

Thèse de Doctorat en Médecine

Spécialité Gynécologie Obstétrique

Présentée à *l'UFR de Médecine*

(3 rue des Louvels 80 000 AMIENS)

Université de Picardie Jules Verne

par

Anna ILENKO

Née le 27 Septembre 1986

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

***Chirurgie après radiochimiothérapie concomitante
dans les cancers du col utérin localement avancés :
L'hystérectomie de clôture a-t-elle encore sa place ?***

Soutenue publiquement le 30 septembre 2016 devant le jury :

Monsieur le Professeur Jean GONDRY, PUPH

Monsieur le Professeur Philippe MORICE, PUPH

Madame le Professeur Raffaèle FAUVET, PUPH

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT, PUPH

Madame le Docteur Sophie SANGUIN, PH

Président du Jury

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury

Directrice de Thèse

A Monsieur le Professeur GONDRY.

Cher Maître, merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises pendant mon internat. Merci d'avoir accepté d'être Président du jury de ma thèse.

Que ce travail soit le témoin de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MORICE.

Merci d'avoir accepté de participer au jugement de mon travail de thèse. Merci de la chance que vous m'offrez de pouvoir une nouvelle fois travailler avec votre équipe. Merci pour toutes les connaissances que j'ai pu acquérir dans votre service pendant 6 mois. Que ce travail soit le témoin de mon profond respect.

A Madame le Professeur FAUVET.

Raffaèle, merci de m'avoir transmis ton intérêt pour la cancérologie, ton sens de la rigueur et de la chirurgie, merci pour tous tes précieux conseils qui m'aident beaucoup, et pour ton soutien important.
Que ce travail de thèse (dont tu m'as donné l'idée pendant une RCP !) soit le témoin de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur de Professeur CHAUFFERT.

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour notre collaboration pendant mon semestre en oncologie médicale, qui a été pour moi une expérience très enrichissante et qui a permis de conforter mon choix dans mon orientation en cancérologie. Que ce travail soit le témoin de ma reconnaissance pour la transmission de vos connaissances riches et stimulantes, ainsi que de mon profond respect.

A toi Sophie.

Ma chef, mais aussi et surtout mon Amie. Merci, d'avoir été la pour me soutenir dans les pires moments, mais aussi et surtout pour partager les meilleurs. Merci de m'avoir encadrée dans ce travail et de m'avoir recadrée quand il a fallu...! Merci pour nos thés, nos papotages, nos verres, nos lectures, nos confidences, la ciboulette, et ...les Sanguinades[®] ...

On le fera, ce voyage en autobus aux US quand on sera retraitées !

A Nicole. Merci maman pour ton soutien tellement précieux. Je t'aime infiniment.

A Bernard. Merci pour tout. « *Ce n'est pas la chair et le sang, mais le cœur qui fait de nous des pères et des fils.* » Schiller.

A Anne Sophie. Toi, mon modèle, ma conscience, ma sœur adorée. Merci. Tu me manques beaucoup. J'espère que tu es fière du chemin que j'emprunte.

A Laurent, merci pour toutes les choses que nous avons vécues ensemble. Tu es, et resteras quelqu'un de très important pour moi.

A Sophie, Claudine, les mamies, Monique, Xavier, et le reste de ma famille. Merci pour votre présence et votre soutien inconditionnels.

A Laurent D, Zoée, Lucas et Margot, je serais toujours là pour vous.

A Aline et Christophe. Un grand merci pour votre accueil toujours aussi chaleureux. Sans vous, je n'aurais certainement pas écrit ces lignes.

A Catherine, Jeanne et Robin, dont la présence est un repère important.

Aux Zabbs. Amandine, Martine et Xav, Lucie et Max, Laure, Elsa, Flore, Pauline et Falafouad. Merci pour nos 10 ans passés ensemble, aux week ends de topettes (« Do you know Bois de Boulogne ??? »), au soutien, aux fous rires. Les 10 prochaines années promettent du rêve !!

