épidermoïde infiltrant.

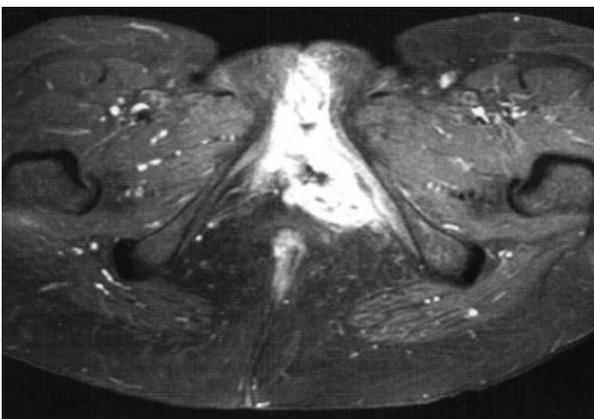


Figure 2. RMN pelvienne T1 avec injection de gadolinium montrant l'extension tumorale jusqu'à la fosse ischio-rectale.

primitive, à la lésion para-analesatellite et aux aires ganglionnaires inguinales, pelviennes et lombo-aortiques basses en 25 fractions de 1,8 Gy. Un boost de 20 Gy est ensuite délivré sur les lésions macroscopiques en 10 fractions de 2 Gy. La dose maximale est de 67,72 Gy et 95% du planning target volume (PTV) reçoit la dose de 61,75 Gy, qui correspond à 95% de la dose prescrite totale (fig 3a et b). Trois cures de chimiothérapie sensibilisante à base de cisplatine-5Fluouracil (CDDP-5Fu) sont délivrées. Au jour 1, le CDDP est délivré à la dose de 75 mg/m², le 5FU est délivré par pompe pendant 5 jours à la dose de 750 mg/m². Le cycle de CDDP-5FU est répété avec un intervalle libre de 3 semaines. Le traitement est délivré sans interruption malgré une neutropénie (1.200 neutrophiles/mm³) et une anémie modérée.

Au terme de celui-ci, la patiente signale une nette amélioration de l'ensemble des douleurs.

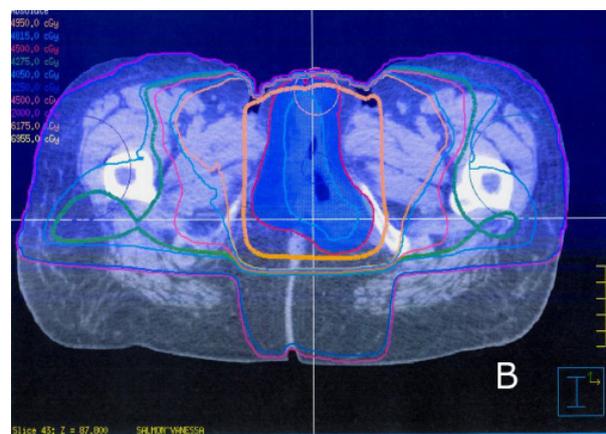
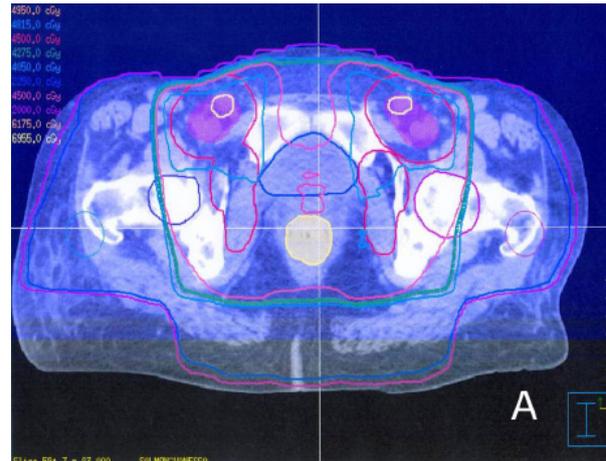


Figure 3. Traitement par radiothérapie externe conformationnelle. A : L'isodose 45Gy (orange) entoure les lésions tumorales et les aires ganglionnaires inguinales, pelviennes et lombo-aortiques basses. B : L'isodose 65 Gy (orange) entoure les lésions tumorales macroscopiques.



