Cancer du col utérin localement avancé :

approche multidisciplinaire

Lapaille L (1), De Cuypere M (2), Goffin F (2), Kakkos A (2), Gonne E (1), Hermesse J (3), Lovinfosse P (4), Delbecque K (5), Thille A (6), Kridelka F (2), Gennigens C (1)

Résumé : Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent chez la femme et est lié, dans > 95 % des cas, à une infection par le papillomavirus, dont l'incidence a chuté ces dernières années grâce au dépistage et à la vaccination. Près de la moitié de ces cancers sont diagnostiqués à un stade localement avancé avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 65 %. Ces dernières décennies, la stratégie de prise en charge de ces cancers localement avancés a considérablement changé. Elle a permis l'amélioration de la survie, mais surtout du contrôle local, ainsi que la réduction de la toxicité, grâce notamment à l'implémentation de l'imagerie. Le traitement standard consiste en une radiothérapie externe associée à une chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie intra-utérine. La place de la chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante est toujours en cours d'évaluation. De nouvelles approches thérapeutiques (immunothérapie), en complément du traitement standard, sont aussi à l'étude.

Mots-clés : ***Cancer du col utérin - Localement avancé - Radiothérapie - Curiethérapie - Chimiothérapie***

Locally-advanced cervix cancer : multidisciplinary management

Summary : Cervical cancer is the fourth most common cancer in women and is linked in over 95 % of cases to papillomavirus infection, the incidence of which has fallen in recent years due to screening and vaccination. Almost half of these cancers are diagnosed at a locally advanced stage with an overall 5-year survival of around 65 %. In recent decades, the management strategy of these locally advanced cancers has changed considerably and has allowed the improvement of survival but above all of local control as well as the reduction of toxicity, due to the implementation of imaging. Standard treatment consists of external beam radiation therapy combined with concomitant chemotherapy followed by intrauterine brachytherapy. The role of neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy is still being evaluated. New therapeutic approaches (particularly immunotherapy) in addition to standard treatment are also being studied.

Keywords : ***Cervical cancer - Locally advanced - Radiotherapy - Brachytherapy - Chemotherapy***

Introduction

Le cancer du col de l'utérus (CC) est le quatrième cancer dans la population féminine mondiale, ceci après le cancer du sein, du côlon et du poumon. Il représente 6,5 % de tous les cancers chez la femme, avec 604.127 nouveaux cas et 341.831 décès recensés dans le monde en 2020. Néanmoins, l'incidence et la mortalité varient d'un pays à l'autre, avec une prédominance dans les pays en voie de développement (1).

Le facteur de risque majeur est une infection par le papillomavirus (human papillomavirus = HPV). En effet, dans plus de 95 % des cas de CC, une infection permanente à HPV est mise en évidence. La lutte contre les pathologies liées à l'HPV est basée sur la vaccination, mais aussi sur un dépistage par le test cytologique de Papanicolaou (frottis) (2).

Les symptômes les plus fréquents du CC sont des métrorragies, de la dyspareunie ou des douleurs pelviennes secondaires à l'infiltration locale par la tumeur. Le CC peut aussi être asymptomatique, notamment lorsqu'il est détecté à un stade précoce grâce au dépistage.

Les sous-types histologiques les plus fréquents sont le carcinome épidermoïde (CE), l'adénocarcinome (ADC) et le carcinome adénosquameux représentant, respectivement, 70 %, 25 % et 5 % des cas. Contrairement au CE dont l'incidence et la mortalité ont baissé ces dernières années, l'incidence et la mortalité de l'ADC ont tendance à croître; cette différence peut être expliquée par une plus grande sensibilité du frottis pour la détection des CE par rapport aux néoplasies glandulaires (3).

La survie médiane à 5 ans est, respectivement, de 92 %, 65 % et 17 % pour les stades précoces, localement avancés et métastatiques et le pronostic des patientes avec une maladie récidivante est sombre.