A la bande de la Sainte Fa: Caro, Claire, Jennie, Gallou, Marion, Marco. Pour tout, pour notre groupe, pour nos retrouvailles à chaque fois géniales et ressourçantes.

A Céline et Vitto, Jo et Flo, Aline, Guigui, Marion: merci de votre accueil dans votre cercle !! Merci pour votre présence et votre soutien sans jugement.

A tous les autres pour nos soirées mémorables: Au Rôti, Julien (face de rat et autres animaux...) et Caro, Ossam, Philippe, Aurore et Jean, Mathieu, Noyonus, Pierre et Eugénie, Pauline Sucho...

Aux copains et belles rencontres de la colo' IGR : Clem (« Je peux venir chez toi ce week end ?? »), Fabiche, Mimi, Marie, Jojo, Yonichat, Angel, Arane, Wahib, Alex, Pao, Pasquale, JHO, Camu, Quentin, et tous les autres

A mes co internes et chefs actuels : Estelle, Juju, Foul's et ses chemises, Julia, Cendrine (j'évite ton surnom ici...), Brouky, Clo, les Anana's, Bijou et les autres, Anto, Agathe, merci de m'avoir supporté dans tous les sens du terme et merci de votre compréhension pendant ce dernier semestre mouvementé.

A mes anciens chefs adorés : PT, Albine, Mélyne et nos échanges constructifs (« Tu veux une médaille ?? »), merci pour tout.

A l'équipe du CHB et du CGO : sages femmes, infirmières, IBODE, AS : merci pour les nombreuses heures de gardes passées ensemble, sans vous et nos discussions, elles auraient été beaucoup plus longues...

A mes Maitres d'internat : merci pour toutes les choses que j'ai apprises avec vous : A Monsieur Naepels et nos journées au bloc, Monsieur Sergent, Abdou, Ségo (attends, je fais une mini recoupe en postérieur...!), Manue, Madame Gagneur (merci de nous rappeler qu'il n'y a pas que le boulot dans la vie...), Mathieu, Céline, Enrica, Sébastien et tous les autres dont j'ai croisé la route.

SOMMAIRE

Introduction.....	page 10
Matériel et Méthodes.....	page 11
- Population à l'étude et recueil de données.....	page 11
- Design de l'étude, prise en charge et suivi.....	page 11
- Analyses statistiques.....	page 13
- Complications et tolérance des traitements.....	page 14
Résultats.....	page 15
- Données générales.....	page 15
- Données démographiques.....	page 16
- Données paracliniques.....	page 18
- Traitements néo adjuvants.....	page 20
- Analyses de survie.....	page 22
- Données histologiques	page 25
- Tolérance et complications.....	page 26
Discussion.....	page 28
Conclusion.....	page 32
Liste des abréviations.....	page 33
Bibliographie.....	page 34
Tableaux et annexes.....	page 37
Résumé.....	page 48

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin est un des cancers le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme à travers le monde. Il occupe le second rang en terme d'incidence et le premier en mortalité par cancer. Son incidence standardisée en 2012 dans le monde est estimé à 6.7 cas pour 100 000 personnes années et celle ci décroît de façon moins importante depuis les années 2000 (1). En France, environ 3000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an, et la mortalité imputable à cette pathologie reste élevée puisqu'elle est responsable de près de 1000 décès par an. L'âge médian au diagnostic est de 50 ans. (2,3)

Malgré la mise en place du dépistage des lésions pré cancéreuses par frottis cervico vaginal, il n'est pas rare de diagnostiquer un cancer du col au stade localement avancé (tumeur de plus de 4 cm). 30% des cancers invasifs du col sont diagnostiqués à un stade IIB ou supérieur. (4)

La prise en charge thérapeutique optimale de ces patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé revêt donc un intérêt majeur de santé publique.