Figure 4. L'examen clinique à 9 mois de la réalisation du traitement montre une réépithélisation de l'ulcère post-radique.

Deux mois plus tard, un nouveau bilan est réalisé. La RMN pelvienne montre une disparition des adénopathies et une nette régression des lésions tumorales. Le PET scanner confirme une très bonne réponse tumorale avec disparition des fixations inguinales; cette réponse est considérée incomplète en raison de la persistance d'un foyer hypermétabolique vulvaire

gauche. De nouvelles biopsies ciblées révèlent un vaste ulcère post-radique avec absence de cellule néoplasique. La réponse tumorale est donc favorable. Un suivi clinique rapproché est recommandé. Une réépithélisation de l'ulcère est observée lors de l'examen clinique réalisé à 9 mois de la fin du traitement (fig. 4). Le PET Scanner réalisé à ce moment ne montre plus de lésion hypermétabolique. La patiente est considérée en rémission complète. L'examen cytologique ne démontre aucune lésion intra-épithéliale ou de malignité.

DISCUSSION

Le cancer de la vulve représente environ 5% de toutes les affections malignes touchant la sphère génitale féminine et survient le plus souvent chez les femmes âgées (âge médian de 65 à 70 ans) (1). Les facteurs de risques sont le tabagisme, l'infection par HPV, les maladies immunosuppressives et les affections dermatologiques chroniques tel le lichen scléreux. Son incidence a augmenté de 20% entre 1973 et 2000 (2), particulièrement chez les femmes jeunes. Cette tendance est attribuée aux modifications des comportements sexuels, aux infections persistantes par les HPV oncogènes et le tabagisme. Deux voies physiopathologiques sont considérées :

La première est liée aux HPV oncogènes et aux lésions de dysplasies de haut grade ou VIN basaloïde ou verruqueux (Vulvar Intraepithelial Neoplasia). Elle affecte principalement les patientes jeunes.

La deuxième est indépendante des HPV oncogènes. Ces cancers se développent le plus souvent chez des patientes plus âgées, dans le cadre d'un lichen scléreux et de VIN différencié.

Le cancer de la vulve est, dans 90% des cas, un carcinome épidermoïde. Les autres types histologiques possibles sont des mélanomes, adénocarcinomes, et sarcomes. Les principaux facteurs pronostiques sont le stade clinique, la taille tumorale, les embolies vasculaires et le statut ganglionnaire (1). La classification FIGO des tumeurs vulvaires dépend de leur extension en surface et en profondeur, de la présence d'adénopathies et de l'envahissement des structures adjacentes (tableau I).

La prise en charge a considérablement évolué en faveur d'un traitement plus individualisé visant une réduction de la morbidité. La chirurgie est le traitement standard des cancers épidermoïdes de stade précoce. Pour les stades

TABLEAU I. CLASSIFICATION FIGO DES CANCERS VULVAIRES

Stade 0	Carcinome <i>in situ</i> , carcinome intraépithélial
Stade I	Tumeur < 2 cm de diamètre, confinée à la vulve ou au périnée; les ganglions sont négatifs
Stade IA	Comme ci-dessus avec envahissement stromal < 1 mm
Stade IB	Comme ci-dessus avec envahissement stromal > 1 mm
Stade II	Tumeur confinée à la vulve et/ou au périnée, > 2 cm de diamètre; les ganglions sont négatifs
Stade III	Tumeur accompagnée : 1. d'une propagation adjacente à l'urètre inférieur et/ou au vagin et/ou à l'anus 2. d'une métastase ganglionnaire régionale unilatérale
Stade IVA	Tumeur envahissant urètre supérieur, muqueuse vésicale, muqueuse rectale, os iliaque ou métastase ganglionnaire régionale bilatérale
Stade IVB	Toute métastase à distance, y compris les ganglions pelviens

FIGO 1a, les récidives locales et les métastases ganglionnaires ne sont observées que dans des cas isolés (3). Pour les stades FIGO Ib-II < 4 cm, la vulvectomie totale, associée au curage inguino-fémoral bilatéral, a été remplacée par une exérèse élargie conservatrice et évaluation du statut ganglionnaire inguinal par la technique du ganglion sentinelle (4, 5). Pour les stades II > 4 cm, la lymphadénectomie inguino-fémorale bilatérale est requise. La radiothérapie pelvienne et inguinale est indiquée en post-opératoire s'il y a envahissement ganglionnaire (adénopathie unique avec rupture capsulaire ou multiples adénopathies entreprises) (6). Une radiothérapie locale adjuvante sera délivrée s'il y a présence d'une marge de résection positive ou proche associée à la présence d'embolies vasculo-lymphatiques (6).