La stratégie thérapeutique est basée sur la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO). La majorité des études citées dans cet article sont basées sur la classification FIGO 2009 même si, actuel-

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.
(3) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
(4) Service de Médecine nucléaire, CHU Liège, Belgique.
(5) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.
(6) Service de Radiologie, CHU Liège, Belgique.

lement, c'est la classification 2018 qui doit être utilisée comme standard. La chirurgie représente le traitement principal dans les stades précoces (stades FIGO 2018 IA-IB2). Pour les patientes avec un cancer du col localement avancé (CCLA) (stades FIGO 2018 IB3-IVA), un traitement par radiothérapie externe (RTE) associée à une chimiothérapie (CT) concomitante à base de cisplatine, suivie par une curiethérapie intra-utérine, est le standard selon toutes les recommandations internationales (4). Alors que les CCs au stade précoce sont souvent guérissables, 40 à 50 % des patientes voient leur cancer diagnostiqué à un stade localement avancé avec un pronostic tout autre. Cet article a donc pour objectif d'exposer l'approche multidisciplinaire optimale de ces CCLAs.

Classification selon la FIGO

En 2018, la FIGO a revu sa classification en y incorporant des données iconographiques et/ou anatomopathologiques. Les stades I sont des tumeurs strictement limitées au col; les stades II dépassent le col utérin, mais n'atteignent pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin; dans le cas contraire, on parlera de stade III. On parlera également de stade III en cas d'hydronéphrose ou d'envahissement ganglionnaire. Le stade IV concerne les cancers étendus aux parois des organes adjacents (rectum, vessie) (IVA) ou présentant des métastases à distance (IVB).

Deux modifications majeures ont été insérées dans cette version 2018 de la FIGO par comparaison à la précédente datant de 2009. Le stade IB est dorénavant divisé en trois sous-groupes en fonction de la taille de la tumeur : stade IB1 (≤ 20 mm), stage IB2 (> 20 mm à ≤ 40 mm) et stade IB3 (> 40mm). L'autre grande modification est l'inclusion du statut ganglionnaire. En effet, si les ganglions pelviens sont envahis, le stade est dit IIIC1. Si, par contre, les ganglions para-aortiques (PAOs) sont positifs, le stade est nommé IIIC2 (5, 6).

Bilan d'extension initial

La détermination du stade initial du CCLA a un impact majeur sur la prise en charge puisqu'elle va permettre de choisir la meilleure stratégie. Il faudra définir l'extension locale de la tumeur, le statut ganglionnaire (pelvien et PAO) et, enfin, exclure la présence de métastases.

Extension locale

L'examen clinique gynécologique, associé à une colposcopie permettant une biopsie, est indispensable pour obtenir un prélèvement histologique. La résonance magnétique nucléaire (RMN) pelvienne est un examen de choix pour l'évaluation de l'extension locale (7) et, notamment, de la taille tumorale et de l'invasion paramétriale (7, 8). Par contre, l'infiltration vaginale ou de la paroi pelvienne est évaluée avec plus de précision par l'examen gynécologique (9).

Ce sera donc la combinaison des informations apportées par l'examen clinique gynécologique réalisé par un gynéco-oncologue expérimenté et par la RMN pelvienne qui sera la meilleure approche. Une cystoscopie ou une rectoscopie peuvent être pratiquées afin de réaliser des biopsies en cas de suspicion d'envahissement vésical ou rectal sur les images de la RMN.

Évaluation du statut ganglionnaire

Ce statut ganglionnaire est fondamental car il influence le pronostic, mais également le plan de traitement. La tomographie à émission de positons avec injection de ^{18}F-2'-fluorodéoxyglucose ou [^{18}F]FDG-PET/CT est la technique de choix pour l'évaluation de celui-ci, étant supérieure à la RMN, voire au scanner (10).

L'incidence de l'envahissement des ganglions PAOs augmente avec le stade de la tumeur primitive, passant de 5 % en moyenne dans les stades I, à 23 % dans les stades III. La détection d'un tel envahissement est essentielle, car elle induit un changement du stade et modifie le champ d'irradiation. Il n'y a pas, actuellement, de consensus sur la meilleure stratégie de détection de ces ganglions (approche chirurgicale *versus* radiologique), ceci en raison de l'absence d'études randomisées concluantes. Notre équipe (11) ainsi que celle de Martinez et coll. (12), ont toutes les deux conclu que le risque d'envahissement ganglionnaire PAO est faible si le [^{18}F]FDG-PET/CT au diagnostic était négatif au niveau pelvien, rendant alors la lymphadénectomie non justifiée. Par contre, concernant les patientes avec des ganglions pelviens positifs sur le [^{18}F]FDG-PET/CT préopératoire, la stadification chirurgicale amène une modification du plan de traitement dans plus de 25 % des cas et est donc clairement justifiée (11, 12).

