HAL
open science

Rôle de la TEP TDM et de l'IRM avec séquence de diffusion dans l'évaluation de la réponse au traitement des cancers avancés (stades IB2–IVA) du col de l'utérus

Simon Dandoy

To cite this version:

Simon Dandoy. Rôle de la TEP TDM et de l'IRM avec séquence de diffusion dans l'évaluation de la réponse au traitement des cancers avancés (stades IB2–IVA) du col de l'utérus. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01502752

HAL Id: dumas-01502752

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01502752v1

Submitted on 6 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Simon DANDOY

Né le 9 Novembre 1988 à Croix (NORD)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 MARS 2017

Rôle de la TEP TDM et de l'IRM avec séquence de diffusion dans l'évaluation de la réponse au traitement des cancers avancés (stades IB2 –IVA) du col de l'utérus.

PRESIDENT DU JURY : Professeur Bernard DUBRAY

DIRECTRICE DE THESE : Docteur Chantal HANZEN

MEMBRES DU JURY : Professeur Pierre COLLINET

Professeur Pierre VERA

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique

Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu’elle n’entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MEMBRES DU JURY

Au Professeur Bernard DUBRAY

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury. Je vous suis très reconnaissant d'avoir encadré ma formation d'oncologue radiothérapeute, j'ai beaucoup appris à vos côtés, j'espère conserver votre rigueur, votre esprit critique et votre sens clinique. Vous étiez un interlocuteur privilégié en tant que coordonnateur du DES avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler. Je n'oublierai jamais tout cela. Veuillez recevoir ma sincère gratitude et mon profond respect.

Au Professeur Pierre COLLINET

Quel plaisir immense et quelle joie de partager cette thèse avec toi ! Traiter ce sujet portant sur la gynéco oncologie est un beau clin d'œil tant tu as été un moteur et un modèle pour moi tout au long de mon cursus depuis presque 11 ans maintenant. Je te suis extrêmement reconnaissant de m'avoir conseillé et guidé à Lille puis à Rouen. Ton titre de professeur prend tout son sens lorsque l'on est à tes côtés. Tu es un excellent clinicien à l'écoute et bienveillant, un très bon chirurgien et un super médecin ! Nous avons vécu de grandes choses sur le plan privé et familial, j'espère un jour avoir la chance de travailler avec toi.

Au Professeur Pierre VERA

C'est un grand honneur de vous avoir comme membre du jury. Votre présence et ce sujet de thèse confirment les liens privilégiés entre les services de radiothérapie et de médecine nucléaire. Veuillez recevoir ma sincère gratitude et mon profond respect.

Au Docteur Chantal HANZEN

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et cela été pour moi une évidence après seulement quelques heures passées à vos côtés. Je me souviendrai toute ma vie de cette première consultation ensemble en cette froide et sombre matinée de novembre 2012 où je n'osais bouger un orteil tellement j'étais intimidé. Tout cela a bien changé depuis ! J'ai appris à vous connaitre, à vous apprécier puis à vous adorer. Nos origines belges nous ont rapidement rapprochés. Vous m'avez appris les bases de la radiothérapie, votre sens de la clinique et de la bienfaisance pour les patients. Cette thèse est un travail commun depuis plusieurs mois. Je vous remercie pour votre considérable disponibilité, votre indéfectible soutien et votre intense motivation. Je vais pouvoir dans quelques mois avoir l'honneur de vous tutoyer !

A ma famille,

Mélanie, tu m'accompagnes depuis presque 11 ans dans mes études et dans ma vie. Tu en as constamment supporté les aléas et les contraintes. Tu as toujours été mon premier soutien et tu as grandement contribué à mon équilibre de vie. Hâte de poursuivre et de réaliser nos différents projets de vie ensemble.

A mes parents qui ont toujours été là, vous êtes pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de la médecine et dans le couple que vous formez. Par vos spécialités, vous êtes à l'écoute des patients, dans l'empathie et toujours disponibles. Vous aimez votre métier à tel point que vous avez du mal à évoquer la retraite ! Sans vouloir m'influencer et en respectant mes choix vous m'avez transmis votre passion et j'ai choisi la cancérologie. Merci pour tout.

A mon frère, pour tous les bons moments partagés avec toi et nos passions communes. Tu m'as laissé l'honneur d'être diplômé avant toi ! Je t'en remercie.

A mes grands-parents, Pierre, Nadine, Marie Rose et surtout à Bernard qui aurait été fier et heureux d'assister à la thèse d'un de ses petits-enfants.

A ma belle-famille,

Yves et Nicole, merci pour votre accueil, votre générosité, votre disponibilité qui ont été une des clefs dans la réussite de mes études. Comme vous l'avez toujours fait avec vos enfants vous m'avez toujours soutenu. Tout ceci a contribué aux nombreux succès professionnels et familiaux. Comme mes parents, vous m'avez transmis les valeurs du travail, de l'abnégation et de la persévérance.

Dominique, Isabelle, Natacha, Sébastien et Smeralda, c'est une grande fierté d'intégrer une famille soudée. Merci pour les nombreux moments de détente et de joie passés avec vous.

A mes amis,

A Pierre Lemonnier, mon fidèle ami, je suis heureux de te rejoindre comme docteur. Nous nous ressemblons par notre capacité à savoir se détendre en dehors du travail. Continuons à profiter de la vie !

A Julien Dartus, même si nous avons été séparés pendant mon internat, tu resteras une des plus belles rencontres de mes années de médecine lilloises. Nous allons nous retrouver, je m'en réjouis.

A Hélène, Clément, Camille et Jean Baptiste, c'est un grand plaisir de partager cette thèse avec vous. Notre amitié est forte et le restera. Clément, je te remercie de m'avoir prêté tes talents de traducteur.

Emilie et Valère, notre rencontre a sonné comme une évidence tant nous partageons de points communs. Merci pour ces belles années à Rouen que vous m'avez permis de vivre. Emilie c'est toujours un plaisir de travailler avec toi, nous avons partagé une année d'internat dans le travail et la bonne humeur. Valère que de belles choses ensemble au golf et en dehors. Je ne vous remercierai jamais assez.

Aux belles relations d'amitiés à Rouen avec Olivier, Camille, Mathieu, Claire, Pascal et Axelle. La distance n'entachera pas ce que nous avons construit. Je suis très heureux de vous avoir rencontrés.

Maxime, Louise, Geoffrey, Matthieu, Matilde Sm, Lucie, Romain, Laetitia, Clémence, Nathalie, Violette, vous étiez des collègues et vous êtes devenus des amis. J'ai eu la chance de côtoyer de futurs très bons médecins, j'en suis très heureux. Nous avons passé de très bons moments tous ensemble et avec vos familles qui ne cessent de s'agrandir ! Le destin nous amènera peut être à travailler ensemble, ça sera avec plaisir.

A mes collègues,

Je tenais à remercier l'ensemble des médecins des services de radiothérapie, d'oncologie médicale, d'hématologie et de chirurgie du centre Henri Becquerel. J'ai effectué tous mes semestres sur le centre, c'est dire à quel point j'y suis attaché et je m'y suis bien senti. J'ai apprécié votre gentillesse, votre disponibilité dans l'encadrement de ma formation. J'ai aimé cette interaction entre les différents services qui a pour but de toujours faire ce qu'il y a de mieux pour le patient. Je sais ce que je perds en quittant le CHB.

Des mentions particulières:

Au Dr Auvray, grâce à vous j'ai apprécié l'ORL, vous m'avez sans cesse tiré vers le haut. On a souvent travaillé ensemble dans la bonne humeur et avec l'humour qui vous caractérise, c'était un plaisir.

Au Dr Veresezan, je retiendrai ta rigueur, l'importance du travail bien fait, Monsieur Radiothérapie ORL.

Au Dr Thureau, tu m'auras beaucoup impressionné pendant ces quatre années et demie. Tu fais énormément de choses pour l'amélioration de la formation des internes. Ton investissement permanent est remarquable et difficilement égalable. Malheureusement pour toi les journées ne durent « que » 24h. Je te souhaite de poursuivre tout cela pour le service de radiothérapie.

Au Dr Lefebvre, ça a été un grand plaisir de travailler avec toi. Malgré ton changement de statut au cours de mon internat tu es restée la même : simple, accessible et brillante.

Au Dr Rigal pour ta gentillesse et ta bonne humeur malgré ton métier parfois difficile.

A l'ensemble des internes et anciens internes du DES d'oncologie, Lamya, Camille, Thierry, Emeline, Ioana, Maxime, Clémence, Marine, Mathilde Sm, Laetitia, Lucie, Romain, Mathilde Sa, Nathalie, Geoffrey, Michaël, Matthieu, Violette, Anne, Mathilde D. J'ai eu la chance de partager mon internat avec une équipe d'internes solidaires, unis et surtout très

sympathiques. Certains d'entre vous sont même devenus des amis. Nos moments de détente et notre superbe entente m'ont aidé à surmonter les moments parfois psychologiquement difficiles de notre métier.

Aux docteurs Abeer Najem et Guillaume Marie, j'ai hâte d'intégrer votre équipe, c'est une grande fierté, merci pour ces très bons moments passés ensemble lors de mes remplacements à l'hôpital de Boulogne sur Mer.

A Coralie, pour ta gentillesse et ton dévouement pour ton métier. Quel plaisir de travailler avec toi.

A mes infirmières préférées d'oncologie, de belles rencontres : Sylvie, Audrey, Alice, Isabelle et les autres.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION 17
1.1 EPIDEMIOLOGIE 17
1.2 ANATOMOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION 19
1.3 JUSTIFICATION DE L'ETUDE 20
2. MATERIEL ET METHODES 21
2.1 SELECTION DES PATIENTES. 21
2.2. DONNEES RELEVEES ET TRAITEMENTS 21
2.3 EVALUATION POST THERAPEUTIQUE 22
2.3.1 Evaluation à l'IRM 22
2.3.2 Evaluation à la TEP TDM 22
2.3.3 Chirurgie de clôture 23
2.4 SUIVI DES PATIENTES 23
2.5 ANALYSE STATISTIQUE 24
3. RESULTATS 24
3.1 PATIENTES ET TRAITEMENTS 24
3.2 ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTIQUES 27
3.3 APPORT DU COUPLAGE DES DEUX EXAMENS 28
3.4 CHIRURGIE DE CLOTURE 31
3.5 APPORT DE LA RELECTURE 31
4. DISCUSSION 33
4.1 APPORT DE LA TEP TDM 33
4.2 APPORT DE L'IRM 34
4.3 CHIRURGIE DE CLOTURE 35
4.4 RELECTURE 36
5. PERSPECTIVES 36
6. CONCLUSION 36
7. DECLARATION D'INTERET 37
8. REFERENCES 37
ANNEXES 41
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION FIGO 2009 DES CANCERS DU COL UTERIN. 41
ANNEXE 2: GRILLE D'INTERPRETATION DE L'IRM POST THERAPEUTIQUE 42
ANNEXE 3: GRILLE D'INTERPRETATION DES TEP PRE ET POST THERAPEUTIQUES 43
ANNEXE 4: SURVIE SANS RECIDIVE A 2 ANS SELON LE STADE FIGO DES 98 PATIENTES. 44
ANNEXE 5: IMAGERIE TEP ET IRM AVANT ET APRES TRAITEMENT 45
ARTICLE SOUMIS 48
RESUME 57

Rôle de la TEP TDM et de l'IRM avec séquence de diffusion dans l'évaluation de la réponse au traitement des cancers avancés (stades IB2 –IVA) du col de l'utérus.

Role of PET CT and MRI with DWI in the assessment of response to treatment of locally advanced cervix cancer (stages IB2 to IVA).

1. Introduction

1.1 Epidémiologie

A l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus représente le deuxième cancer avec près de 500 000 nouveaux cas par an et correspond à la troisième cause de mortalité dans le monde, après les cancers du sein et du poumon. Il y a 270 000 décès chaque année, dont 85 % survenant dans les pays en voie de développement (Figure 1).

En France, il s'agit du troisième cancer gynécologique en incidence annuelle après le cancer de l'endomètre et le cancer de l'ovaire. Il concerne environ 3000 femmes chaque année (1). Le cancer du col de l'utérus se situe au 18ème rang des localisations cancéreuses et se situe par sa fréquence au 11e rang des cancers féminins (soit 2 % des cancers chez la femme). Son incidence ne cesse de régresser depuis près de trois décennies, ce qui est le cas dans la plupart des pays industrialisés grâce notamment au dépistage des lésions pré cancéreuses. L'âge médian au diagnostic est estimé à 51 ans. L'apparition d'un cancer invasif est précédée par des lésions pré cancéreuses. Toute lésion pré cancéreuse a une probabilité d'évoluer vers un cancer mais aussi une probabilité non négligeable de régresser spontanément. Un peu plus de 1000 femmes décèdent chaque année du cancer du col de l'utérus, l'incidence de la mortalité baisse également chaque année (Figure 2 et 3). Les régions Normandie et Hauts de France présentent des taux d'incidence et de mortalité supérieurs à la moyenne nationale.

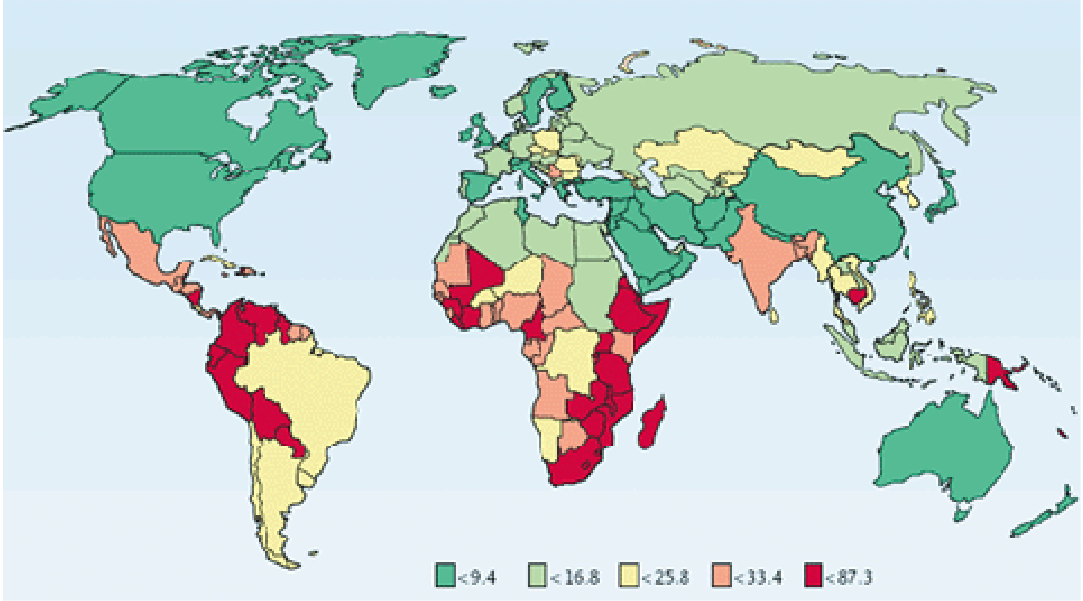


Figure 1 : Incidence pour 100 000 habitants du cancer du col utérin dans le monde (Gallois et al Jle 2007)