Les stades FIGO III posent un réel problème de prise en charge. Il s'agit tout d'abord d'un groupe très hétérogène dont le pronostic vital est surtout conditionné par la présence ou non d'adénopathies inguinales. L'envahissement ganglionnaire massif est un pronostic très défavorable. Le taux de mortalité est sept fois supérieur s'il existe plus de trois ganglions envahis (1). Dans la série de Rouzier portant sur 895 patientes présentant un carcinome vulvaire stade FIGO III, la survie globale de 47% est diminuée à 27% par la présence d'adénopathies inguinales ($p < 10^{-10}$) (7). Pour les tumeurs résécables N+, la chirurgie locale associée à un «debulking» ganglionnaire, suivie d'une radiothérapie adjuvante est moins toxique qu'une

chirurgie locale associée à une lymphadénectomie inguino-fémorale bilatérale suivie d'une radiothérapie inguino-pelvienne et a même un impact positif sur la survie sans maladie et la survie globale en analyse univariée (8).

Pour les tumeurs localement avancées, la vulvectomie totale avec curage ganglionnaire ne doit être considérée que si la lésion peut être réséquée dans son entièreté, en préservant le sphincter et sans pour autant réaliser de dérivation digestive ou urinaire (stomie) (9). Le recours historique à une chirurgie à exérèse radicale avec mise en place de stomie doit être abandonné compte tenu de la morbidité importante et des répercussions psycho-sexuelles définitives. La chirurgie réalisée dans ces stades avancés, mais encore non métastatiques à distance, pourrait consister en une exentération postérieure, antérieure ou totale. Ce type de chirurgie est délabrante avec une morbidité physique, psychologique et un taux de mortalité opératoire non négligeable (10). Si l'exérèse est possible et reste raisonnable, on préconise une vulvectomie totale radicale suivie, au cas par cas, d'une reprise chirurgicale ou d'une radiothérapie adjuvante si atteinte focale d'une ou plusieurs tranches de section. Si une lymphadénectomie inguino-fémorale est requise, la lymphadénectomie pelvienne doit également être considérée en présence d'adénopathies inguinales macroscopiques.

Une radio-chimiothérapie concomitante (5-FU et mitomycine C, ou cisplatine), suivie d'une chirurgie de la tumeur résiduelle, apparaît comme modalité de traitement préférentiel pour réduire la morbidité de la chirurgie (11-13). Cependant, les taux de récurrence restent élevés : 0 à 33 % en cas de réponse complète et 40 à 100 % en cas de réponse partielle (14, 15). Si l'exérèse est impossible d'emblée, la littérature indique le traitement néo-adjuvant associant radio- et chimiothérapie à base de cisplatine avec ou sans 5FU jusqu'à une dose de 45 Gy comme standard. Une revue Cochrane de 5 études, portant sur la radiochimiothérapie néoadjuvante, a démontré une grande efficacité mais avec un niveau considérable de toxicité (16). L'opérabilité a pu être atteinte dans 63-92% des cas. Une deuxième étude Cochrane, portant sur 3 études dont 1 randomisée, a comparé une chirurgie première *versus* radiochimiothérapie néoadjuvante. Aucune de ces études n'a démontré un avantage en termes de contrôle local pour l'une de ces 2 options thérapeutiques et aucune différence de toxicité n'a pu être démontrée (17). Les résultats proviennent d'études de faible effectif et l'étude

randomisée mentionnée n'a été publiée que sous forme d'abstract. Si la tumeur n'est toujours pas résecable en marges saines après 45 Gy, la radiochimiothérapie sera poursuivie jusqu'à des doses de 60-65 Gy. A ce jour, aucune étude n'a comparé la radio-chimiothérapie exclusive (60-65 Gy) à une radio-chimiothérapie néo-adjuvante (45 Gy) pour les tumeurs localement avancées en termes de contrôle local et de toxicité. La radiochimiothérapie 60-65 Gy n'a été rapportée que dans des cas isolés ou dans des petites séries rétrospectives (18, 19). Dans le cas clinique rapporté, la lésion était initialement étendue à l'anus, l'urètre et la fosse ischio-rectale. Elle était fixée aux branches ischio-pubiennes et n'était donc pas résecable ni d'emblée, ni après 45 Gy.