Bilan à distance

Le [^{18}F]FDG-PET/CT est la technique de choix pour cette évaluation initiale du statut métastatique. En effet, il montre 6 à 14 % de métastases à distance lors du bilan initial, avec une grande

spécificité (98 %), une valeur prédictive positive de 79 % et une sensibilité de 55 % (13).

Phases de traitement (Figure 1)

Des avancées majeures dans le traitement du CCLA ont été réalisées ces vingt dernières années, notamment avec l'introduction de techniques d'imagerie lors de la planification de la RTE et de la curiethérapie, permettant une plus grande précision et, notamment, l'épargne des organes à risque. L'autre grande avancée est l'ajout de la CT de manière concomitante à la RTE, ce qui a eu un impact favorable notamment au niveau du contrôle locorégional et à distance (14).

Radiothérapie

Radiothérapie externe (RTE)

Comme déjà évoqué, des évolutions technologiques considérables ont été réalisées ces dernières années, notamment en passant d'une RTE basée sur deux dimensions (2D) à une RTE à trois dimensions (3D), voire avec modulation d'intensité (Intensity-Modulated Radiation Therapy = IMRT) ou avec modulation d'intensité volumétrique par arcthérapie (Volumetric-Modulated Arc Therapy = VMAT). Toutes ces approches ont amené à une nette diminution des toxicités gastro-intestinales, génito-urinaires et hématologiques (15, 16). Concernant l'impact sur la survie, les résultats de différentes études sont contradictoires. En 2018, une méta-analyse portant sur plus de 1.000 patientes avec un CCLA a montré une survie globale et une survie sans progression à 3 ans équivalentes entre une RTE de type IMRT *versus* une RTE en mode 2D (16). Par contre, d'autres études, menées par Lin et coll. (17) et Viani et coll. (18), démontrent une amélioration de la survie à 5 ans.

Curiethérapie intra-utérine

Une fois de plus, les progrès amenés par l'imagerie ont permis de passer d'une technologie 2D à une technique 3D guidée par la