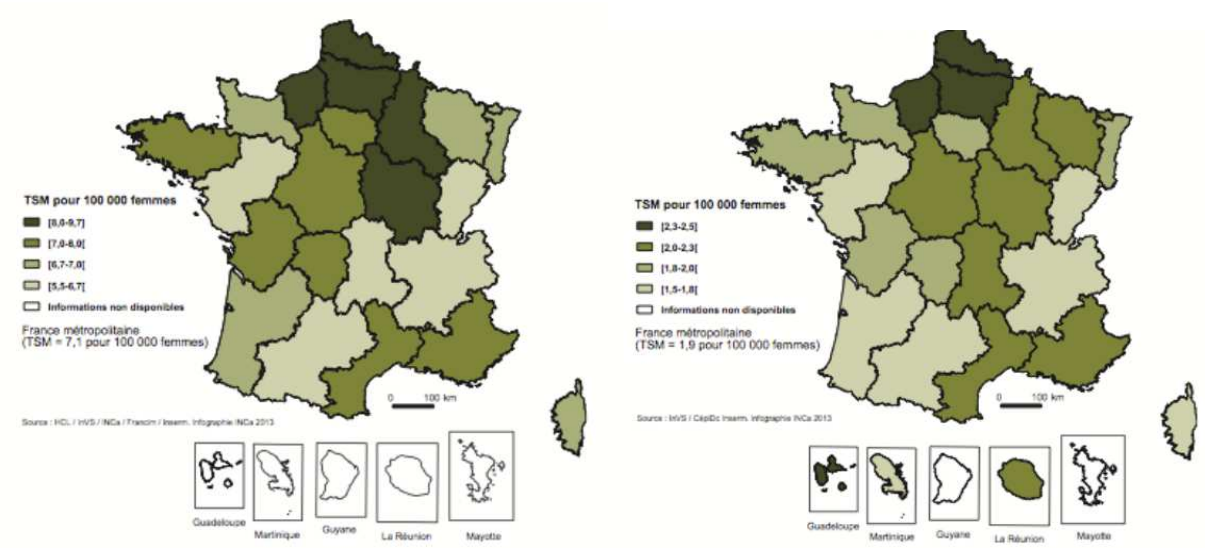


Figure 2 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus en France en 2012 (INCA 2012)

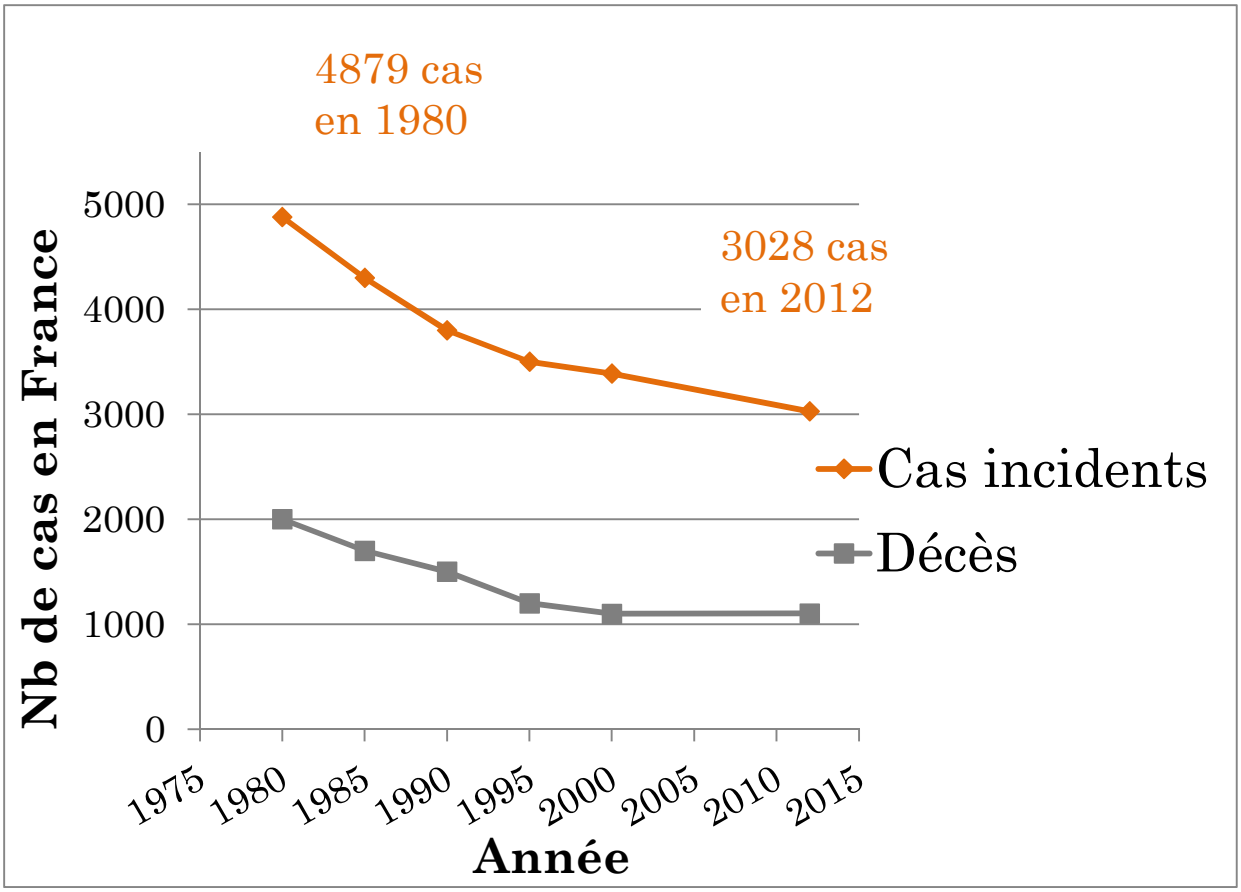


Figure 3: Evolution de l'incidence de la mortalité en France du cancer du col de l'utérus depuis 1980 (d'après les chiffres de l'INCA en 2015)

Le principal facteur de risque de développement de lésions cervicales de haut grade est l'infection par les Human Papilloma Virus 16 et 18. Le tabac et l'immunodépression induite par le VIH sont également des facteurs de risque connus.

1.2 Anatomopathologie et classification

Les cancers du col utérin prennent généralement naissance dans la zone de transition entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium malpighien. Dans 80% des cas il s'agit de carcinome épidermoïde contre 20% d'adénocarcinome. L'évolution reste longtemps locorégionale, avec une extension cervicale dite de « proche en proche ». Le franchissement de la membrane basale définit alors le stade invasif du cancer, avec extension possible vers les paramètres, l'espace para-cervical, les ganglions locorégionaux et dans 15 % des cas une extension métastatique à distance Les facteurs pronostiques sont essentiellement la taille de la lésion, le stade tumoral (envahissement du vagin, des paramètres, du plancher pelvien) (2,3) et l'atteinte ganglionnaire lombo aortique en TEP TDM (4).

Le stade de la maladie est toujours déterminé par la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique 2009 (FIGO) (5) (annexe 1) qui est une classification clinique tenant compte essentiellement de l'extension loco régionale de la tumeur. Cette classification ne prend pas en compte l'atteinte ganglionnaire, pelvienne ou lombo aortique, contrairement à la classification TNM. Le bilan paraclinique nécessaire pré thérapeutique comprend une TEP TDM (Tomographie par émission de positons au 18 fluorodésoxyglucose ^{18}F) et une IRM (Imagerie par résonance magnétique) pelvienne. Un curage lombo aortique de stadification est réalisé chez les patientes sans atteinte ganglionnaire sur la TEP TDM pour aider à la définition du volume cible anatomique (6). La radio chimiothérapie associée à la curiethérapie représente le traitement standard des formes localement avancées (stade IB2-IVA) (7–9). La chirurgie de clôture est controversée (10,11) et souvent décidée sur la présence d'un résidu tumoral clinique ou radiologique. En France, les variations de pratiques restent majeures, certaines équipes réalisant une hystérectomie systématique, d'autres réservant la chirurgie à moins de 20 % des cas ou n'opérant jamais.

1.3 Justification de l'étude

Malgré un traitement optimal, on observe une récidive sur 3 dans les deux années du diagnostic et 90 % des rechutes locales ou à distance se manifestent dans les 2 ans après la fin des traitements (12). L'absence de rechute à 2 ans représente donc un critère pronostic majeur de la bonne réponse au traitement. A ce jour, deux modalités évaluent la réponse au traitement après radio chimiothérapie. D'une part, l'IRM, considérée supérieure à la TDM pour l'évaluation post thérapeutique et qui dans notre centre est pratiquée avec la séquence de diffusion depuis 2009. D'autre part, la TEP TDM dont la place est aussi bien définie dans le bilan d'extension (13) mais qui reste à préciser dans l'évaluation de la réponse tumorale. Dans notre centre elle a été pratiquée en routine à partir de 2011. La décision de la réalisation d'une chirurgie de clôture est prise sur la présence d'un résidu tumoral sur l'une ou l'autre de ces modalités.

Notre étude a pour objectif principal d'évaluer l'association entre la réponse à l'IRM avec séquence de diffusion couplée à la TEP TDM après radio chimiothérapie et curiethérapie des cancers du col utérin et la survenue d'une progression locale ou métastatique à 2 ans. Nous évaluerons dans un deuxième temps l'intérêt de la chirurgie de clôture. Nous analyserons aussi l'interprétation des examens en intention de traiter et après relecture.

2. Matériel et méthodes

2.1 Sélection des patientes.

Entre 2007 et 2014, de manière rétrospective, toutes les patientes traitées dans notre centre pour un cancer du col utérin histologiquement prouvé ont été sélectionnées de manière consécutive. Les patientes présentant un cancer de stade FIGO IB2 à IVA ont été retenues. Celles-ci devaient avoir bénéficié en pré thérapeutique et lors de l'évaluation post thérapeutique des deux modalités d'imagerie comprenant une IRM avec séquence de diffusion et une TEP TDM. La durée minimum de suivi était de 2 ans après le diagnostic.

2.2. Données relevées et traitements

En plus du stade FIGO, des caractéristiques cliniques des patientes et du type histologique, l'atteinte ganglionnaire en TEP TDM et IRM initiale a été relevée au niveau lombo aortique ou pelvien. En cas d'absence de suspicion d'envahissement lombo aortique sur la TEP TDM initiale, un curage lombo aortique par voie rétro péritonéale de stadification a été effectué.

Le traitement standard délivrait une association de radio chimiothérapie suivie d'une curiethérapie utéro vaginale. Toutes les patientes ont été traitées par radiothérapie externe conformationelle 3 D (RT3D) ou par modulation d'intensité (RCMI) avec des photons de haute énergie (18 MeV) et avec un fractionnement et un étalement standard de 45 Gy en 25 fractions de 1.8 Gy sur cinq semaines. Lorsque la chimiothérapie concomitante n'était pas refusée ou contre indiquée, elle était systématiquement délivrée avec du cisplatine de manière hebdomadaire à la dose de 40 mg/m² pendant les 5 semaines de radiothérapie. En cas d'insuffisance rénale, du carboplatine AUC 2 était prescrit. Une dosimétrie était réalisée à partir d'un scanner le plus souvent injecté en coupes d'épaisseur de 2.5 mm. Le volume tumoral clinique (CTVt) incluait le col, la totalité de l'utérus, les paramètres et une partie du vagin en fonction de son envahissement. Le volume clinique ganglionnaire (CTVn) incluait les aires iliaques internes, externes, ilio obturatrices, iliaques communes et pré sacrées en fonction de l'extension ganglionnaire tumorale. Toutes ces structures étaient délinéées selon les recommandations de contourage (14) sur une console Varian Medical System (plateforme Éclipse, USA). Les marges PTV (*Planified Target Volume*) étaient générées automatiquement par application d'expansion 3D de 1 cm pour le CTVt et de 7 mm pour le CTVn. Une balistique à 4 champs a été le plus souvent utilisée avec une conformation des lames placées automatiquement autour du PTV et pour certaines patientes une technique RCMI avec *boost* intégré de 5,4 à 9 Gy sur les aires ganglionnaires considérées comme positives à la TEP TDM initiale. La curiethérapie utérovaginale a été pratiquée de 2007 à 2011 au Centre Henri Becquerel par l'utilisation de sondes utero vaginales de Césium en

bas débit, mises en place avec un applicateur de Lellouche délivrant une dose de 15 Gy à 20 gy normalisée au point A puis étirée au CTV IR en respectant les contraintes de dose à la vessie (*D2cc* vessie 80-85 Gy) et au rectum *D2cc* rectum 70-75 Gy). Par la suite, toutes les applications de curiethérapie ont été réalisées au Centre François Baclesse de Caen par curiethérapie à bas débit pulsé. Un traitement était défini comme complet si la patiente avait bénéficié du traitement décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire, à savoir administration des 5 cures hebdomadaires de chimiothérapie, pas d'interruption de radiothérapie de plus de trois jours ouvrés, délivrance de la dose prévue de radiothérapie (minimum 45 Gy) et réalisation de la curiethérapie.

2.3 Evaluation post thérapeutique

L'évaluation de la réponse par TEP TDM et IRM était réalisée systématiquement six semaines après la curiethérapie vaginale.

2.3.1 Evaluation à l'IRM

L'ensemble des examens d'IRM a été réalisé au Centre sur une machine Philips 1.5 T (Philips Medical System) Des séquences en pondération T2 sagittales, axiales et coronales (épaisseur de coupe: 4 mm) étaient réalisées puis en pondération T1 axiales, T1 dynamique après injection de 0.2ml /kg de gadolinium à raison de six séquences de 16 secondes espacées de 20 secondes puis des séquences tardives. Les séquences de diffusion ont été réalisées dans le plan axial et sagittal avec un b0 et un b800. Une réponse était considérée comme complète s'il existait une disparition de toutes les lésions cibles et non cibles (disparition du volume et de l'hyper signal T2 tumoral, reconstitution de l'anatomie zonale normale du col, retour de l'hypo signal T2 homogène normal du stroma cervical). Tous les ganglions devaient avoir leur plus petit axe inférieur à 10 mm. La réponse était considérée comme incomplète en cas de réponse partielle (diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles), en cas de progression tumorale (augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles ou apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions) ou en cas de maladie stable (pas de critères suffisants pour une réponse partielle et pour une progression). L'ensemble des examens a été relu de manière rétrospective en double aveugle par deux radiologues expérimentés. Les aspects en diffusion ont été évalués par une interprétation subjective de l'intensité du signal sur la séquence 800 et sur la cartographie du coefficient apparent de diffusion.

2.3.2 Evaluation à la TEP TDM

L'examen a été réalisé par une acquisition TDM de la base du crâne jusqu'à mi-cuisse immédiatement suivie de l'acquisition TEP. En cas de réplétion vésicale et donc d'activité

intra vésicale trop importante lors de l'examen ou en l'absence d'anomalie métabolique dans les aires ganglionnaires pelviennes sur l'acquisition initiale, une deuxième acquisition plus tardive centrée sur le pelvis était réalisée. Les images TEP ont été reconstruites par une méthode OSEM 3D puis fusionnées aux images du scanner. Une réponse était considérée comme complète en cas de disparition complète de la lésion tumorale primitive cervicale ou disparition de tout hyper métabolisme au sein de la lésion tumorale résiduelle du col utérin, définie par une intensité de fixation inférieure ou égale au bruit de fond péri lésionnel. Une réponse était considérée comme incomplète en cas de stabilité ou de diminution de l'intensité de fixation de la lésion primitive résiduelle avec persistance d'un hyper métabolisme dont l'intensité de fixation est supérieure au bruit de fond péri lésionnel ou en cas de progression métabolique de la maladie. Chaque examen a été relu en double aveugle de manière rétrospective par deux médecins nucléaires expérimentés. Les TEP TDM pré thérapeutiques de l'ensemble des patientes ont également été relues afin de déterminer les SUV max (*Standard Uptake Volume Maximum*) et les MTV *(Metabolic Tumor Volum)* définis par un seuillage adaptatif en pré et post thérapeutiques. Ces valeurs ont permis le calcul de deltas MTV et delta SUV max à savoir le pourcentage de variation du paramètre d'un examen à l'autre sur la cible tumorale.