Dans les stades IV, le pronostic est bien souvent sombre. Il est donc judicieux de poser la question sur l'intérêt d'un traitement agressif en particulier du point de vue de la préservation de la qualité de vie. La prise en charge thérapeutique se doit donc d'être individualisée. La chirurgie est lourde et mutilante. La radiothérapie reste le traitement de première intention. Les deux options restent néanmoins possible dans les stades IVa. Par contre dans les stades IVb, de très mauvais pronostic, la qualité de fin de vie de la malade est priorisée. Une chirurgie de propreté, une radiothérapie palliative ou encore une chimiothérapie pourront être discutées.

CONCLUSION

La radiothérapie fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du cancer vulvaire. Elle sera particulièrement utile dans les stades localement avancés et inopérables. Pour une patiente jeune, le traitement combiné de radio-chimiothérapie peut amener, dans une proportion non négligeable de cas, une rémission complète. Cette radiothérapie associée à une chimiothérapie sensibilisante doit donc être proposée comme alternative à une chirurgie mutilante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beller U, Maissoneuve P, Benedet JL, et al.— Carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*, 2003, **83**, 7-26.
2. Judson PL, Habermann EB, Baxter NM, et al.— Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol*, 2006, **107**, 1018-1022.
3. Sidor J, diallo-danebrock R, Eltze E, et al.— Challenging the concept of microinvasive carcinoma of the vulva : report of a case with regional lymph node recurrence and review of the literature. *BMC cancer*, 2006, **6**, 154-157.

4. Hacker NF, Van der Velden J.— Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer*, 1993, **71**, 1673-1677.
5. Plante M, Renaud MC, Roy M.— Sentinel node evaluation in gynecologic cancer. *Oncology*, 2004, **18**, 75-87.
6. Van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, et al.— Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer*, 1995, **7**, 2885-2890.
7. Rouzier R, Preti M, Sideri M, et al.— A suggested modification to FIGO stage III vulvar cancer. *Gynecol Oncol*, 2008, **110**, 83-86.
8. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, et al.— Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes-nodal debulking *versus* full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol cancer*, 2007, **17**, 154-157.
9. Benedet JL, Bender H, Jones III H, et al.— FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet*, 2000, **70**, 209-262.
10. Anderson BL, Hacker NF.— Psychosexual adjustment after vulvar surgery. *ObstetGynecol*, 1983, **62**, 457-461.
11. Acosta AA, Given FT, Frazier AB, et al.— Preoperative radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the vulva : preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*, 1978, **132**, 198-206.
12. Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT, et al.— Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. II. Results, complications and dosimetric and surgical considerations. *Am J Clin Oncol*, 1987, **10**, 171-181
13. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, et al.— Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin-C and radiotherapy. *Gynecol Oncol*, 1996, **61**, 321-327.
14. Levin W, Goldberg G, Altaras M, et al.— The use of concomitant chemotherapy and radiotherapy prior to surgery in advanced stage carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 1986, **25**, 20-25.
15. Berek JS, Heaps JM, Fu YS, et al.— Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*, 1991, **42**, 197-201.
16. Van doorn HC, Ansink A, verhaar-Langereis M, et al.— Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database syst Rev*, 2006, **3**, CD003752.
17. Shylastree TS, Bryant A, Howells RE.— Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. *Cochrane database Syst rev*, 2011, **4**, CD003752.
18. Koh WJ, Wallace HJ 3rd, Greer BE, et al.— Combined radiotherapy and chemotherapy in the management of local-regionally advanced vulvar cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, **26**, 809-816.
19. Uenoyama A, Kitagawa R, Sato A, et al.— A case of stage IVb vulvar cancer effectively treated by concurrent chemoradiotherapy with cisplatin. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, **38**, 1723-1725.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr X. Werenne, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : xwerenne@hotmail.com