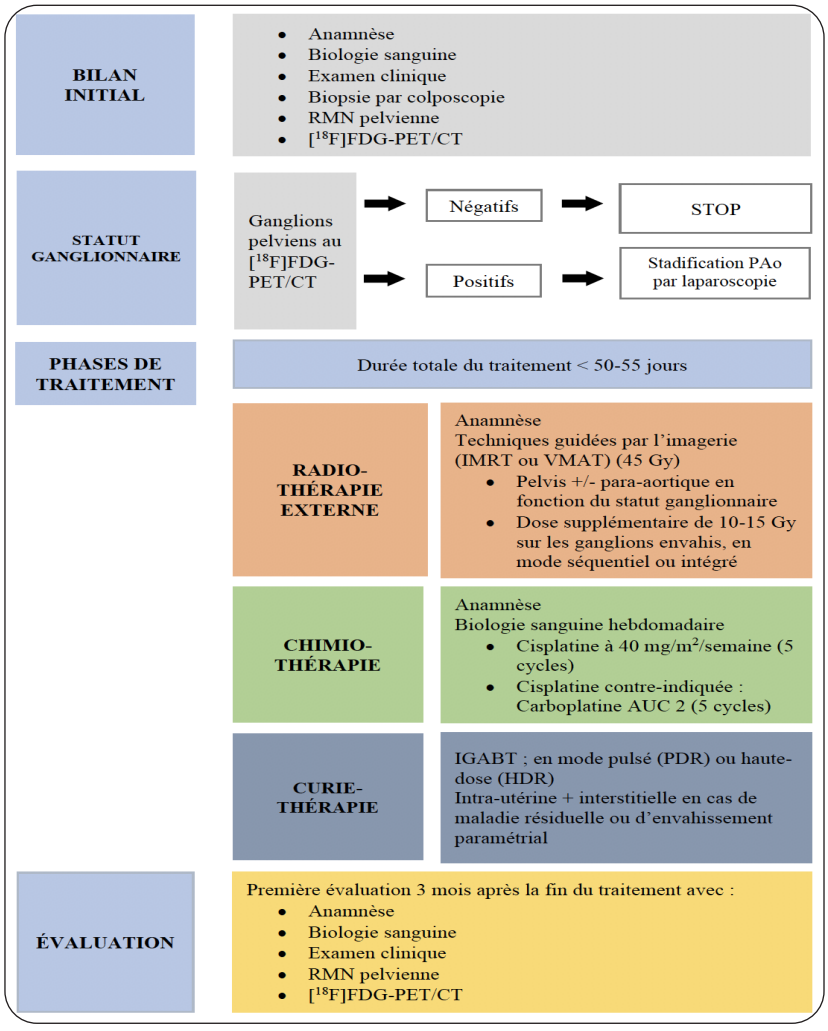

Figure 1. Traitement «étape par étape». Adapté de la référence 14.

RMN. Cette technologie de type «Adaptive Target Volume Concept» reflète la réduction tumorale à la fin de la radio-chimiothérapie avec une prescription de doses adaptées aux différents volumes cibles cliniques (Image-Guided Adaptive Brachytherapy = IGABT) (19). L'IGABT a donc amélioré considérablement le contrôle local et réduit les toxicités (20-22). La curiethérapie se fait selon un mode «pulsé» (pulsed-dose-rate [PDR]) ou, de plus en plus fréquemment, selon un mode «haute-dose» (high-dose-rate [HDR]). En cas de maladie résiduelle ou d'envahissement paramétrial, l'utilisation d'une technique de curiethérapie interstitielle doit être ajoutée, mais cette dernière est réservée à des centres d'expertise.

Chimiothérapie

Chimiothérapie concomitante

Le standard de traitement comporte donc actuellement une CT concomitante à la RTE. La CT consiste en du cisplatine administré de manière hebdomadaire. Ce standard est en vigueur depuis fin des années '90. En effet, en 1999, le National Cancer Institute (NCI) a émis une alerte disant que «la radio-chimiothérapie à base de cisplatine devait impérativement remplacer la radiothérapie seule chez les patientes avec un CCLA». Ce changement d'attitude thérapeutique était basé sur les résultats de cinq études de phase 3 comparant la RTE seule à la RTE combinée à une CT (cisplatine, 5-fluorouracile ou hydroxyurée) et qui ont démontré une réduction du risque de rechute locale ou à distance (23-27). Plusieurs méta-analyses ont, par la suite, confirmé l'impact de la CT combinée à la RTE, à la fois sur le contrôle local et la survie, comparativement à la RTE seule. Par contre, le taux de toxicité aiguë était plus élevé dans le bras comportant de la radio-chimiothérapie (28-30). La plupart de ces études n'ont néanmoins pas été menées à l'ère de la radiothérapie moderne adaptée à l'imagerie. L'impact de la CT sur le contrôle local et à distance serait supérieur en cas d'administration de 5 cycles plutôt que 4 ou moins (31, 32). Des études ont également été menées avec des doublets de CT (sel de platine + seconde drogue). Cette combinaison semble améliorer la survie, mais au prix d'une toxicité beaucoup plus importante, ce qui explique probablement pourquoi cette approche n'est pas utilisée en pratique (32, 33). La question s'est également posée concernant l'intérêt d'un schéma hebdomadaire de cisplatine en comparaison à un schéma toutes les trois semaines. Des méta-analyses semblent démontrer que le schéma hebdomadaire est associé à un taux de rechute locale plus important, sans pour autant impacter la survie globale. Par contre, la toxicité hématologique est considérablement réduite, ce qui conforte la place de la CT par cisplatine administrée de manière hebdomadaire en tant que standard (34).

Il est impératif que le temps de traitement total (radio-chimiothérapie + curiethérapie) soit inférieur à 50 à 55 jours. En effet, certaines études ont montré que le contrôle local était moindre plus le traitement était long, avec une perte d'efficacité estimée à 1 % par jour de traitement supplémentaire (35, 36).