2.3.3 Chirurgie de clôture

En cas de résidu tumoral décelé sur l'IRM ou sur la TEP TDM, il était décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire de réaliser une chirurgie de clôture. Celle-ci avait lieu dans les 8 à 12 semaines après la fin des traitements. L'acte chirurgical consistait en une hystérectomie ou colpo hystérectomie simple ou élargie avec ou sans annexectomie. Parfois une pelvectomie était réalisée.

2.4 Suivi des patientes

La récidive à 2 ans était définie comme la survenue d'une atteinte loco régionale ou métastatique confirmée à l'imagerie par rapport à la date de diagnostic. Par la suite, les patientes étaient suivies de manière standardisée selon les référentiels de la SFOG (Société Française d'oncologie gynécologique) à savoir tous les 4 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans avec un examen clinique réalisé en alternance par le chirurgien et le radiothérapeute. Les examens d'imagerie étaient réalisés uniquement en cas de symptômes.

2.5 Analyse statistique

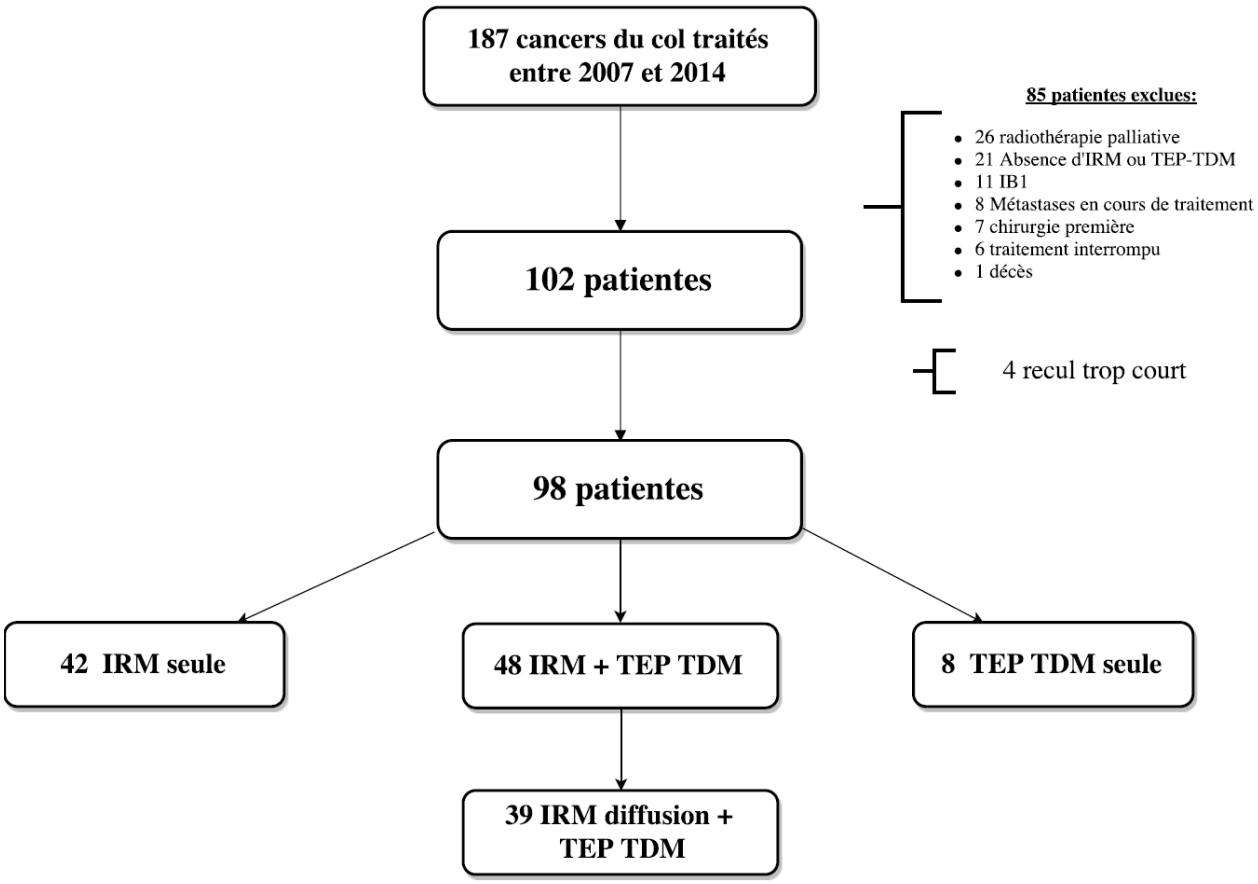
Les probabilités de survie sans récidive et de survie globale ont été calculées selon la méthode de Kaplan Meier à partir de la date de diagnostic. Les courbes de survie ont été comparées par les tests du *Log Rank*. Les seuils de sensibilité et de spécificité ont été analysés par la réalisation de courbes ROC. Les facteurs pronostiques ont fait l'objet d'une analyse uni variée. L'ensemble des analyses a été effectué sur le logiciel *MedCalc.*

3. Résultats

3.1 Patientes et traitements

187 patientes ont été traitées pour un cancer du col utérin invasif entre 2007 et 2014 (Figure 4), 98 patientes ont été traitées de manière curative et ont bénéficié d'une imagerie post thérapeutique soit par IRM seule (avec ou sans diffusion), soit par TEP TDM seule ou les deux avec un recul minimum de 2 ans. La survie sans récidive de ces 98 patientes est détaillée dans l'annexe 4. Au final, 39 patientes ont été incluses dans l'étude et ont bénéficié de l'évaluation par les deux examens dont l'IRM avec séquence de diffusion. Les caractéristiques des patientes sont détaillées dans le tableau 1. La durée moyenne de suivi a été de 39,8 mois. 14 patientes n'ont pas eu de curage lombo aortique, 5 en raison de la positivité de la TEP TDM et 9 en raison de comorbidités. 2 patientes ont eu un curage lombo aortique malgré une TEP positive. Dans un de ces 2 cas il s'agissait d'un faux positif confirmé à l'examen anatomo-pathologique. La survie sans récidive locale ou métastatique à 2 ans selon le stade FIGO est présentée en figure 5.

Figure 4 : Schéma de l'étude



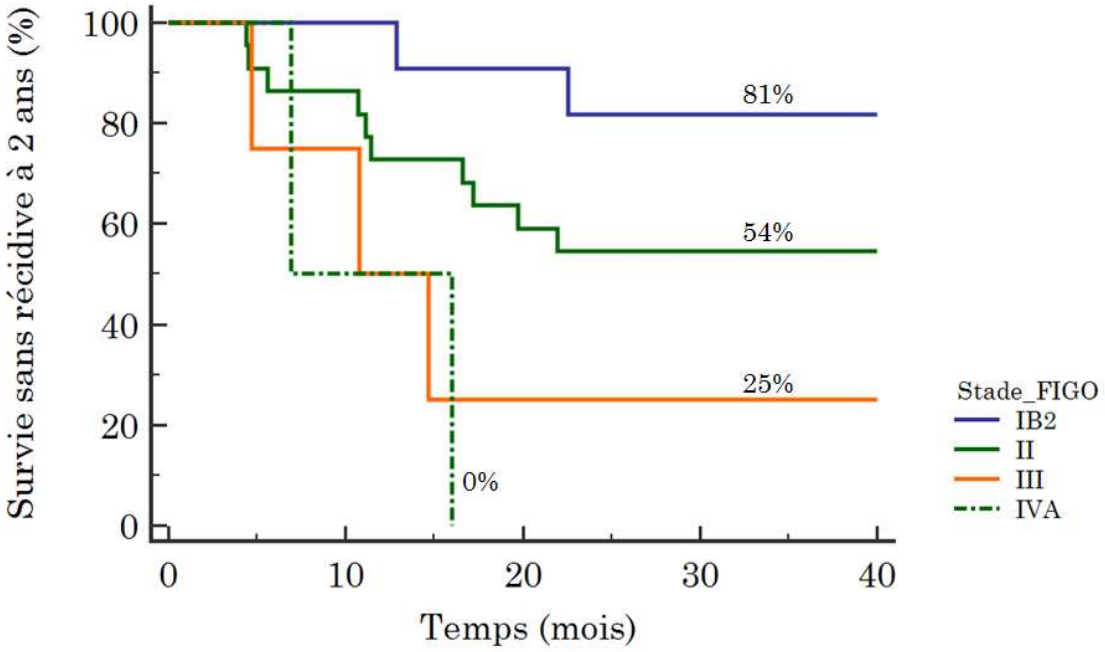


Figure 5 : Survie sans récidive à 2 ans selon le stade FIGO

Age médian (extrêmes)	*54 (26-87)*
Stade FIGO	
IB2	*11 (28%)*
II	*22 (56%)*
III	*4 (10 %)*
IVA	*2 (6%)*
Type histologique	
Epidermoïde	*34 (87%)*
Adénocarcinome	*5 (13%)*
Atteinte ganglionnaire pelvienne (IRM)	*21 (53%)*
Atteinte ganglionnaire pelvienne (TEP TDM)	*24 (61%)*
Atteinte ganglionnaire lombo aortique (TEP TDM)	*5 (12%)*
Curage lombo aortique	*25 (64%)*
Curage lombo aortique positif (faux négatif)	*7 (28%)*
Chimiothérapie concomitante	*32 (82%)*
Cisplatine 40	*30 (93%)*
Carboplatine AUC 2	*2 (7%)*
Curiethérapie utérovaginale	*29 (74%)*
Technique de radiothérapie	
RCMI	*10 (26%)*
RT3D	*29 (74%)*
Complément de dose aux ganglions	
Pelvien	*12*
Lombo aortique	*7*
Etalement médian en jours (radiothérapie et curiethérapie)	*48 (32-95)*
Traitement complet	*25 (64%)*
Chirurgie de clôture	*8 (20%)*

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et traitements reçus

3.2 Analyse des facteurs pronostiques

Sur les 39 patientes, 18 patientes (46%) ont récidivé tout stade confondu, 10 patientes (55%) sur un mode métastatique et 8 patientes (45%) sur un mode locorégional. Parmi les 18 récidives, 17 (94%) sont survenues dans les 2 ans. Sur ces 17 récidives, 16 étaient locorégionales dont 9 patientes qui étaient métastatiques dans le même temps. Seule 1 patiente a présenté une récidive métastatique sans récidive locale. Le délai moyen de récidive était de 14 mois.

Parmi les facteurs pronostiques habituels cliniques étudiés et cités dans le tableau 2, aucun n'a une valeur pronostique significative sur la survie sans progression locale ou métastatique à 2 ans, en analyse univariée. La réponse complète à l'IRM seule, à la TEP TDM seule et aux deux examens est prédictive d'une absence de récidive à 2 ans.

Facteur étudié	**HR (IDC95%)**	
< 55 ans vs > 55 ans	0.88 (0.34-2.28)	p= 0.79
Stade I/II vs III/IVA	3.84 (0.77-19.8)	p= 0.006
Epidermoïde vs Adénocarcinome	2.9 (0.77-10.80)	p=0.27
N+ LA TEP initiale	3.5 (0.61-20.1)	p=0.02
N+ pelvien TEP initiale	1.16 (0.44-3.09)	p=0.75
Traitement complet	0.38 (0.13-1.06)	p=0.03
Curiethérapie	0.5 (0.15-1.59)	p=0.16
Etalement < 55 jours	1.13 (0.38-3.35)	p=0.83
Chirurgie de clôture	0.84 (0.262.74)	p= 0.77
Réponse complète IRM	**0.21 (0.07-0.62)**	**p= 0.0008**
Réponse complète en TEP	**0.08 (0.03-0.23)**	**p<0.0001**
Réponse complète IRM et TEP	**0.08 (0.03-0.2)**	**p=0.0012**

Tableau 2 : Analyse uni variée des facteurs pronostiques sur la survie sans récidive à 2 ans

3.3 Apport du couplage des deux examens

Il existe une différence statistiquement significative en terme de survie sans récidive à 2 ans entre le groupe IRM-/TEP- et le groupe IRM+/TEP+ HR 34 (IC95% 7.7-154) p<0.0001. Il existe une différence statistiquement significative entre le groupe IRM-/TEP- et le groupe IRM-/TEP+ HR 8.3 (IDC 95% 2.6-26). Il n'existe pas de différence significative entre le groupe IRM-/TEP- et le groupe IRM+/TEP-. (Figure 6)

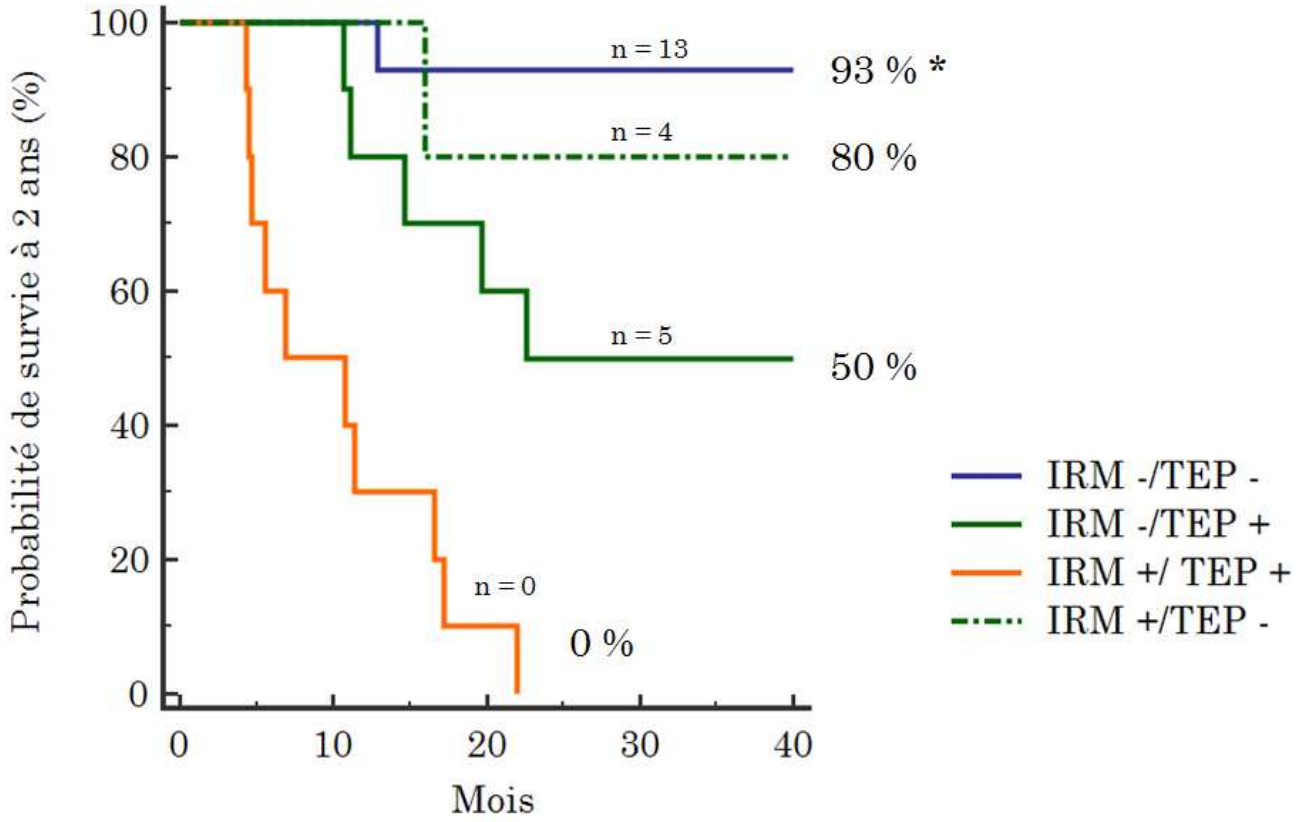


Figure 6 : Courbes de survie sans récidive locale et métastatique à 2 ans selon la réponse à la TEP TDM et à l'IRM.