Le standard du traitement est, depuis les années 2000, l'association concomitante d'une radio chimiothérapie avec une curiethérapie utéro vaginale de complément, car de nombreuses études ont montré un bénéfice de ces traitements en survie globale et en survie sans récurrence (5–8). La chirurgie de clôture est une option thérapeutique mentionnée dans les référentiels de cancérologie pelvienne. (9)

Toutefois, la place de la chirurgie de clôture reste débattue aujourd'hui, dans de nombreux pays, car il n'a pas été démontré, par une étude randomisée, le bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence de la chirurgie par rapport à la surveillance clinique après radiochimiothérapie concomitante.(10) De plus, la réalisation d'un tel geste sur un pelvis irradié peut être rendu techniquement difficile. Compte tenu de la situation anatomique de l'appareil génital féminin dans le pelvis, le traitement radical du cancer du col peut être source de nombreuses complications responsables d'une morbidité à court et moyen terme non négligeable pour la patiente. (11,12)

Enfin, il est fréquemment découvert lors de l'analyse histologique un reliquat tumoral non vivace alors que l'imagerie concluait à la présence de celui-ci.

Le but de notre étude a donc été d'évaluer dans une étude longitudinale, rétrospective, au sein d'une cohorte de patientes du CHU d'AMIENS, la place de la chirurgie de clôture après radiochimiothérapie concomitante ainsi que les complications de ces traitements.

MATERIEL ET METHODES

Population à l'étude et recueil des données :

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle de cohorte rétrospective, réalisée au CHU d'Amiens, entre janvier 2009 et décembre 2015.

La période d'inclusion a été choisie comme telle pour obtenir un recul nécessaire sur les complications et récurrences potentielles. Le début de la période d'inclusion des patientes correspond avec la mise en place de fiches exhaustives, standardisées et informatisées de RCP dans notre centre. Le recensement des patientes a été réalisé grâce au codage PMSI « cancer invasif du col utérin » et à la liste des dossiers présentés chaque semaine en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les données ont été colligées par l'étude du dossier médical informatisé de la patiente mis en place dans notre établissement depuis 2005.

La classification du cancer du col prise en compte dans notre étude était celle de la FIGO mise à jour en 2009 (annexe 1).

Les critères d'inclusion de l'étude que nous avons menée étaient : Diagnostic posé entre janvier 2009 et décembre 2015, patiente prise en charge au CHU d'AMIENS, cancer du col utérin infiltrant prouvé histologiquement de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome, patiente présentant un cancer du col localement avancé c'est à dire à partir du stade IB2 jusqu'au stade IVA de la FIGO.

Les critères d'exclusion étaient : Une maladie métastatique à distance, certains types histologiques (carcinomes à cellules claires et carcinome neuro endocrine), et la progression tumorale sous radiochimiothérapie.

Design de l'étude, prise en charge et suivi des patientes :

Deux groupes ont été formés pour cette étude: le groupe RCT + chirurgie, pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie à l'issue du traitement néo adjuvant, et le groupe RCT, comportant les patientes qui ont été mises en surveillance simple à l'issue de ce traitement, la réponse tumorale ayant été jugée complète après radiochimiothérapie.

Les patientes des deux groupes bénéficiaient d'une stadification initiale, à l'inclusion, par examen physique complet, une IRM et un TEP scanner de stadification.

La radiochimiothérapie concomitante néo adjuvante était le traitement de référence proposé pour toutes les patientes de l'étude.

Auparavant, il était systématiquement proposé, par la RCP, de réaliser un curage lombo aortique de stadification pré thérapeutique afin de définir les champs d'irradiation en fonction de l'atteinte ganglionnaire histologique, en cas de TEP scanner négatif.

Le protocole de radiothérapie consistait en une irradiation externe par 45 Grays au total, en 25 fractions de 1.8 Gray avec un étalement de 5 jours ouvrés par semaine. Un complément de radiothérapie externe était réalisé en fonction de l'atteinte paramétriale et/ou d'une atteinte ganglionnaire.

Le protocole de chimiothérapie consistait, en première intention, en une cure de Cisplatine 20 mg/m² deux jours de suite, toutes les semaines, pendant la durée de la radiothérapie. Celui-ci était adapté en fonction des comorbidités de la patiente (le Carboplatine était utilisé en cas d'insuffisance rénale par exemple).