Chimiothérapie adjuvante

L'utilisation d'une CT adjuvante, à savoir après la phase de traitement par RTE seule, voire par radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie, a été testée dans différentes études de phase 2 et de phase 3. Quatre études de phase 3 ont été conduites avec des résultats discordants et seule une étude correctement randomisée pourra fermement répondre à la question de l'intérêt ou non d'une CT adjuvante (37-39). C'est ce que nous attendons de l'étude OUTBACK qui compare un schéma classique de radio-chimiothérapie concomitante avec du cisplatine associée à une curiethérapie et suivie soit d'une surveillance ou d'une CT adjuvante à base de 4 cycles de carboplatine et paclitaxel toutes les 3 semaines. Le recrutement de cette étude est terminé et nous en attendons les résultats avec impatience.

Chimiothérapie néo-adjuvante

La CT néo-ajuvante, ou d'induction avant une chirurgie ou une radiothérapie, a été testée dans des études incluant un faible nombre de patientes avec des critères d'inclusion très hétérogènes. En effet, ces études comparaient la CT néo-adjuvante avant chirurgie, RTE seule ou encore radio-chimiothérapie, et les bras comparateurs étaient également très variés (chirurgie, RTE ou radio-chimiothérapie) (40). En résumé, l'interprétation de ces études hétérogènes est complexe; la CT néo-adjuvante n'est donc pas actuellement un standard de traitement dans les CCLA.

Place de l'hystérectomie de clôture

Les publications concernant ce sujet sont extrêmement complexes à interpréter car elles sont toutes différentes en termes de stades de la maladie, de doses et de techniques de RTE reçues, de schémas de CT et de techniques opératoires (y compris la réalisation ou non

d'une lymphadénectomie). Néanmoins, ces études démontrent clairement un taux élevé de complications postopératoires pour une absence de bénéfices en termes de survie (41-44). En effet, l'inflammation et la fibrose vasculaire induites par la radiothérapie entraînent un risque de complication chirurgicale élevé, notamment sous forme de fistules dans la région pelvienne. Une hystérectomie systématique de clôture n'est donc pas recommandée en routine et cette approche doit être considérée pour des patientes dans des situations très particulières avec, notamment, une extension primaire ou une anatomie utérine empêchant une utilisation adéquate de la curiethérapie (45).

L'hystérectomie en cas de maladie résiduelle ou de rechute locale est un autre sujet de controverse. Un point majeur à souligner est que les techniques d'imagerie (RMN pelvienne et [^{18}F] FDG-PET/CT) ne permettent pas de prédire avec certitude la présence d'une maladie résiduelle ou non. L'évaluation tumorale à 3 mois de la fin du traitement est réalisée par l'examen clinique gynécologique, la RMN pelvienne et le [^{18}F]FDG-PET/CT (20). Valduvieco et coll. ont rapporté une corrélation de l'ordre de 60 % entre la RMN et l'examen clinique à 3 mois, et jusqu'à 80 % à 6 mois (46). De plus, Vincens et coll. ont rapporté un taux de faux positifs de 50 % entre la RMN et les résultats anatomopathologiques; ces résultats décevants sont liés à cette extrême difficulté d'interprétation de la RMN après une RTE, vu l'aspect très inflammatoire (47). Concernant le [^{18}F]FDG-PET/CT, celui-ci est extrêmement utile, mais les résultats doivent être à nouveau interprétés avec beaucoup de précautions vu que la valeur prédictive négative est bien plus élevée que la valeur prédictive positive (48-50).

Nouvelles approches thérapeutiques

Le taux de récidive chez ces patientes atteintes d'un CCLA reste élevé, avec une survie à 5 ans de l'ordre de 65-70 %. Ces résultats insatisfaisants ont poussé plusieurs équipes à explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment en combinaison avec le traitement standard précité (51).

La place de l'angiogenèse en tant que facteur de mauvais pronostic dans le CC est bien établie. L'inhibition de cette angiogenèse par le bévacizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), a prouvé son activité dans des situations de CC en rechute ou métastatique (52). En cas de CCLA, les résultats d'une étude de phase 2 semblent intéressants, mais méritent confirmation (53).