Le couplage des deux examens entraine une augmentation des valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN). Il existe également une diminution des taux de faux positifs (FP) et faux négatifs (FN) pour l'IRM et la TEP-TDM (Tableau 3).

	IRM	TEP TDM	IRM et TEP TDM
VPN	75%	89%	93%
FN	25%	11%	7%
VPP	74%	75%	100%
FP	27%	25%	0%

Tableau 3 : VPP, VPN, FP et FN de l'IRM et de la TEP TDM sur la progression locale ou métastatique à 2 ans

Il y a eu 24 patientes en réponse complète à l'IRM, 19 en TEP TDM et 14 lorsque les deux examens étaient associés. Quand les deux examens étaient discordants, 6 patientes ont rechuté sur 15 (5 lorsque la TEP était positive et 1 lorsque l'IRM était positive).

La séquence de diffusion n'a pas modifié l'interprétation des IRM faite à partir des séquences T1 avec injection de Gadolinium et T2 pour l'ensemble de la population. Les médecins nucléaires lors de la relecture ont évalué les valeurs SUV max et de MTV avant et après traitement. Les courbes ROC (Figures 7A et 7B) ont montré des valeurs seuils de delta SUV max à 83% pour une sensibilité à 88.2% et une spécificité à 50% AUC 0.73 IDC 95% (0.56-0.85) p=0.005 et de delta MTV à 98% pour une sensibilité à 82.4% et une spécificité à 63.6% AUC 0.74 (IDC95% 0.58-0.87) p=0.003. En analyse univariée, un delta SUV max < 83% était un facteur pronostic statistiquement significatif de rechute à 2 ans HR 5.3 (2.02-13.93) p=0.01, de même que le delta MTV < 98% HR 3.16 (1.21-8.27) p=0.02.

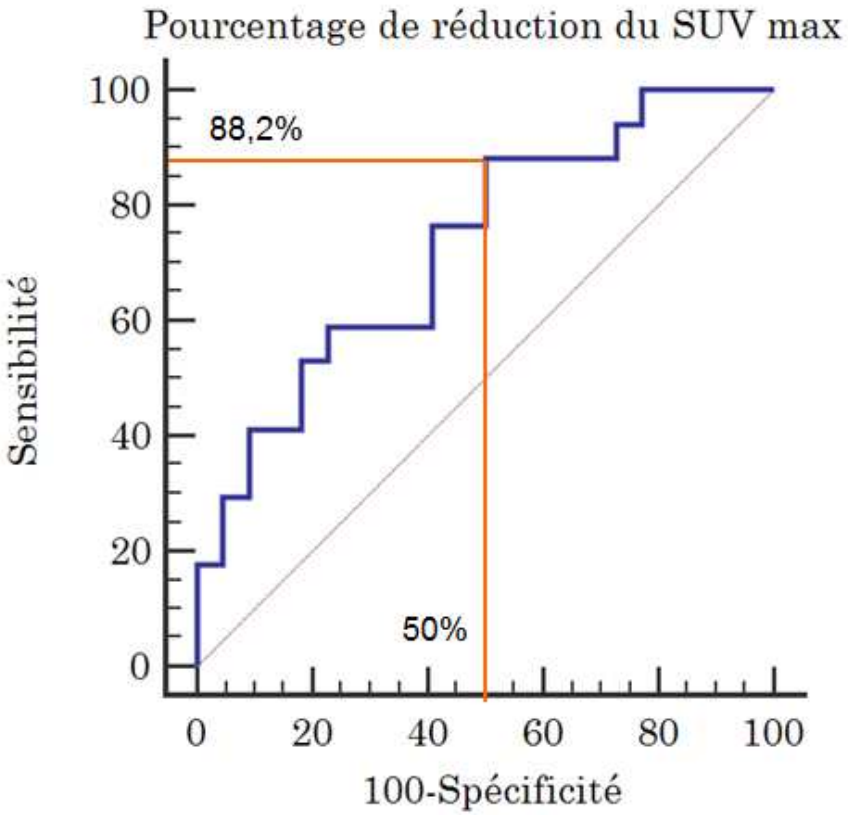


Figure 7A : Courbes ROC déterminant la valeur seuil de SUV max

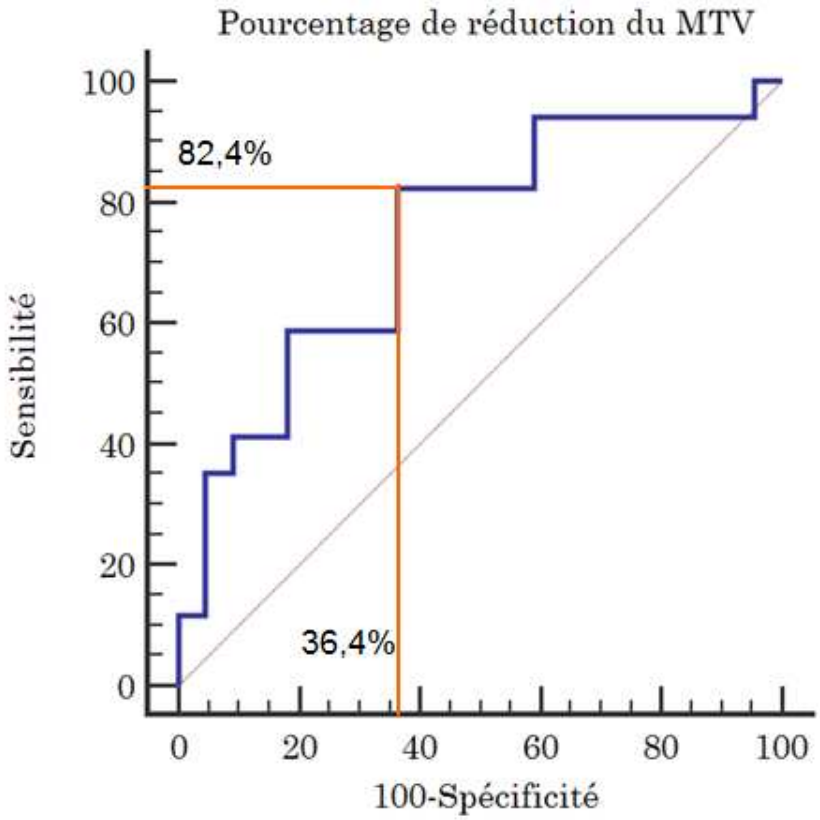


Figure 7B : Courbes ROC déterminant la valeur seuil de MTV

3.4 Chirurgie de clôture

Sur les 20 patientes considérées en réponse incomplète en intention de traiter à la TEP TDM ou à l'IRM, 12 patientes n'ont pas été opérées pour les raisons suivantes: 9 patientes présentaient une évolution métastatique d'emblée sur la TEP TDM à six semaines. Pour les 3 patientes restantes, une a été considérée en réponse complète sur l'examen clinique, l'autre a présenté des biopsies négatives, la 3ème a été opérée d'une métastase pulmonaire. Sur les 8 patientes opérées, deux patientes n'avaient pas de résidu tumoral post opératoire. Sur les 3 patientes qui présentaient un résidu tumoral <10 mm, une a évolué sur un mode métastatique et est décédée, les 2 autres sont en vie sans récidive. Les 3 patientes qui présentaient un résidu tumoral >10 mm sont décédées. Au total sur les 8 patientes opérées avec doute sur un résidu tumoral, 5 patientes sont décédées, 2 d'une récidive locorégionale, 3 d'une évolution métastatique.

3.5 Apport de la relecture

Les valeurs de VPP, VPN, FP et FN des deux examens sont colligées dans le tableau 4.

	IRM	TEP TDM	IRM et TEP TDM
VPN	71%	76%	79%
FN	29%	24%	21%
VPP	77%	79%	89%
FP	33%	21%	11%

Tableau 4 : VPP, VPN, FP et FN de l'IRM et de la TEP TDM sur la progression locale ou métastatique à 2 ans des examens réalisés en intention de traiter (avant relecture).

	IRM	TEP TDM	IRM et TEP TDM
VPN	Gain de 4%	Gain de 13%	Gain de 14%
FN	Gain de 4%	Gain de 13%	Gain de 14%
VPP	Perte de 3%	Perte de 4%	Gain de 11%
FP	Gain de 6%	Gain de 4%	Gain de 11%

Tableau 5 : Pourcentage de gain et de perte en VPP, VPN, FP et FN de l'IRM et de la TEP TDM sur la survie sans progression à 2 ans apporté par la relecture.

Après la relecture, il existe une amélioration de la VPN, des taux de FN et de FP. Il n'existe pas d'amélioration de la VPP sauf lorsque les deux examens sont associés (Tableau 5).

Le taux de concordance entre les deux examens regroupe l'ensemble des examens considérés comme positifs et négatifs dans les deux temps de lecture et est exprimé en pourcentage du nombre d'examens réalisés. La relecture était en concordance avec la première lecture pour 84% des patients sur la TEP TDM et 76% des patientes sur l'IRM. La relecture n'a pas entrainé une amélioration de la concordance entre médecins nucléaires et radiologues (Tableau 6).

	Concordance (%)
Médecins nucléaires: **avant et après** relecture	33/39 (84%)
Radiologues: **avant et après** relecture	30/39 (76%)
Médecins nucléaires et radiologues: **avant** relecture	26/39 (66%)
Médecins nucléaires et radiologues : **après** relecture	24/39 (61%)

Tableau 6 : Taux de concordance entre médecins nucléaires et radiologues.

4. Discussion

Cette étude rétrospective a inclus de manière consécutive les patientes ayant bénéficié d'une IRM avec séquence de diffusion et d'une TEP TDM afin de limiter les biais de sélection. Par ailleurs, la chirurgie n'étant plus systématiquement effectuée, le gold standard analysé a été la rechute locale ou métastatique à 2 ans et non la présence d'un résidu postopératoire. Il est très probable que le faible effectif explique l'absence de pertinence des facteurs pronostics connus tels que la durée de l'étalement inférieure à 55 jours (1), la durée de traitement totale ou l'atteinte ganglionnaire lombo aortique initiale (1,4). Dans notre étude 94% des rechutes locales ou à distance se sont manifestées dans les 2 ans après la fin des traitements, ce qui concorde avec les données de la littérature (12). Seulement 64% des patientes ont reçu le traitement complet décidé en RCP. Notre population présente en effet un bas niveau socio-économique avec des comorbidités importantes rendant parfois difficile la potentialisation par chimiothérapie à dose pleine. La curiethérapie n'a pas pu être faite dans 25% des cas en raison du stade localement avancé, des comorbidités rendant une anesthésie générale impossible ou en raison du risque de perforation utérine lié à la difficulté de dilater le col. L'étalement du traitement inférieur à 55 jours a été respecté.

Notre étude rétrospective est la seule montrant l'intérêt de l'association de l'IRM avec séquence de diffusion et de la TEP TDM dans l'évaluation à 6 semaines de la fin de la séquence thérapeutique des cancers du col utérin localement avancés. Lorsque les deux examens concordent, les valeurs prédictives positives et négatives de rechute ou de survie à 2 ans sont excellentes respectivement de 100% et 93% et les taux de faux positifs et de faux négatifs respectivement de 0% et 7%. La réponse ou l'absence de réponse sur les deux examens est un facteur pronostic majeur. Les performances de la TEP TDM par rapport à l'IRM pourraient s'expliquer par sa capacité à détecter les métastases contrairement à l'IRM qui n'évalue que le pelvis. Cependant seulement 1 seule patiente était métastatique sans récidive locale, ce qui montre la capacité de la TEP TDM à détecter aussi les résidus tumoraux pelviens même à 6 semaines de la fin du traitement là ou des remaniements inflammatoires pourraient augmenter les taux de faux positif.

4.1 Apport de la TEP TDM

Dans notre étude, nous retrouvons une VPN de la TEP réalisée à 6 semaines de 89% sur le risque de récidive à 2 ans. Beaucoup d'études ont évalué la valeur pronostique de la réponse en imagerie métabolique au traitement (15–17). Dans l'étude de Lin (17), les taux de survie à 5 ans des patientes indemnes de fixation résiduelle en TEP TDM étaient de 83% contre 0% en cas de fixation résiduelle. L'étude de Grigsby (15) a porté sur une série rétrospective de 152 patientes. La survie à 5 ans était de 80% pour les patientes dont la TEP

était normale alors qu'elle n'était plus que de 32 % pour celles qui avaient une fixation résiduelle. Dans l'étude prospective de Schwarz (16) incluant 92 patientes, le taux de survie sans récidive était de 78% en cas d'examen normal, 33% en cas de fixation résiduelle et 0% en cas de progression. Les évaluations post thérapeutiques avaient lieu à 3 mois dans toutes ces études et non à 6 semaines. La NCCN recommande d'ailleurs la réalisation d'une TEP TDM d'évaluation entre 3 et 6 mois (18). Une seule étude prospective publiée par Motton et al (19) sur 21 patientes semble montrer que la TEP TDM réalisée 5 semaines après la fin du traitement permet d'identifier le résidu tumoral histologique dans 75% des cas. D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de la décroissance des paramètres métaboliques en cours de traitement. La diminution du SUV max en cours de traitement est également un facteur pronostic indépendant (20). Dans notre étude, le cut off de delta SUV max retrouvé était de 83% et présentait une valeur pronostique en analyse univariée. Dans l'étude de Oh (21), le cut off se situait à 60% mais la TEP TDM était réalisée à un mois de la fin des traitements. Cette différence peut s'expliquer par un délai plus court de 4 semaines entre la réalisation de la TEP TDM et la fin de la radiothérapie. Par ailleurs, il a été démontré que le TGV *(Total Glycolytic volume)* critère composite qui est le produit du SUV mean par le MTV est un facteur pronostic indépendant de survie prolongée (22,23).

4.2 Apport de l'IRM

Nous avons retrouvé une VPN de 75% avec 25% de FN et 27% de FP dans la prédiction d'une progression à 2 ans. Une étude rétrospective a évalué les performances diagnostiques de l'IRM dans la détection d'un résidu tumoral anatomo-pathologique après chirurgie (24). Il était retrouvé 50% de faux positifs. L'IRM était réalisée sans séquence de diffusion.

L'arrivée de la séquence de diffusion constitue une avancée prometteuse. On sait que l'œdème et la fibrose inflammatoire récente post thérapeutique, en hyper signal T2 masquent l'hyper signal de la tumeur résiduelle. La séquence de diffusion, par sa capacité à repérer l'hyper cellularité tumorale pourrait améliorer ces performances. L'ajout de la séquence de diffusion a été étudié (25) et il était retrouvé une VPN de 76% avec 26% de FP par rapport à l'examen histologique alors que l'IRM était réalisée entre 4 et 20 semaines après traitement. Ces données concordent avec nos résultats. En débutant cette étude nous souhaitions pouvoir démontrer l'apport de la séquence de diffusion aux séquences T1 et T2, cela n'a pas été le cas, probablement en raison du caractère rétrospectif de cette étude. En effet, il n'a pas été possible de définir des régions d'intérêt (ROI) et de calculer des valeurs d'ADC, notre logiciel étant limité par les données figées. Une méta analyse a montré une corrélation entre les valeurs d'ADC sur des IRM réalisées en cours et en fin de traitement et la réponse tumorale clinique (26). Il reste cependant difficile de déterminer une valeur d'ADC

seuil car il n'existe pas de consensus (27,28). L'intérêt de la séquence de diffusion fait à l'heure actuelle l'objet d'une étude prospective (ERRICC) Clinicaltrials.gov identifier: NCT01663753.