La curiethérapie utéro vaginale était réalisée en deux temps, par mise en place d'un applicateur linéaire pendant 2 jours à deux reprises avec une dose délivrée de 25 Grays au total. Elle pouvait être potentialisée par une cure de chimiothérapie supplémentaire.

A la fin du traitement, toutes les patientes bénéficiaient d'un examen clinique et d'une IRM de réévaluation dans les 6 à 8 semaines qui suivaient la fin de la radiochimiothérapie, afin d'évaluer la persistance ou non d'un reliquat tumoral vivace.

En cas de reliquat tumoral supposé vivace en IRM, les patientes bénéficiaient d'une chirurgie de clôture consistant en une hystérectomie totale parfois élargie (en fonction de l'extension locale) et annexectomie bilatérale. Toutes les pièces opératoires étaient adressées en anatomopathologie pour analyse histologique du reliquat.

Les complications per et post opératoires ont été recensées et classifiées selon la classification de CLAVIEN, utilisée dans de nombreuses études de morbidité opératoire (annexe 2). (13,14) Si la réponse tumorale était jugée complète en IRM, une surveillance simple était réalisée.

La surveillance après traitement tenait compte des recommandations en vigueur. Elle consistait en un examen clinique tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuel, à vie.

Analyses statistiques :

Comparaison des populations à l'inclusion :

Nous avons comparé nos 2 groupes à l'inclusion grâce au test du *Chi deux* pour les variables qualitatives et le test *t de Student* pour les variables quantitatives. Un test de *Wilcoxon* a été réalisé pour étudier les données relatives à la chimiothérapie car la distribution de ces données ne suivait pas une loi normale.

Analyses de survie :

L'événement principal était la survenue d'une récurrence tumorale après la fin du traitement. La récurrence était déterminée par une récurrence de la maladie prouvée au moins par imagerie, avec un intervalle libre d'au moins 6 mois : récurrence pelvienne ou à distance (métastatique). Puis, nous avons étudié le nombre de survenue des décès pendant la période d'observation de notre étude.

Une durée de suivi de 3 ans (36 mois) a été retenue pour analyser la survie globale, compte tenu des recommandations qui préconisent une surveillance au minimum biannuel jusqu'à 3 ans après la survenue de la maladie. Il a été aussi choisi pour notre analyse statistique pour obtenir un nombre suffisant d'évènements. Dans la littérature, il est démontré que les récurrences du cancer du col utérin surviennent majoritairement dans les 3 ans qui suivent la fin de la prise en charge. De ce fait, nous avons étudié la survie sans récurrence dans les 3 premières années qui suivent la fin de la prise en charge thérapeutique.

Afin d'obtenir un suivi exhaustif, incluant les données censurées, les patientes donc ont été suivies selon les recommandations en vigueur. Nous avons colligé la date de la première récurrence (pour l'analyse de la survie sans récurrence), la date de décès (pour la survie globale), ou la date des dernières nouvelles en cas de patiente perdue de vue. Ainsi, la gestion des perdues de vue dans notre étude a été prise en compte par l'analyse des données censurées.

Nous avons construit des courbes de *Kaplan Meier* pour chaque groupe (1 : RCT+ chirurgie, 2 : RCT) et comparé en univarié la survie sans récurrence puis la survie globale de ces courbes via un *test du Log-Rank*.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel *RStudio* (<http://www.r-project.org>). Le seuil de significativité statistique a été fixé pour une valeur de $p < 0.05$.

Complications et tolérance des traitements :

Le type de chirurgie réalisée chez les patientes du groupe RCT+ chirurgie était recensée et classée selon PIVER. (annexe 3) (15)

Une analyse des résultats histologiques des pièces d'hystérectomie de clôture a été réalisée.

Une analyse des complications spécifiques, inhérentes à la RCT puis à la chirurgie a été faite dans les deux groupes. Une complication était déterminée par la survenue d'un événement secondaire à la chirurgie ou à la RCT qui ne serait pas survenu en l'absence de ce traitement.