Une autre approche, très prometteuse, concerne des traitements d'immunothérapie et, notamment, l'utilisation des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires comme les «anti-programmed cell death/cell death-ligand» (PD-1/PD-L1) et les «anti-cytotoxic T-lymphocytes-associated antigen 4» (CTLA-4), déjà bien connus en oncologie générale et également dans les CC en situation métastatique ou de rechute (54). Le rationnel de combiner ces inhibiteurs de points de contrôle avec la RTE est d'augmenter la réponse immunitaire anti-tumorale en induisant des dommages d'ADN, des morts cellulaires, et en favorisant la présentation d'antigènes tumoraux. Signalons également que le CC est lui-même une tumeur hautement immunogène puisque l'infection chronique à HPV induit une réponse immunitaire naturelle. De plus, 88 % des CCLA ont une expression du PD-L1 ≥ 1 % (55). Plusieurs études associant cette radio-chimiothérapie à des anti-CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) ou PD-L1 (durvalumab, atézolizumab) sont actuellement en cours (54-56).

Une vaccination à visée thérapeutique dirigée contre l'HPV ainsi que des thérapies cellulaires utilisant des «Tumor-Infiltrating Lymphocytes» (TILs) sont d'autres traitements potentiels. Ils sont actuellement surtout étudiés en situation métastatique, mais pourraient très bien être également implémentés en situation localement avancée (54-59).

Impact du traitement sur la qualité de vie sexuelle

Les séquelles à long terme de tous ces traitements doivent être prises en compte avec un intérêt particulier pour leur impact sur la vie sexuelle. La morbidité sexuelle est une problématique complexe due à la fois à des facteurs physiques et psychologiques, eux-mêmes reliés à des facteurs tumoraux et thérapeutiques variés. Plusieurs études rétrospectives ont conclu que la dysfonction sexuelle est particulièrement présente après une radiothérapie, bien que les femmes traitées par hystérectomie radicale peuvent aussi la subir (60-62). L'impact de la radiothérapie est principalement dû à la fibrose pelvienne, à la sténose vaginale et à l'altération de la lubrification vaginale menant à de la dyspareunie et à des troubles sexuels (63). De plus, la RTE, via la destruction de la fonction ovarienne, entraîne une ménopause précoce chez les femmes jeunes traitées pour un CCLA. Une transposition ovarienne peut

préserver cette fonction ovarienne chez 94 % des patientes traitées par curiethérapie seule, mais chez seulement 65 % en cas de traitement de radio-chimiothérapie suivi d'une curiethérapie (64). Il est très important, dans la prise en charge multidisciplinaire de ces patientes, d'optimaliser la prévention de cette morbidité vaginale en proposant de la revalidation «sexuelle» personnalisée et de discuter la place d'un traitement hormonal substitutif (65), d'une dilatation pelvienne en cas de besoin ou de la kinésithérapie pelvienne.

Résumé pratique de la stratégie thérapeutique (Figure 1)

Le traitement standard du CCLA est une RTE (IMRT ou VMAT) associée à une CT concomitante à base de cisplatine suivie par une curiethérapie adaptée à l'imagerie (IGABT) dont la durée totale doit être inférieure à 55 jours. La CT de type cisplatine est administrée à une dose de 40 mg/m² toutes les semaines aux premier ou second jours de chaque semaine de RTE (5 cycles). Dans les cas où la patiente n'est pas éligible au cisplatine (notamment en cas d'insuffisance rénale), le carboplatine AUC2 peut être une alternative. La RTE est classiquement administrée à une dose de 1.8 Gy par jour, 5 jours par semaine, pendant 25 jours, pour une dose totale de 45 Gy sur l'ensemble du pelvis. Le traitement est ensuite complété par une curiethérapie de type IGABT avec une dose additionnelle de 30 à 40 Gy centrée sur la tumeur initiale, pour une dose totale reçue de 85 Gy. Les ganglions atteints initialement sont traités par un boost de 10 à 15 Gy. En cas de ganglions PAOs envahis (évalués par imagerie et/ou chirurgie), le champ d'irradiation est étendu afin de couvrir cette région. Le rôle précis de la CT néo-adjuvante et adjuvante est encore débattu, mais celles-ci ne sont clairement pas un standard. Nous sommes dans l'attente des résultats de deux grandes études randomisées de phase III, à savoir les études INTERLACE et OUTBACK pour clôturer ce débat.