Une étude (29) prospective s'est intéressée aux deux examens, TEP TDM d'une part et IRM sans séquence de diffusion d'autre part pour prédire la réponse complète histologique après radio chimiothérapie. La valeur prédictive de l'IRM était de 100%, les valeurs prédictives positives et négatives de la TEP étaient toutes deux de 44%. Il était retrouvé 55% de FP en TEP TDM. L'association de la réponse aux 2 examens combinés n'était cependant pas analysée. Ces résultats sont très différents de ceux que nous avons retrouvés pour l'IRM, ceci peut s'expliquer par la prise en compte uniquement des résidus macroscopiques (> 10 mm) dans la définition de la réponse incomplète. En ce qui concerne la TEP TDM, les résultats sont moins performants que les nôtres peut être en raison du délai plus précoce de 24 jours de la réalisation de l'examen par rapport à la fin du traitement où les phénomènes inflammatoires peuvent intervenir.

4.3 Chirurgie de clôture

L'intérêt de la chirurgie de clôture et son impact sur la survie restent très débattus avec des variations de pratique majeures allant de l'absence totale de chirurgie de clôture à l'hystérectomie systématique. Dans notre étude, la survie globale à 2 ans des patientes opérées est nettement inférieure à celle des patientes non opérées ce qui est expliqué par le facteur pronostic péjoratif que constitue la présence d'un résidu tumoral. Cette chirurgie en terrain irradié n'est pas dénuée d'effets secondaires tardifs. La première étude randomisée de Keys (30) comparait radiothérapie et curiethérapie avec ou sans chirurgie de clôture. Il n'y avait pas de différence en survie globale, il existait une légère amélioration de la survie sans progression mais qui n'était pas significative. La chimiothérapie concomitante n'était pas encore devenue un standard. Plus la réponse histologique est importante, meilleur est le pronostic. C'est ce que confirment les résultats partiels de l'étude GYNECO 02 (31) qui n'a pas été à son terme faute d'inclusions, il n'y avait pas de bénéfice de l'hystérectomie en cas de bonne réponse. Il existe peut-être une place pour un traitement chirurgical de rattrapage chez les patientes non répondeuses avec résidu macroscopique mais l'intérêt de cette chirurgie est limité par l'augmentation du risque métastatique (32). Dans notre étude, sur les 8 patientes opérées avec doute sur un résidu tumoral, 3 seulement sont en vie à 2 ans. L'étude rétrospective de Castelnaud Marchand (33) évoque un taux de survie à 4 ans de 51% chez les patientes porteuses d'un résidu macroscopique > 10 mm. Récemment, au congrès de la SFRO (Société Française de Radiothérapie Oncologie) 2016, l'équipe de Renaud Mazeron de l'institut Gustave Roussy a montré que les taux de survie sans maladie

et de survie globale à 5 ans étaient identiques avec ou sans chirurgie de clôture. Il existait une augmentation importante des comorbidités chez les patientes opérées.

4.4 Relecture

Notre étude montre une amélioration des valeurs de VPP, VPN, FP et FN après relecture par deux radiologues et médecins nucléaires en aveugle d'environ 10 points. Il semble effectivement logique qu'une double relecture conjointe diminue les biais de variabilités inter observateurs d'interprétation. Les concordances sont meilleures en TEP qu'en IRM probablement car l'imagerie métabolique est soumise à une évaluation plus objective que l'imagerie anatomique. Ces données sont concordantes avec la littérature où il existait des discordances entre l'interprétation des examens TEP par les investigateurs et par un comité indépendant de relecture. Dans l'étude de Ford et al (34), il existait des discordances en TEP sur 52 (11%) des 447 patients étudiés dans l'évaluation de la réponse au traitement des lymphomes hodgkiniens. Dans notre étude nous avons retrouvé 16% de discordance. Il existe par contre très peu de littérature sur la relecture des IRM avec séquence de diffusion.

5. Perspectives

Il existe de nombreux progrès en imagerie avec l'arrivée des nouveaux traceurs d'hypoxie en TEP TDM, de la mise en routine des TEP couplées à l'IRM et l'arrivée de nouvelles séquences volumiques de haute résolution avec des séquences de perfusion à contraste spontané (BOLD) (35). Il sera alors possible d'envisager une personnalisation des traitements en proposant une intensification thérapeutique aux patientes en réponse partielle pour autant que les essais thérapeutiques d'intensification soient concluants (36). La TEP couplée à l'IRM a été récemment étudiée dans les cancers du col utérin dans l'évaluation initiale (37) et les résultats semblent prometteurs. L'intérêt de cet examen dans l'évaluation de la réponse devra faire l'objet d'études prospectives.

6. Conclusion

Notre étude vient confirmer le rôle essentiel du contrôle local pelvien obtenu par l'association de radio chimiothérapie et de curiethérapie sur la survie. En s'intéressant à l'évaluation de cette réponse tumorale par la TEP TDM et l'IRM avec séquence de diffusion, elle précise la valeur prédictive positive et négative de ces deux imageries lorsqu'elles sont associées sur la survie sans progression locale et métastatique à 2 ans. Cette corrélation suggère que ces deux examens jouent un rôle complémentaire dans l'évaluation de la valeur prédictive de la réponse.

7. Déclaration d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

8. Références

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. Rev Dépidémiologie Santé Publique. avr 2014;62(2):95‑108.

2. Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. The Oncologist. 2010;15(4):405‑15.

3. Rose PG, Java J, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM, et al. Nomograms Predicting Progression-Free Survival, Overall Survival, and Pelvic Recurrence in Locally Advanced Cervical Cancer Developed From an Analysis of Identifiable Prognostic Factors in Patients From NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Randomized Trials of Chemoradiotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juill 2015;33(19):2136‑42.

4. Chastan M, Manrique A, Baron M, Sanson AE, Diologent B, Vera P, et al. [Prognostic value of pretherapeutic 18F-FDG PET/CT in cancer of the uterine cervix: a retrospective study of 53 patients]. Gynecol Obstet Fertil. avr 2010;38(4):244‑9.

5. Sehnal B, Driák D, Kmoníčková E, Dvorská M, Hosová M, Citterbart K, et al. [Current classification of malignant tumours in gynecological oncology--part II]. Ceska Gynekol. oct 2011;76(5):360‑6.

6. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. Lancet Oncol. mai 2012;13(5):e212-220.

7. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mars 2004;22(5):872‑80.

8. Huguet F, Cojocariu O-M, Levy P, Lefranc J-P, Darai E, Jannet D, et al. Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for bulky stage IB2, IIA, and IIB carcinoma of the uterine cervix with proximal parametrial invasion. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 déc 2008;72(5):1508‑15.

9. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2008;26(35):5802‑12.

10. Ferrandina G, Legge F, Fagotti A, Fanfani F, Distefano M, Morganti A, et al. Preoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: safety, outcome, and prognostic measures. Gynecol Oncol. oct 2007;107(1 Suppl 1):S127-132.

11. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). Gynecol Oncol. sept 2006;102(3):523‑9.

12. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 8 sept 2001;358(9284):781‑6.

13. Bonardel G, Chargari C, Gontier E, Bauduceau O, Soret M, Dechaud C, et al. [Positron emission tomography in the management of cervix cancer patients]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. oct 2009;13(6‑7):490‑8.

14. Pointreau Y, Ruffier Loubière A, Denis F, Barillot I. [Cervix cancer]. Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. nov 2010;14 Suppl 1:S147-153.

15. Grigsby PW. Posttherapy [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Carcinoma of the Cervix: Response and Outcome. J Clin Oncol. 13 avr 2004;22(11):2167‑71.

16. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. JAMA. 21 nov 2007;298(19):2289‑95.

17. Lin LL, Yang Z, Mutic S, Miller TR, Grigsby PW. FDG-PET imaging for the assessment of physiologic volume response during radiotherapy in cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mai 2006;65(1):177‑81.

18. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Cervical cancer. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 1 mars 2013;11(3):320‑43.

19. Motton S, De Lapparent T, Brenot-Rossi I, Buttarelli M, Al Nakib M, Jacquemier J, et al. 18 Fluoro-2deoxy-d-glucose-positron emission tomography and locally advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. janv 2009;19(1):8‑12.

20. Schwarz JK, Lin LL, Siegel BA, Miller TR, Grigsby PW. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography evaluation of early metabolic response during radiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 déc 2008;72(5):1502‑7.

21. Oh D, Lee JE, Huh SJ, Park W, Nam H, Choi JY, et al. Prognostic significance of tumor response as assessed by sequential 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography during concurrent chemoradiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 nov 2013;87(3):549‑54.

22. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. Radiat Oncol Lond Engl. 16 mars 2016;11:43.

23. Leseur J, Roman-Jimenez G, Devillers A, Ospina-Arango JD, Williaume D, Castelli J, et al. Pre- and per-treatment 18F-FDG PET/CT parameters to predict recurrence and survival in cervical cancer. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. sept 2016;120(3):512‑8.

24. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S, 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. 15 oct 2008;113(8):2158‑65.

25. Levy A, Caramella C, Chargari C, Medjhoul A, Rey A, Zareski E, et al. Accuracy of diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the evaluation of residual cervical carcinoma after radiation therapy. Gynecol Oncol. oct 2011;123(1):110‑5.

26. Fu Z-Z, Peng Y, Cao L-Y, Chen Y-S, Li K, Fu B-H. Value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer. Magn Reson Imaging. juin 2015;33(5):516‑24.

27. Kuang F, Yan Z, Wang J, Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. Magn Reson Imaging. mai 2014;32(4):342‑9.

28. Park JJ, Kim CK, Park SY, Simonetti AW, Kim E, Park BK, et al. Assessment of early response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: value of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Magn Reson Imaging. oct 2014;32(8):993‑1000.

29. Vandecasteele K, Delrue L, Lambert B, Makar A, Lambein K, Denys H, et al. Value of magnetic resonance and ^{18}FDG PET-CT in predicting tumor response and resectability of primary locally advanced cervical cancer after treatment with intensity-modulated arc therapy: a prospective pathology-matched study. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. mai 2012;22(4):630‑7.

30. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. juin 2003;89(3):343‑53.

31. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, 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. The Oncologist. 2012;17(1):64‑71.

32. Azria E, Morice P, Haie-Meder C, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. Ann Surg Oncol. avr 2005;12(4):332‑7.

33. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Bouaita R, Dumas I, Farha G, Kamsu-Kom L, et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol. déc 2015;19(8):710‑7.

34. Ford RR, Ford RW, O'Neal M, Kahl BS, Chen L, Munteanu M, et al. Investigator and independent review committee exploratory assessment and verification of tumor response in a non-Hodgkin lymphoma study. Leuk Lymphoma. 10 oct 2016;1‑9.

35. Lallemand F, Lakosi F, Hustinx R, Withofs N, Meunier P, Tshibanda L, et al. [Functional imaging and radiotherapy]. Rev Med Liege. 2014;69 Suppl 1:20‑8.

36. Dueňas-González A, Orlando M, Zhou Y, Quinlivan M, Barraclough H. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. Gynecol Oncol. sept 2012;126(3):334‑40.

37. Grueneisen J, Schaarschmidt BM, Heubner M, Aktas B, Kinner S, Forsting M, et al. Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results. Eur J Nucl Med Mol Imaging. nov 2015;42(12):1814‑24.

Annexes

Annexe 1 : Classification FIGO 2009 des cancers du col utérin.

Stade I

Le carcinome de Stade I est strictement limité au col utérin. On ne doit pas prendre en compte l'extension au corps utérin. Le diagnostic à la fois des Stades IA1 et IA2 doit être fait à partir de l'examen microscopique d'un prélèvement tissulaire, de préférence un cône qui englobe la lésion entière.

- **Stade IA**: Cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion est limitée à l'invasion stromale mesurée ne dépassant pas 5mm en profondeur et 7 mm en largeur.
- **Stade IA1**: L'invasion mesurée dans le stroma ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur.
- **Stade IA2**: L'invasion mesurée dans le stroma est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur et ne dépasse pas 7 mm en largeur.
- **Stade IB**: Soit les lésions cliniques sont limitées au col, soit les lésions infracliniques sont plus importantes que dans le Stade IA. Toute lésion macroscopiquement visible même avec une invasion superficielle est classée cancer de Stade IB.
- **Stade IB1**: Lésions cliniques de taille ne dépassant pas 4 cm.
- **Stade IB2**: Lésions cliniques de taille supérieure à 4 cm.

Stade II

Le carcinome de Stade II s'étend au-delà du col, mais sans atteindre les parois pelviennes. Il affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.

- **Stade IIA**: Pas d'atteinte paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.
- **Stade IAB**: Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.

Stade III

Le carcinome de Stade III s'est étendu à la paroi pelvienne. A l'examen rectal, il n'existe pas de zone non envahie par le cancer entre la tumeur et la paroi pelvienne. La tumeur touche le tiers inférieur du vagin. Tous les carcinomes provoquant une hydronéphrose ou un rein muet, sont des cancers de Stade III.

- **Stade IIIA**: Pas d'extension à la paroi pelvienne, mais atteinte du tiers inférieur du vagin.
- **Stade IIIB**: Extension à la paroi pelvienne, hydronéphrose ou rein muet.

Stade IV

Le carcinome de Stade IV s'est étendu au-delà du petit bassin ou a envahi la muqueuse de la vessie et/ou du rectum.

- **Stade IVA**: Extension de la tumeur aux organes pelviens adjacents.
- **Stade IVB**: Extension aux organes distants.

Annexe 2: Grille d'interprétation de l'IRM post thérapeutique

Nom du patient	
Séquence T2	Morphologie : *syndrome de masse ou non*
	Taille hypersignal : *en mm*
B1000	Hypersignal : *oui ou non*
ADC	*Diminué ou non*
T1 gado	Dynamique : *prise de contraste précoce ou non*
	Tardif : *prise de contraste tardive ou non*
Extension	Paramètres : *oui ou non*
	Vagin : *+ si > 2/3 sup*
	Vessie/Rectum : *oui ou non*
	Rein : *+ si au moins 1 dilaté*
Ganglions	Pelviens : *oui ou non*
	Lombo aortiques : *oui ou non*
Conclusion	*RC, PR ou RD*

Réponse complète (RC): disparition de toutes les lésions cibles et non cibles (disparition du volume et de l'hyper signal tumoral, reconstitution de l'anatomie zonale normale du col, retour de l'hypo signal homogène normal du stroma cervical). Tous les ganglions doivent avoir leur plus petit axe inférieur à 10mm.

Pas de réponse (PR) :(inclus réponse partielle, stabilité et progression) : hyper signal T2 du col, des paramètres ou du vagin, modification rapide du contraste. Ganglions > 10 mm. Restriction de la diffusion sur une zone douteuse.