Une complication jugée grave était une complication classée II ou supérieure, dans la classification de CLAVIEN. Nous avons observé les complications immédiates liées aux traitements et survenues pendant celui ci. Les complications différées ont été considérées comme telles, quand elles sont apparues pendant le suivi.

RESULTATS

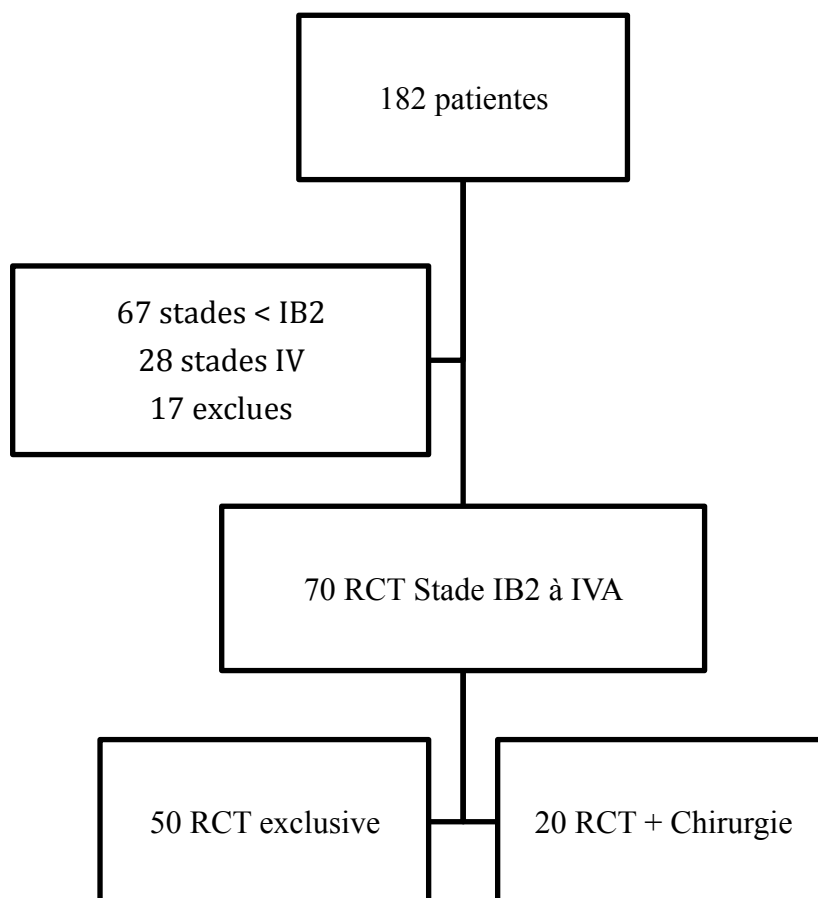
Données générales :

Au CHU D'AMIENS, entre janvier 2009 et décembre 2015, 182 patientes ont été prises en charge pour un cancer invasif du col utérin. Les patientes ont été incluses successivement.

Soixante sept patientes ont présenté un stade inférieur à IB2. Quatre vingt sept patientes présentaient un cancer du col localement avancé. Les patientes métastatiques d'emblée étaient au nombre de 28.

Parmi les patientes ayant présenté un cancer du col utérin localement avancé, 17 patientes ont été exclues de l'étude. Neuf d'entre elles présentaient une évolution tumorale sous radiochimiothérapie, 5 patientes ont été exclues car ont bénéficié d'un traitement uniquement à visée palliative compte tenu des comorbidités associées ou ont refusé le traitement, et 3 patientes ont été exclues sur critère histologique (type neuro endocrine ou carcinome à cellules claires).

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude



La première partie de l'analyse statistique a consisté en une analyse des données démographiques et des caractéristiques cliniques initiales des patientes dans nos deux groupes.

Les populations étaient statistiquement comparables dans les deux groupes de l'étude, hormis pour l'âge où nous avons retrouvé des patientes plus jeunes de façon statistiquement significative dans le groupe RCT+ chirurgie. L'âge moyen était de 46,1 ans dans le groupe RCT+ chirurgie, et il était de 52.3 ans dans le groupe RCT exclusive. L'âge moyen dans les deux groupes était de 50.5 ans.