Malgré les avancées significatives, la survie globale à 5 ans des patientes avec CCLA stagne aux alentours de 65 à 70 %. Le risque de rechute est de 30 à 40 % et celle-ci est alors de très mauvais pronostic. En fait, les rechutes locales sont devenues bien plus rares grâce à la radiothérapie «moderne»; le problème majeur reste les rechutes à distance (66). De nombreuses options thérapeutiques sont donc à l'essai et visent, notamment, l'ajout de traitements anti-angiogéniques, des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ou encore des thérapies cellulaires avec des TILs ou la vaccination. L'hystérectomie de clôture systématique n'est pas recommandée vu qu'il n'y a aucune preuve d'amélioration de la survie et qu'elle est associée à une morbidité élevée, notamment en termes de fistules. La place de la chirurgie en cas de maladie résiduelle ou de rechute locale est un autre débat, avec des décisions prises au cas par cas.

Le schéma optimal de suivi des CCLA reste non défini. Il se base essentiellement sur un suivi clinique et anamnestique, sans aucun bénéfice démontré d'une imagerie systématique. Rappelons que la majorité des récidives se développent dans les 2 à 3 ans après la fin du traitement.

Conclusions

La nouvelle classification FIGO 2018 doit faire office maintenant de référence dans la prise en charge du CC. Rappelons qu'elle utilise à la fois l'imagerie et/ou l'anatomopathologie pour stadifier correctement le CC. Le terme «cancer du col localement avancé» (CCLA) regroupe les CCs appartenant aux stades IB3-IVA. La stratégie de prise en charge a également considérablement évolué ces dernières années.

L'imagerie a pris une place prépondérante dans la mise au point initiale, dans la planification de la radiothérapie et dans l'évaluation post-traitement. Ces nouvelles approches de radiothérapie basées sur l'imagerie ont considérablement amélioré les résultats en termes de contrôle local, avec également un impact sur la survie globale, mais surtout en termes de réduction de la toxicité.

Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;**71**:209-49.
2. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;**393**:169-82.
3. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, et al. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. *Br J Cancer* 2004;**90**:1784-6.
4. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;**28**:641-55.
5. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;**145**:129-35.

6. No authors listed. Corrigendum to «Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri» [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-35]. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;**147**:279-80.

7. Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J, et al. What is the role of imaging at primary diagnostic work-up in uterine cervical cancer? *Curr Oncol Rep* 2019;**21**:77.

8. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, et al. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;**23**:2005-18.

9. Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging - An analysis from the EMBRACE study. *Gynecol Oncol* 2020;**159**:136-41.

10. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;**142**:413-9.

11. De Cuypere M, Lovinfosse P, Goffin F, et al. Added value of para-aortic surgical staging compared to 18F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: An ONCO-GF study. *Eur J Surg Oncol* 2020;**46**:883-7.

12. Martinez A, Voglimacci M, Lusque A, et al. Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;**47**:1252-60.

13. Gee MS, Atri M, Bandos AI, et al. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: analysis from the ACRIN 6671/GOG 0233 multicenter trial. *Radiology* 2018;**287**:176-84.

14. Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, et al. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021; doi: 10.1080/14737140.2021.

15. Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, et al. Improvement in patient-reported outcomes with intensity-modulated radiotherapy (RT) compared with standard RT: a report from the NRG oncology RTOG 1203 study. *J Clin Oncol* 2020;**38**:1685-92.

16. Lin Y, Chen K, Lu Z, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018;**13**:177.

17. Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, et al. Intensity modulated radiation therapy and image-guided adapted brachytherapy for cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;**103**:1088-97.

18. Viani GA, Dos Santos FM, Pavoni JF. Significant impact on the oncologic outcomes with intensity modulated radiotherapy and conformational radiotherapy over conventional radiotherapy in cervix cancer patients treated with radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2020;**25**:678-83.

19. Tan LT, Tanderup K, Kirisits C, et al. Image-guided adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;**29**:284-98.

20. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;**103**:305-13.

21. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Maroun P, et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015;**139**:288-94.

22. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JC, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;**100**:116-23.

23. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;**340**:1137-43.

24. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;**340**:1144-53.

25. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;**340**:1154-61.

26. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;**17**:1339-48.

27. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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* 2000;**18**:1606-13.

28. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. 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**:5802-12.

29. 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* 2010;**2010**:CD008285.

30. Datta NR, Stutz E, Liu M, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;**145**:374-85.

31. Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, et al. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2014;**133**:256-62.