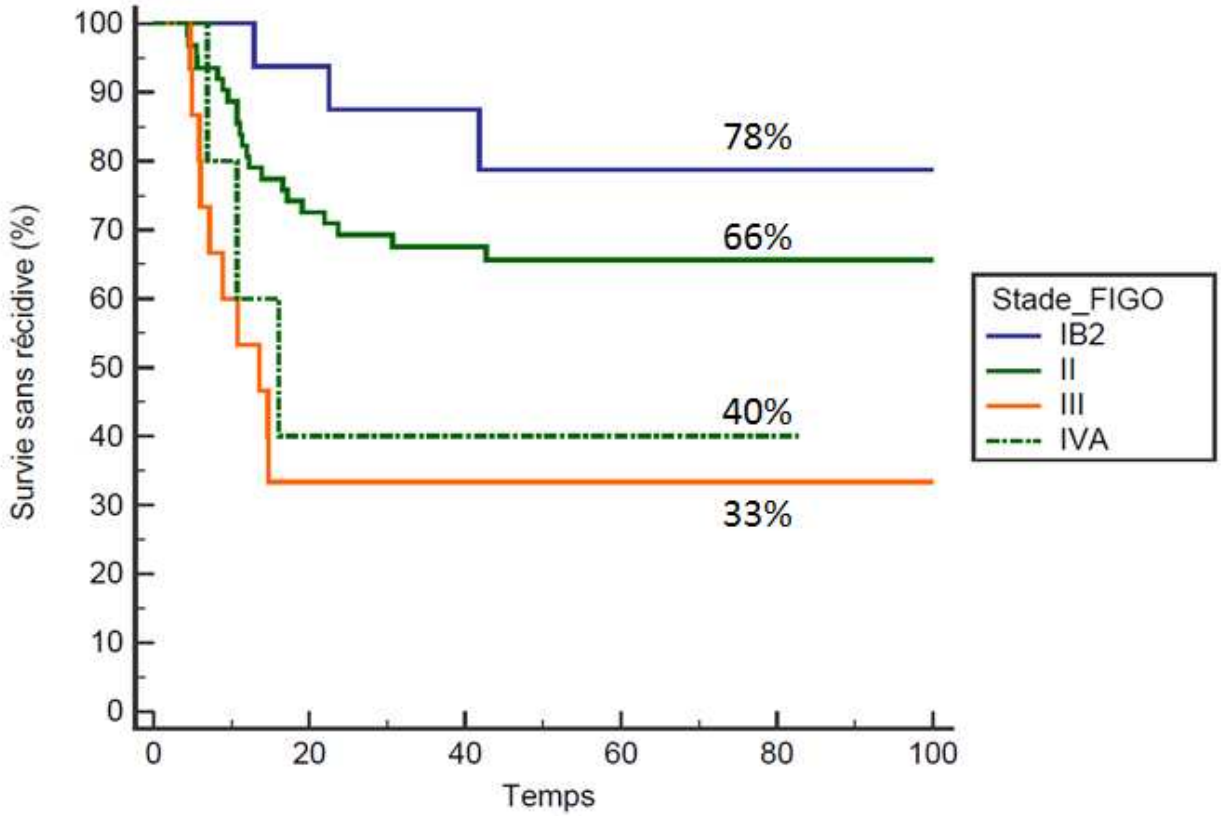
Réponse douteuse (RD) : Modifications du col inclassables comme remaniements inflammatoires et la fibrose. Doute sur un résidu tumoral.

En cas de résidu tumoral persistant, on réalisera une mesure de l'ADC par ROI (ADC moyen) si techniquement possible et une évaluation précise de la taille tumorale dans les 3 axes, précision de l'extension tumorale (col, vagin, paramètres, organes adjacents, paroi pelvienne). Précision de l'atteinte ganglionnaire (= Ganglions > 10 mm) et du nombre de ganglions atteints.

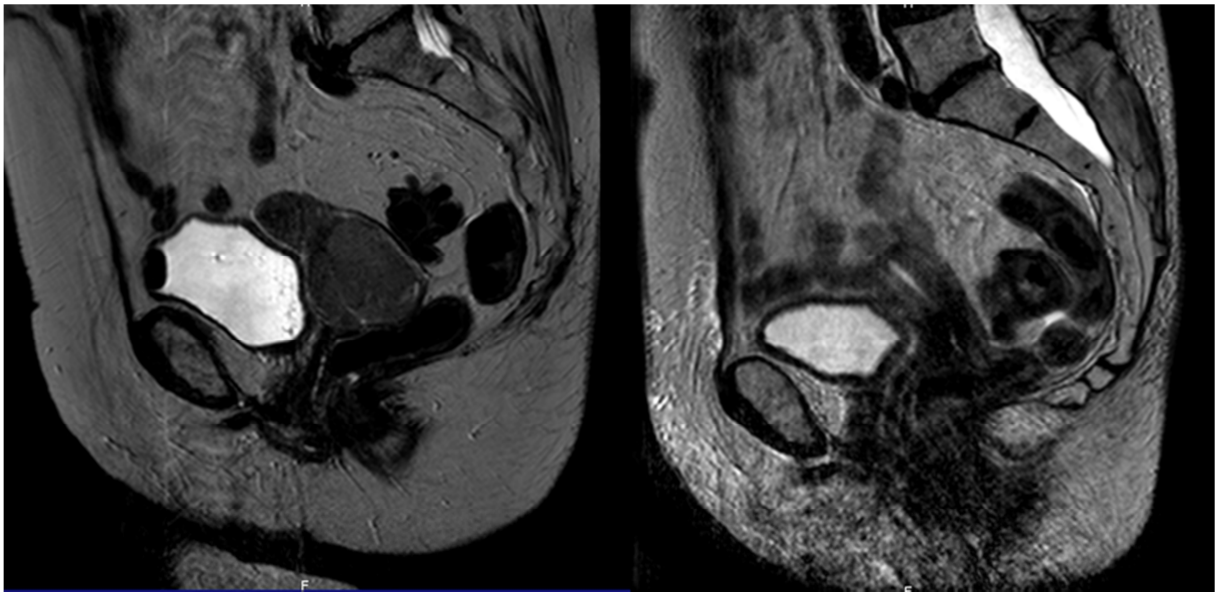
Annexe 3: Grille d'interprétation des TEP pré et post thérapeutiques

Nom du patient	
TEP pré thérapeutique	Volume tumoral métabolique (en cm3) :
	SUV max au T :
	Adénopathies : *pelviennes ou lombo aortiques :*
	SUV max au N pelvien :
	SUV max au N lombo aortique :
TEP post thérapeutique	Volume tumoral métabolique (en cm3) :
	SUV max au T :
	Adénopathies : *pelviennes ou lombo aortiques :*
	SUV max au N pelvien :
	SUV max au N lombo aortique :
Conclusion	*Réponse complète, réponse incomplète :*

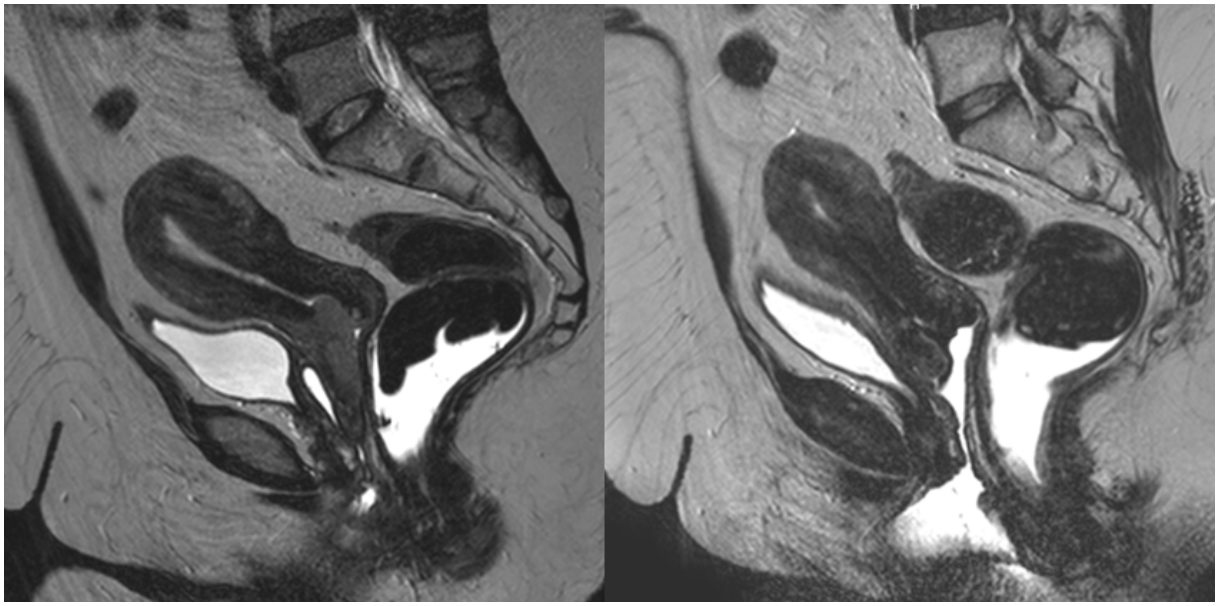
Annexe 4: Survie sans récidive à 2 ans selon le stade FIGO des 98 patientes.



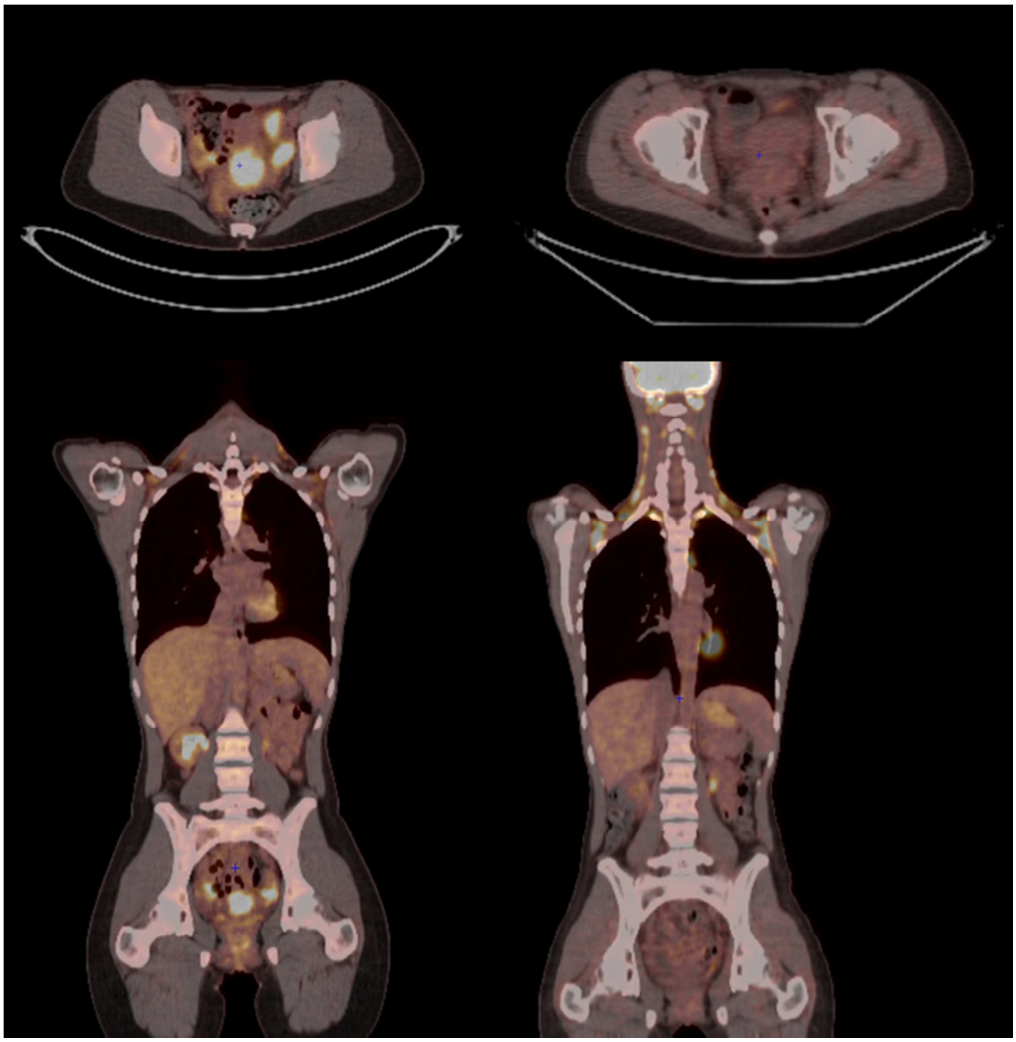
Annexe 5: Imagerie TEP et IRM avant et après traitement



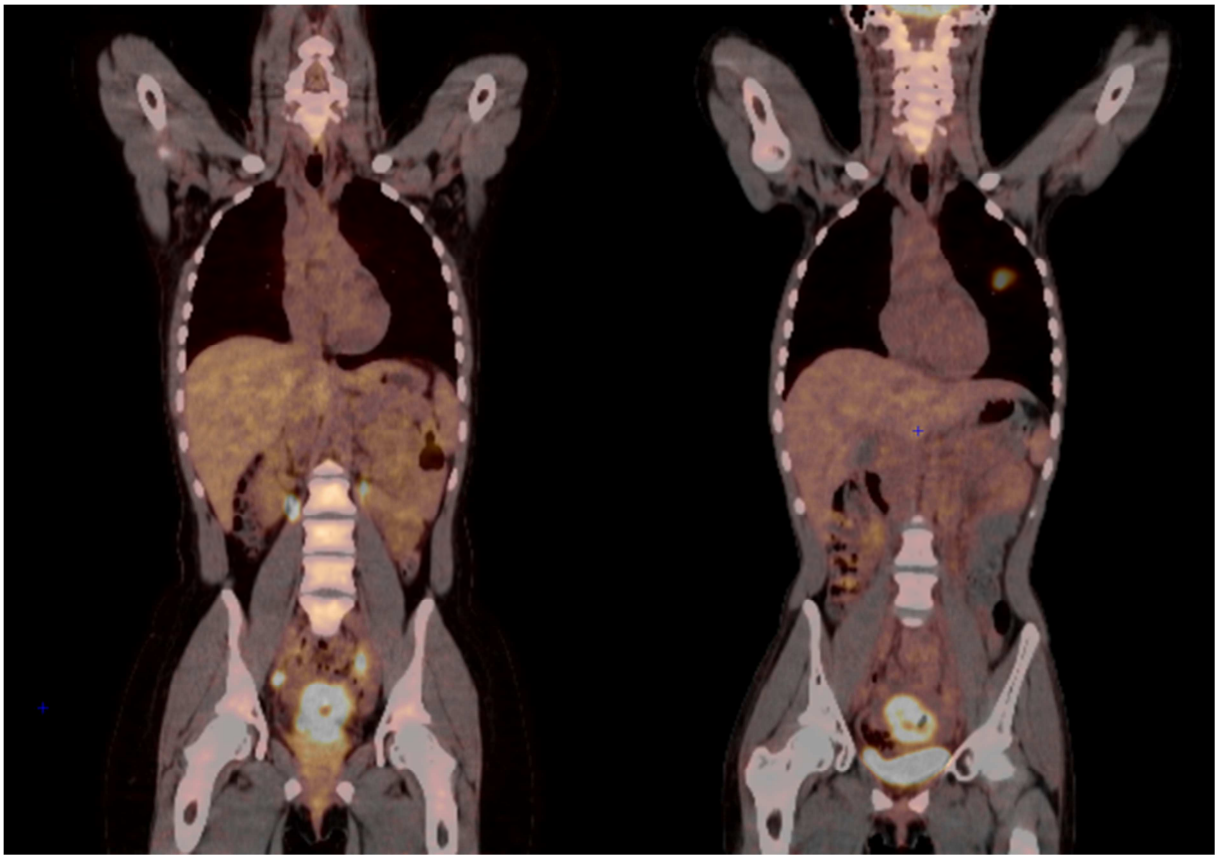
Séquence IRM T2 sagittale montrant une réponse complète



Séquence IRM T2 sagittale montrant un reliquat tumoral vaginal



TEP TDM montrant une réponse complète en TEP



TEP TDM montrant une réponse incomplète avec métastase pulmonaire gauche

Article soumis

Is there a predictive value of the synergy of PET-CT and MRI with DWI in the assessment of locally advanced cervical cancer treatment?