L'indice de masse corporelle (IMC) était comparable dans les deux groupes, calculé à 27.5 et 27.9 en moyenne respectivement dans les groupes RCT+ chirurgie et RCT exclusive.

Concernant les données qualitatives (tabagisme actif, antécédent de chirurgie abdominale, diabète), les données étaient comparables dans les deux groupes. Les antécédents de chirurgie abdominale pris en compte dans notre étude incluaient les chirurgies de l'étage sous mésocolique, notamment les césariennes, appendicectomies, cures d'éventration, les cures d'hernies inguinales et les péritonites.

Par ailleurs, les stades initiaux de la maladie étaient comparables dans les deux groupes de l'étude.

Les résultats des données démographiques et le stade initial du cancer, à l'inclusion des patientes, sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Données démographiques à l'inclusion et stadification initiale.

Données cliniques à l'inclusion	Total (n=70)	RCT + CHIRURGIE (n=20)	RCT (n=50)	p value
Démographie				
Age (années), moyenne ± sd, médiane [IQR]	50.5 ± 11.5, 49.5 [43-58]	46.1 ± 8.9, 45.5 [43-50]	52.3 ± 12, 50.5 [43-60]	0.04
IMC, moyenne ± sd, médiane [IQR]	27.7 ± 6.7, 26 [24-31]	27.5 ± 5, 26 [24.5-30]	27.9 ± 7.2, 26 [23-31]	0.88
Tabagisme actif, n (%)	28 (42.4)	11 (61.1)	17 (35.4)	0.11
Antécédent de chirurgie abdominale, n (%)	30 (43.5)	7 (35)	23 (46.9)	0.52
Diabète, n (%)	4 (6.0)	1 (5.5)	3 (6.1)	0.99
Stade initial				
IB2, n (%)	8 (11.4)	5 (25)	3 (6)	0.07
IIA, n (%)	4 (5.7)	2 (10)	2 (4)	0.68
IIB, n (%)	41 (58.6)	11 (55)	30 (60)	0.91
IIIA, n (%)	3 (4.3)	0 (0)	3 (6)	0.64
IIIB, n (%)	10 (14.3)	1 (5)	9 (18)	0.30
IVA, n (%)	4 (5.7)	1 (5)	3 (6)	0.99

IMC= indice de masse corporelle, IQR= intervalle inter quartile, sd= déviation standard

Analyse des données paracliniques :

En ce qui concerne la stadification paraclinique initiale de la maladie, les données ont été colligées dans le tableau 2.

La taille tumorale initiale était comparable dans les deux groupes. Elle était de 49 mm en moyenne dans le groupe RCT+ chirurgie, et de 51.5 mm dans le groupe RCT, la différence était non statistiquement significative ($p= 0.46$). Par ailleurs, le statut ganglionnaire était analysé dans ce tableau autant d'un point de vue morphologique en imagerie (TEP et IRM), qu'en histologie en cas de curage lombo aortique. Il n'était pas significativement différent dans les deux groupes de notre étude. Un curage lombo aortique a été réalisé chez 9 patientes (45% des cas) dans le groupe RCT+ chirurgie, et chez 31 des 50 patientes du groupe RCT (62%).

Trois patientes sur 70 (4.4%) avaient une atteinte lombo aortique histologique, 1 patiente dans le groupe RCT+ chirurgie et 2 patientes dans le groupe RCT.

Enfin, d'un point de vue histologique, il n'existait pas de différence de types histologiques entre les deux groupes. En effet, on retrouvait respectivement pour les deux groupes 75% et 82% de carcinomes épidermoïdes ainsi que 25% et 18% d'adénocarcinomes.

Tableau 2. Stadification paraclinique initiale.