32. Escande A, Khettab M, Bockel S, et al. Interaction between the number of chemotherapy cycles and brachytherapy dose/volume parameters in locally advanced cervical cancer patients. *J Clin Med* 2020;**9**:1653.

33. Ma S, Wang J, Han Y, et al. Platinum single-agent vs. platinum-based doublet agent concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Oncol* 2019;**154**:246-52.

34. Zhu J, Zhang Z, Bian D, et al. Weekly versus triweekly cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma: an updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;**99**:e18663.

35. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2016;**120**:441-6.

36. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;**83**:148-55.

37. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;**55**:1226-32.

38. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, 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* 2011;**29**:1678-85.

39. Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;**125**:297-302.

40. Mahmoud O, Einstein MH. Which patients with cervical squamous cell carcinoma might benefit from neoadjuvant chemotherapy? *J Clin Oncol* 2018;**36**:1543-7.

41. Houvenaeghel G, Lelievre L, Gonzague-Casabianca L, et al. Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;**100**:338-43.

42. Morice P, Rouanet P, Rey A, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012;**17**:64-71.

43. Ferrandina G, Ercoli A, Fagotti A, et al. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications. *Ann Surg Oncol* 2014;**21**:1692-9.

44. Varela Cagetti L, Zemmour C, Minsat M, et al. Lessons from radiochemotherapy and modern image-guided adaptive brachytherapy followed by hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2020;**156**:328-34.

45. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Guidelines insights: Cervical cancer, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;**18**:660-66.

46. Valduvieco I, Biete A, Rios I, et al. Correlation between clinical findings and magnetic resonance imaging for the assessment of local response after standard treatment in cervical cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013;**18**:214-9.

47. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy : correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. *Cancer* 2008;**113**:2158-65.

48. 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* 2012;**83**:185-90.

49. Lima GM, Matti A, Vara G, et al. Prognostic value of posttreatment 18F-FDG PET/CT and predictors of metabolic response to therapy in patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiation therapy: an analysis of intensity- and volume-based PET parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;**45**:2139-46.

50. Scher N, Castelli J, Depeursinge A, et al. (^{18}F)-FDG PET/CT parameters to predict survival and recurrence in patients with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Cancer Radiother* 2018;**22**:229-35.

51. Verma J, Monk BJ, Wolfson AH. New strategies for multimodality therapy in treating locally advanced cervix cancer. *Semin Radiat Oncol* 2016;**26**:344–8.

52. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;**370**:734-43.

53. Schefter T, Winter K, Kwon JS, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). RTOG 0417: Efficacy of bevacizumab in combination with definitive radiation therapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;**88**:101-5.

54. Cohen AC, Roane BM, Leath CA 3rd. Novel therapeutics for recurrent cervical cancer: moving towards personalized therapy. *Drugs* 2020;**80**:217-27.

55. Yang W, Lu YP, Yang YZ, et al. Expressions of programmed death (PD)-1 and PD-1 ligand (PD-L1) in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinomas are of prognostic value and associated with human papillomavirus status. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;**43**:1602-12.

56. Mayadev J, Nunes AT, Li M, et al. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;**30**:1065-70.

57. Basu P, Mehta A, Jain M, et al. A randomized phase 2 study of ADXS11-001 listeria monocytogenes-listeriolysin O immunotherapy with or without cisplatin in treatment of advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;**28**:764-72.

58. Mayor P, Starbuck K, Zsiros E. Adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2018;**150**:361-9.

59. Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, et al. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;**37**:2538.

60. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;**340**:1383-9.

61. Schover LR, Fife M, Gershenson DM. Sexual dysfunction and treatment for early stage cervical cancer. *Cancer* 1989;**63**:204-12.

62. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Mols F, et al. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;**73**:1501-9.

63. Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol* 2005;**23**:7428-36.

64. Hoekman EJ, Broeders EA, Louwe LA, et al. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2019;**45**:1328-40.

65. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;**31**:352-9.

66. Verjans J, Kridelka F, De Cuypere M, Gennigens C. Locally advanced cervical cancer: a descriptive analysis of 20 patients with a visceral recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;**2**:255-61.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Lapaille, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

Email : louis.lapaille@chuliege.be