[a]Dandoy.S, [b]Becker.S, [c]Callonnec.F, [b]Chastan.M, [c]Douvrin.F[c], [a]Hanzen.C

[a]Département de radiothérapie, centre Henri-Becquerel, 1 rue d'Amiens, 76032 Rouen cedex, France

[b]Département de médecine nucléaire, centre Henri-Becquerel et centre hospitalo-universitaire de Rouen, 1, rue d'Amiens, 76032 Rouen cedex, France

[c]Service de radiologie, centre Henri-Becquerel, 1, rue d'Amiens, 76032 Rouen cedex, France

Abstract:

Purpose: evaluate the predictive values of PET CT and MRI with DWI from the response at six weeks for the relapse free survival at two years in locally advanced cervical cancers.
Methods: All consecutive patients with FIGO (International Federation of Gynecology Obstetrics) stage IB2 to IVA, were include in a row in this retrospective study and treated with radiotherapy of the pelvic target volume with 45 Gy minimum with or without chemotherapy and brachytherapy.
Patients were required to undergo a pre-therapeutic and post-therapeutic evaluation at 6 weeks of the end treatments with MRI with DWI and PET CT.
Tumors were classified in complete response in case of lack of tumor disease and as incomplete in every other case. The predictive value of these responses was investigated. In case of residual disease detected on MRI or PET CT, it was decided to perform a salvage hysterectomy.
Resuts: 39 patients between 2007 and 2014 were included. 17 patients had a locally or metastatic elapse within 2 years which corresponds to a 94% of total relapses. There was a statistically significant difference in recurrence free survival at 2 years between the negative MRI/PET CT group and the positive MRI/PET CT group ($p < 0.0001$). The association of the two imaging techniques leads to an increase in the positive predictive values: 100% vs 74% in MRI and vs 75% in PET CT, an increase in negative predictive values 93% vs 75% in MRI and vs 89% in PET CT. There is also a decrease in false positive rates of 0% vs 25% in MRI and vs 24% in PET CT and a decrease in false negative rates 7% vs 25% in MRI and vs 11% in PET CT.

Conclusion: our study shows the benefit of the association of MRI with DWI and PET CT in the evaluation at 6 weeks of the end of the therapeutic sequence of locally advanced cervical cancers. In case of the concordance of those two exams, the positive predictive or negative predictive values of relapse or survival within two years are excellent.

1. Introduction

Cervical cancer is the third most common gynecologic malignancy. For locally advanced cancer, concurrent chemo radiotherapy is currently the standard treatment modality
Disease recurrence develops in approximately one third of cervical cancers and the majority of the recurrence occurs within the first two years after completion of treatment. (1). In France, this therapeutic approach has little progress since more than fifteen years.

PET CT and MRI are useful for the assessment of treatment response.

Therefore, the aim of this retrospective study is to investigate the synergy of MRI with DWI and PET

CT in the assessment at 6 weeks of the end of the therapeutic sequence and her predictive value on the relapse free survival at two years.

2. Patients and Methods

Selection criteria

From 2007 to 2014, 102 women with cervical cancer were treated with chemo radiotherapy in our institution.

They were stages IB2-IVA according to the FIGO classification. We retrospectively reviewed the charts of 39 consecutive patients who have the two modalities PET CT and MRI with diffusion weighted magnetic resonance (DWI) before the treatment and six weeks after.

The clinical, pathologic and technical characteristics of these patients are shown in table 1

Age	*54 (26-87)*
FIGO stage	
IB2	*11 (28%)*
II	*22 (56%)*
III	*4 (10 %)*
IVA	*2 (6%)*
Histologic type	
Squamous cell	*34 (87%)*
Adenocarcinoma	*5 (13%)*
Pelvic nodal (IRM)	*21 (53%)*
Pelvic nodal (TEP TDM)	*24 (61%)*
Para aortic nodal (TEP TDM)	*5 (12%)*
Para aortic surgery	*25 (64%)*
Positive para aortic surgery	*7 (28%)*
Concomitant chemotherapy	*32 (82%)*
Cisplatin 40	*30 (93%)*
Carboplatin AUC 2	*2 (7%)*
Brachytherapy	*29 (74%)*
Radiotherapy technic	
IMRT	*10 (26%)*
RT3D	*29 (74%)*
Lymph node boost	
Pelvic	*12*
Para aortic	*7*
Treatment duration	*48 (32-95)*
Complete treatment	*25 (64%)*
Salvage surgery	*8 (20%)*

Table 1: Characteristics of patients

A surgeon and a physician according to the FIGO classification staged all patients. Pretreatment includes PET CT, MRI with DWI, blood cell count, liver and renal function test.
The lymph node para aortic status was determined by surgical staging (laparoscopic extra peritoneal staging) when the PET CT was negative.
Chemotherapy consisted of weekly cisplatin (40mg/m2) delivered concurrently with radiotherapy.
External beam radiotherapy was delivered using a linear accelerator with a conventional technique (four field box plan) for 29 patients and an intensity modulated radio therapy (IMRT) technique for 10 patients. Consortium guidelines were used to contour the pelvic clinical target volume (CTV) (2). A 1.5 cm margin was added around the CTV to obtain the pelvic planning target volume (PTV). The nodal CTV was delineated with a 7 mm uniform margin to obtain the nodal PTV. The small bowel, sigmoid, rectum, bladder and femoral heads were contoured as organs at risk. Treatment plans were performed using Varian Medical System (Eclypse,USA) pelvic radiation dose was 45-50.4 Gy in 1.8 Gy daily in 25 fractions.

In patients with positive pelvic or para aortic nodes, extended field was used to a dose of 45 Gy with a simultaneous integrated boost to the positive nodes of 54 Gy in 2.16 Gy per fraction in 25 fractions.
Intra cavitary application of Cesium aimed to delivering 15 to 20 Gy to point A.

Analyses of images

The patients were evaluated 6 weeks after the completion of the brachytherapy by two modalities.

1. MRI protocol

Images were obtained using a 1.5T MRI system (Philips Medical System). Axial and sagittal T2 weighted images and axial dynamic contrast enhanced T1, involving the administration of 0.1 ml/KG body weight of Gadolinium and repeated scans with delays of 20 s, 60 s and 90 s.
These were followed by an axial echo planer DWI pulse sequence .The b value was chosen to be 0 and 800 s/mm2.

2. PET CT protocol

Patients were asked to fast 6h before examination. All study participants had a blood glucose level

then 200 mg/dL. No intravenous contrast enhancement was used. PET CT images were obtained 50 min after intravenous injection of FDG (33.7407 MBq).

Sixteen detectors multislice CT images were acquired using speed of rotation and couch movement of 0.5 s per rotation and 35 mm/s respectively.
PET CT images were reconstructed using CT attenuation maps. Trans axial emission images of 3.3 x 3.3 x 3.27 mm (in plane matrix size 128 x 128, 47 slices per bed position) were reconstructed using ordered subsets expectation maximization (OSEM) with four iterations and eight subsets. The SUV max was defined as the maximum SUV within the tumor.
The MTV was defined as the FDG avid tumor volume measured bi-dimensionally at the longest diameter.
The percentage change in SUV max (delta SUV max %) of the primary cervical tumor from the PET CT images acquired before and after the treatment was calculated for each patient.

Definition of response

MRI response, there were two definitions: complete which is disappearance of the tumor and total restoration of the normal anatomy and incomplete: persistence of a tumor residue Two experienced radiologists analyzed the MRI with DWI images independently.
PET CT response in accordance with Schwarz and al (3), they were classified as category 1 complete response: disappearance of FDG (Fluorodesoxyglucosis) uptake in the tumor and FDG category 2: stable /increased tumor metabolic activity or as response greater than 25% SUV max. Two experienced nuclear physicians analyzed the post treatment PET CT images independently.

Definition of relapse

We defined failure as biopsy proven recurrence or progression of disease on serial imaging which include anatomic imaging (CT) and functional imaging (18 FDG-PET) .The relapse free survival was calculate at two years

Salvage hysterectomy

In case of residual disease detected on MRI or PET CT, extra fascial hysterectomy was performed six or eight weeks after the evaluation.

Statistical considerations

Survival curves were complete using the Kaplan Meyer method. Time to any event was measured from the day of diagnosis. The events were local and distant relapse for disease free survival. In univariate analyses, we considered significative value with a p less than 0.05. All data were examined using the software Med calc.

3. Results

Treatment response

The images from the 39 patients who had a PET CT and MRI pre and post treatment were analyzed. 19 patients had complete PET CT response, 24 with MRI and 14 with both exams. DWI didn't change the evaluation from the T1 and T2 images.

Relapse

We observed 46% rate of failure. Of patients who experienced treatment failure, the site of failure was distant in 55% and pelvic in 45% and both pelvic and distant in 26 %. The mean time relapse was 14 months. 94% had a relapse in the two first years. The meantime of follow up is 39.8 months.

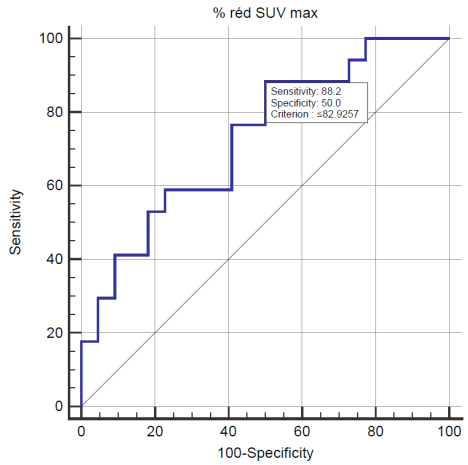
Prognostic factors

All the classical prognostic factors presented in table 2 were screening.

Factor	HR (IDC95%)	
< 55 vs > 55	0.88 (0.34-2.28)	p= 0.79
FIGO I/II vs III/IVA	3.84 (0.77-19.8)	p= 0.006
Squamous cell vs Adenocarcinoma	2.9 (0.77-10.80)	p=0.27
N+ PA pretreatment PET	3.5 (0.61-20.1)	p=0.02
N+ pelvic pretreatment PET	1.16 (0.44-3.09)	p=0.75
Complete treatment	0.38 (0.13-1.06)	p=0.03
Brachytherapy	0.5 (0.15-1.59)	p=0.16
Treatment duration < 55 days	1.13 (0.38-3.35)	p=0.83
Salvage surgery	0.84 (0.262.74)	p= 0.77
MRI complete response	**0.21 (0.07-0.62)**	**p= 0.0008**
PET CT complete response	**0.08 (0.03-0.23)**	**p<0.0001**
MRI and PET CT complete response	**0.08 (0.03-0.2)**	**p=0.0012**

Table 2: prognostic factors

In univariate analyses, the classical factors: age, FIGO stage, histology, lymph node status had no prognostic values. But when we screen the prognostic value of the complete response on MRI, PET/CT and the synergy of the two modalities, we find a significant value HR 0.21, p=0.0008 for the MRI response, HR 0.008 p<0.001 for the response on PET CT and HR 0.008 p=0.0012 for the synergy of the two modalities.



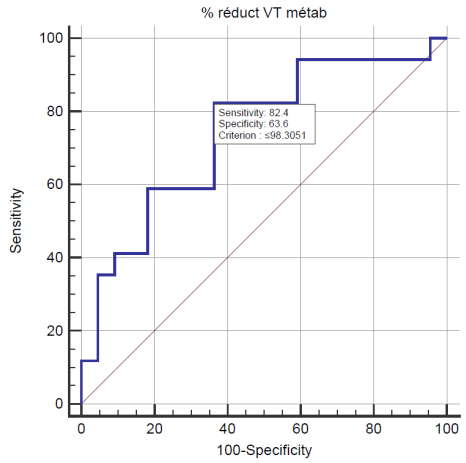


Figure 1A et 1B: ROC curve for determining the threshold values of the SUV max and the MTV

In ROC analyses (figure 1A et 1B) , an optimal cutoff value of SUV max of 82.9% yelded sensititivity of 88 % specificity of 50%. The area under the curve was 0.73 (CI 95% 0.56-0.83) p=0.005

The delta MTV was 98.3% with a sensitivity of 82% and a specificity of 64% and the area under the curve was 0.74 CI 95% 0.58-0.87 p=0.003.

Predictive value of the synergy of the two modalities

The relapse free survival (RFS) curves are shown on figure 2

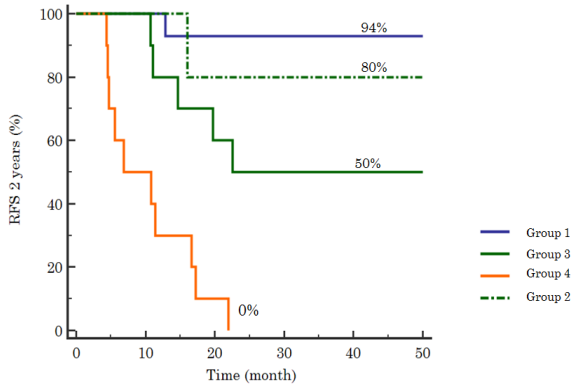


Figure 2: Kaplan Meier curves. 2 years RFS according to the tumor response on PET-CT and MRI.

When MRI and PET CT were negative, (group 1), the RFS was 94% at two years.
When MRI was positive and PET CT was negative, (group 2), the RFS was 80%.

When MRI was negative and PET CT positive (group 3), the RFS was 50% at two years.
When MRI and PET CT were positive, (group 4) the RFS was 0% at two years.

There was a statistically significant difference between group 1 and 4 with HR 34 (CI 95% 7.7-154) p<0.0001 and between group 1 and 2 with HR 8.3 (CI 95% 2.6-26).

The synergy applied with the two modalities increase the predictive positive value (PPV) and the predictive negative value (PNV) with a decrease of the percentage of false positive (FP) and false negative (FN) for MRI and PET CT. (table 3)

When the two modalities are contradictory, there are 6 relapses with PET CT positive and 1 relapse with MRI positive

	MRI	PET CT	PET CT and MRI
PNV	75%	89%	93%
FN	25%	11%	7%
PPV	74%	75%	100%
FP	27%	25%	0%

Table 3: Predictive values of each modality and of synergy

Salvage hysterectomy

Among the twenty patients who were in incomplete response on MRI or on PET CT, 8 had an extra fascial hysterectomy.

After surgery, 2 were considered in histologic complete response, 3 had a macroscopic residual disease (>10 mm) and 3 had a microscopic residual disease (<10 mm). All the three patients with a macroscopic disease and two patients with a microscopic disease died in the two first years.

4. Discussion

Our study has some limitations. First it is a retrospective study with limited number of patients restricting the statistical analyses. The small size of our sample group is probably the main reason behind the lack of statistical relevance of prognostic factors such as duration of spreading inferior to 55 days (4), total treatment time or positive para aortic lymph nodes (4,5). In our study, 94% of local or distance relapse appeared within 2 years after the end of the treatments which is consistent with the existent data (1).

Second, for the same reason DWI analyses were disappointing. This sequence has not changed the results of MRI both before and after the review, either because the first radiologists were inexperienced or because a retrospective interpretation was not feasible due to fixed data.

In order to avoid selection bias, this retrospective study systematically includes patients treated with diffusion MRI and PET CT. Knowing that the use of surgery isn't systematic, we focus this analysis on the local or metastatic relapse instead of potential post-operative residual disease.

This evaluation takes place six weeks after the end of the treatment. If both modalities give the same results, the positive/negative predictive values of relapse free survival after two years are excellent and respectively 100% and 93% while the false positive (FP) or negative (FN) values are respectively 0% and 7%. A response or a lack of response on both modalities is a major prognostic factor. The capacity of the PET CT to detect metastasis could be the reason why it is more efficient than MRI who only examines the pelvic area. Nevertheless, only one patient was metastatic with local relapse which shows PET CT capacity to detect pelvis tumor residue.

PET CT contribution

In our study, the negative predictive value (NPV) of possible relapse after two years with the PET scan technic is 89% at six-week evaluation. Several studies evaluated the prognostic value of the metabolic imagery response to the treatment (6–8).

The survival rate after five years with or without residual fixation were respectively 83% and 0% as shown in Lin study (8). In another study (7), the survival rate after five years was 80% for the patient with a normal PET CT as opposed to 32% for those with a residual fixation. The Grigsby study was performed on 152 patients. The study of Schwarz (6) includes 92 patients and the survival without relapse was 78% for the patient with a normal PET CT 33% for the patients with a residual fixation and 0% for the patients with progression. All of the post therapeutic evaluations in those previous studies were performed after 3 months instead of 6 weeks which is consistent with the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (9). One published study of Motton et al (10) on 21 patients show that the PET CT technic allows the identification of 75% of the tumor histologic residue five weeks after the end of treatment.

Other studies focused on the prognostic value of the decrease of metabolic parameters during the therapy. The decrease of the maximum Standardized Uptake Value (SUV max) during therapy is also an independent prognostic factor (11). In our study the cut off value of the delta SUV max is 83% and represents a prognostic value in the univariate analysis. In the Oh study (12) the cut off value one month after the end of treatment is 60%. The difference between those values might be explained by a shorter period of time (4 weeks) between the end of treatment and the PET scan analysis. Nevertheless, it was shown that the Total Glycolytic Volume (TGV), which is the product of the mean SUV value by MTV, is an independent prognostic factor of long-term survival (13,14)

MRI contribution

The negative predictive value in the prediction of progression after two years was 75% with a 25% FN and 27% FP values. An evaluation of the efficiency of the MRI technic diagnosis of histological residual tumor was performed in a retrospective study (15). The FP value was 50% and the MRI analysis was made without diffusion sequencing.

The diffusion weighted MRI appeared to be a major breakthrough in the analysis. We know for instance that the edema and the recent post therapeutic inflammatory fibrosis, with their hyper signal T2, can overshadow the residual tumor hyper signal. Diffusion MRI, with his ability to detect tumor hyper cellularity, could deeply improve those detection performances. The relevance of the diffusion sequence in the MRI technic was evaluated (16). The NPV value was 76% with 26% of FP compared to the histologic analysis while the MRI was performed 4 and 20 weeks after the end of treatment. Their data are consistent with ours.

When we first start our study, we try to demonstrate the relevance of the diffusion sequence MRI to the T1 and T2 sequences. Unfortunately, it was not conclusive. The heterogeneity of the sequences and the fact that it was a retrospective study might be the reason why it didn't work. Moreover, the positive predictive value (PPV) obtained was worst. Indeed, it was not possible to define clear regions of interest (ROI) and to calculate ADC values due to software limitations (fixed data). A meta-analysis shows a direct correlation between ADC values (obtain with MRI during or after the treatment) and clinical tumor response (17). However, it remains difficult to determine a threshold ADC value because there is no consensus yet (18,19). The relevance of the diffusion sequence MRI is at this time still investigate by a prospective study (ERRICC : Clinicaltrials.gov / identifier NCT01663753).

In order to determine the complete histologic response after radio- chemotherapy, a prospective study (20) focus their attention on PET scan, on one hand, and MRI without diffusion sequence, on the other hand. The predictive value of the MRI was 100% while the PPV and PNV of the PET CT were both 44%. The FP of the PET CT was 55%. Combination of the responses to both exams was

not analyzed. These results are very different from those we found with the MRI technic. The reason might be that this study takes only the macroscopic residues into account to determine the incomplete response. Concerning the PET CT, our results proved to be more efficient which is probably due to the short delay between the end of treatment and analysis (24 days). Indeed, we know that inflammatory phenomenon can occur at this time.

Future of these modalities

This predictive value will probably be completely accepted in the next few years. Indeed, there are a lot of improvements underway for the imaging sectors. For instances, new hypoxia tracers in PET CT, routine PET CT/MRI associations, new high resolution volumetric sequences and perfusion sequences with spontaneous contrast (BOLD) (21). This might be the first step to consider new personalized treatments with a possible therapeutic enhancement subjected to conclusive results (22). The PET CT/MRI association has been recently studied in cervix cancer

Completion surgery

The relevance of completion surgery and her potential impact to improve the overall survival remains controversial. It goes from total absence of surgery to systematic hysterectomy. Our study shows that overall survival after 2 years is inferior when patients were operated as opposed to patients who were not. Indeed, this type of surgery in irradiated area can cause late side effects. In a randomized study (23), a comparison of radiotherapy and brachytherapy with or without completion surgery didn't show any improvement of the overall survival. However, a non-significant slight improvement in survival without any progression was observed. Concomitant chemotherapy was not yet a standard. The more the histologic response is, the merrier is the prognostic. Indeed there was no benefit to the use of hysterectomy in case of incomplete response. It was confirmed by the partial result of the GYNECO 02 study (24) that was interrupted due to a lack of inclusions.

There may be a role to play for salvage surgery treatment in non-responsive patients with macroscopic residual tumors but it is restricted by the increase risk of metastasis (25). In our study, we show that only 3 out of 8 patients who undergo surgery for a potential tumor residue are still alive after two years. The retrospective study of Castelnaud Marchand (26) demonstrates a chance of survival of 51% after 4 years of patients with a 10 mm (or superior) macroscopic residue.

5. Conclusions

Our study confirmed the importance of local central pelvis evaluation by radio chemotherapy and brachytherapy association for survival. The synergy of both PET CT and diffusion MRI technic show the impact of PPV and PNV on survival without local or metastatic progression after 2 years. This correlation suggests that these two modalities are complementary in the evaluation of the predictive value of the response.

Our retrospective study is, at this time, the only one showing the interest a PET CT and MRI synergy in the evaluation of the locally advanced cervix cancer. Complete metabolic response is associated with excellent survival outcome. These patients required no immediate additional therapy. Partial metabolic and radiologic response is associated with intermediate survival outcome. We proposed that patients with partial response should be considerate for appropriate immediate salvage therapy.

The rationale for using this synergy in cervical cancer is to provide valuable long-term prognostic information to select patients for additional therapy on clinical trial with the same proposition in the Schwarz study (6). Indeed there is an interest to define a subgroup who can gain a benefit from additional chemotherapy (27). The initial results seem promising but require more prospective investigation

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest

1. Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol. 1 mars 2004;22(5):872‑80.

2. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervix Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. févr 2011;79(2):348‑55.

3. 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. 1 mai 2012;83(1):185‑90.

4. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. Rev Epidemiol Sante Publique. avr 2014;62(2):95‑108.

5. Chastan M, Manrique A, Baron M, Sanson AE, Diologent B, Vera P, et al. [Prognostic value of pretherapeutic 18F-FDG PET/CT in cancer of the uterine cervix: a retrospective study of 53 patients]. Gynecol Obstet Fertil. avr 2010;38(4):244‑9.

6. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. JAMA. 21 nov 2007;298(19):2289‑95.

7. Grigsby PW. Posttherapy [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Carcinoma of the Cervix: Response and Outcome. Journal of Clinical Oncology. 13 avr 2004;22(11):2167‑71.

8. Lin LL, Yang Z, Mutic S, Miller TR, Grigsby PW. FDG-PET imaging for the assessment of physiologic volume response during radiotherapy in cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mai 2006;65(1):177‑81.

9. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Cervical cancer. J Natl Compr Canc Netw. 1 mars 2013;11(3):320‑43.

10. Motton S, De Lapparent T, Brenot-Rossi I, Buttarelli M, Al Nakib M, Jacquemier J, et al. 18 Fluoro-2deoxy-d-glucose-positron emission tomography and locally advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. janv 2009;19(1):8‑12.

11. Schwarz JK, Lin LL, Siegel BA, Miller TR, Grigsby PW. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography evaluation of early metabolic response during radiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 déc 2008;72(5):1502‑7.

12. Oh D, Lee JE, Huh SJ, Park W, Nam H, Choi JY, et al. Prognostic significance of tumor response as assessed by sequential 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography during concurrent chemoradiation therapy for cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 nov 2013;87(3):549‑54.

13. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. Radiat Oncol. 16 mars 2016;11:43.

14. Leseur J, Devillers A, Williaume D, Le Prisé E, Fougerou C, Bouriel C, et al. [((18)F)-fluorodeoxyglucose PET/CT in cervix cancer: lymph node assessment and prognostic/predictive value of primary tumour analysis]. Cancer Radiother. déc 2011;15(8):699‑708.

15. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S, 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. 15 oct 2008;113(8):2158‑65.

16. Levy A, Caramella C, Chargari C, Medjhoul A, Rey A, Zareski E, et al. Accuracy of diffusion-

weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the evaluation of residual cervical carcinoma after radiation therapy. Gynecol Oncol. oct 2011;123(1):110‑5.

17. Fu Z-Z, Peng Y, Cao L-Y, Chen Y-S, Li K, Fu B-H. Value of apparent diffusion coefficient (ADC) in assessing radiotherapy and chemotherapy success in cervical cancer. Magn Reson Imaging. juin 2015;33(5):516‑24.

18. Kuang F, Yan Z, Wang J, Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. Magnetic Resonance Imaging. mai 2014;32(4):342‑9.

19. Park JJ, Kim CK, Park SY, Simonetti AW, Kim E, Park BK, et al. Assessment of early response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: value of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Magn Reson Imaging. oct 2014;32(8):993‑1000.

20. Vandecasteele K, Delrue L, Lambert B, Makar A, Lambein K, Denys H, et al. Value of magnetic resonance and ^{18}FDG PET-CT in predicting tumor response and resectability of primary locally advanced cervical cancer after treatment with intensity-modulated arc therapy: a prospective pathology-matched study. Int J Gynecol Cancer. mai 2012;22(4):630‑7.

21. Lallemand F, Lakosi F, Hustinx R, Withofs N, Meunier P, Tshibanda L, et al. [Functional imaging and radiotherapy]. Rev Med Liege. 2014;69 Suppl 1:20‑8.

22. Dueňas-González A, Orlando M, Zhou Y, Quinlivan M, Barraclough H. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. Gynecol Oncol. sept 2012;126(3):334‑40.

23. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. juin 2003;89(3):343‑53.

24. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, 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(1):64‑71.

25. Azria E, Morice P, Haie-Meder C, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. Ann Surg Oncol. avr 2005;12(4):332‑7.

26. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Bouaita R, Dumas I, Farha G, Kamsu-Kom L, et al. What to expect from immediate salvage hysterectomy following concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer. Cancer Radiother. déc 2015;19(8):710‑7.

27. Tang J, Tang Y, Yang J, Huang S. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma. Gynecol Oncol. mai 2012;125(2):297‑302.

Résumé

Objectifs: évaluer l'association entre la réponse à l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) avec séquence de diffusion couplée à la TEP TDM au 18 Fluorodésoxyglucose (TEP-TDM) à 6 semaines d'un traitement par radio chimiothérapie et curiethérapie des cancers du col utérin et la survenue d'une progression locale ou métastatique à 2 ans.

Méthode: étude rétrospective incluant 39 patientes traitées pour un cancer de stade FIGO (Fédération internationale de gynécologie Obstétrique) IB2 à IVA. Les patientes devaient avoir bénéficié d'une évaluation pré thérapeutique et post thérapeutique à 6 semaines de la fin des traitements par IRM avec séquence de diffusion et TEP-TDM. Les tumeurs étaient classées en réponse complète en cas d'absence de résidu tumoral et en réponse incomplète dans les autres situations. La valeur prédictive de ces réponses sur la progression locale ou métastatique à 2 ans a été recherchée. Les aspects en diffusion à l'IRM ont été évalués par une interprétation subjective de l'intensité du signal. En cas de résidu tumoral décelé sur l'IRM ou sur la TEP-TDM, il était décidé de réaliser une chirurgie de clôture.

Résultats: sur les 39 patientes incluses de manière consécutive entre 2007 et 2014, 17 patientes (44%) ont rechuté localement ou de manière métastatique dans les 2 ans soit 94% du total des rechutes. Il existe une différence statistiquement significative en terme de survie sans récidive à 2 ans entre le groupe IRM/TEP-TDM négatives et le groupe IRM/TEP-TDM positives ($p<0.0001$). L'association des deux examens entraine une augmentation des valeurs prédictives positives : 100% vs 74% en IRM et vs 75% en TEP-TDM, une augmentation des valeurs prédictives négatives 93% vs 75% en IRM et vs 89% en TEP-TDM. Il existe également une diminution des taux de faux positifs 0% vs 25% en IRM et vs 24% en TEP-TDM et une diminution des taux de faux négatifs 7% vs 25% en IRM vs 11% en TEP-TDM.

Conclusion: notre étude montre l'intérêt de l'association de l'IRM avec séquence de diffusion et de la TEP-TDM dans l'évaluation à 6 semaines de la fin de la séquence thérapeutique des cancers du col utérin localement avancés. Lorsque les deux examens concordent, les valeurs prédictives positives et négatives de rechute ou de survie à 2 ans sont excellentes.

Mots clés :

Cancer du col de l'utérus; IRM; séquence de diffusion; TEP TDM; évaluation post thérapeutique

Abstract:

Purpose: to evaluate the synergy between the magnetic resonance imaging (MRI) with diffusion weighted imaging (DWI) response combined with 18-fluorodeoxyglucose PET scan (PET-CT) six weeks post concomitant radio chemotherapy and brachytherapy of cervical cancers and the emergence of a local progression or metastatic within a 2 years period.

Method: All consecutive patients with FIGO (International Federation of Gynecology Obstetrics) stage IB2 to IVA, were include in a row in this retrospective study and treated with radiotherapy of the pelvic target volume with 45 Gy minimums with or without chemotherapy and brachytherapy. Patients were required to undergo a pre-therapeutic and post-therapeutic evaluation at 6 weeks of the end treatments with MRI with DWI and PET-CT. Tumors were classified in complete response in case of lack of tumor disease and as incomplete in every other case. The predictive values of these responses were investigated. MRI with DWI aspects was evaluated by a subjective interpretation of the signal intensity. In case of residual disease detected on MRI or PET-CT, it was decided to perform a salvage hysterectomy.

Results: 39 patients between 2007 and 2014 were included.17 patients (44%) had a locally or metastatic relapse within 2 years which corresponds to 94% of total relapses. There was a statistically significant difference in recurrence free survival at 2 years between the negative MRI/PET-CT group and the positive MRI/PET-CT group ($p < 0.0001$). The association of the two imaging techniques leads to an increase in the positive predictive values: 100% vs 74% in MRI and vs 75% in PET-CT, an increase in negative predictive values 93% vs 75% in MRI and vs 89% in PET-CT. There is also a decrease in false positive rates of 0% vs 25% in MRI and vs 24% in PET-CT and a decrease in false negative rates 7% vs 25% in MRI and vs 11% in PET-CT.

Conclusion: our study shows the benefit of the association of MRI with DWI and PET-CT in the evaluation at 6 weeks of the end of the therapeutic sequence of locally advanced cervical cancers. In case of the concordance of those two exams, the positive predictive or negative predictive values of relapse or survival within two years are excellent.

Keywords:

Cervix cancer; MRI; DWI; PET CT; assessment; post-therapeutic