Données paracliniques	Total (n=70)	RCT + CHIRURGIE (n=20)	RCT (n=50)	<i>p</i> value
Imagerie (IRM pelvienne)				
Taille tumorale initiale (mm), moyenne ± sd, médiane [IQR]	50.8 ± 13.1, 50 [40-59]	49.0± 12.1, 50 [40-55.5]	51.5 ± 13.5, 50 [42-59]	0.46
Statut ganglionnaire, n (%)				
N+	27 (39.7)	9 (45)	18 (37.5)	0.76
N+ pelvien	23 (85.2)	8 (88.9)	15 (83.3)	0.83
N+ para aortique	1 (3.7)	0 (0)	1 (5.6)	0.99
N+ pelvien et para aortique	3 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)	1
Dont TEP positif, n (%)	21 (31.8)	3 (16.7)	18 (37.5)	0.1
Histologie				
CE, n (%) / ADK, n (%)	56 (80) / 14 (20)	15 (75) / 5 (25)	41 (82) / 9 (18)	0.74
CLA positif, n (%)	3 (4.4)	1 (5)	2 (4.1)	0.97

Résultats des traitements par radiochimiothérapie concomitantes :

Les caractéristiques des traitements néo adjuvants sont présentées dans le tableau 3. Le traitement reçu dans les deux groupes de notre étude n'était pas statistiquement différent. Ainsi, le nombre de cures de chimiothérapie était de 4.4 en moyenne, dans le groupe RCT+ chirurgie et de 4.8 dans le groupe RCT ($p= 0.17$). Le traitement par radiothérapie a été complet dans 95% et 98% des cas respectivement dans les groupes RCT+ chirurgie et RCT. ($p= 0.98$). Par ailleurs, il n'a également pas été mis en évidence de différence significative de traitement concernant la curiethérapie entre les deux groupes ($p= 0.88$). Le taux de traitement complet de curiethérapie se situe entre 80 et 90% dans les deux groupes de notre étude. Les raisons pour lesquelles le traitement n'a été complet que dans 80 à 90% des cas étaient les suivantes : refus de la patiente ($n= 2$ dans le groupe RCT+ chirurgie et $n= 2$ dans le groupe RCT), impossibilité technique ou perforation utérine en cours d'intervention ($n= 1$ dans le groupe RCT+ chirurgie et $n= 2$ dans le groupe RCT), ou complication majeure en cours de traitement ($n= 0$ dans le groupe RCT+ chirurgie et $n= 2$ dans le groupe RCT). Les complications majeures étaient une embolie pulmonaire et une thrombose veineuse profonde, développées lors de l'hospitalisation indiquant un arrêt du traitement par curiethérapie et une anticoagulation efficace.

La taille du reliquat tumoral post traitement dans le groupe RCT+ chirurgie était de 16.7 mm dans notre série.

Enfin, concernant la décision thérapeutique en fin de prise en charge, la surveillance simple était proposée dans 90% des cas (18 patientes sur 20) et 100% des cas (50 patientes) respectivement dans le groupe RCT+ chirurgie et RCT seule. Concernant les 2 patientes du groupe RCT+ chirurgie, un traitement complémentaire a été proposé pour un reliquat tumoral vivace (curiethérapie ($n=1$) pour traitement néoadjuvant incomplet, et radiothérapie adjuvante ($n=1$)).

Tableau 3 : Comparaison des traitements néoadjuvants.

Traitement néo adjuvant	Total (n=70)	RCT + CHIRURGIE (n=20)	RCT (n=50)	Analyse univariée p value
Caractéristiques du traitement				
Radiothérapie complète, n (%)	67 (98.5)	19 (95)	48 (98)	0.98
Curiethérapie complète, n (%)	61 (88.4)	17 (85)	44 (89.8)	0.88
Chimiothérapie nombre de cures, moyenne \pm sd, médiane [IQR]	4.7 \pm 1, 5 [4-5]	4.4 \pm 0.7, 4.5 [4-5]	4.8 \pm 1.1, 5 [5-5]	0.17
Evaluation post Tt néo-adjuvant				
Taille tumorale en IRM (mm), moyenne \pm sd, médiane [IQR]	7.3 \pm 10.3, 4.5 [0-11]	16.7 \pm 11.5, 15 [10-21]	3.8 \pm 7.1, 0 [0-5]	< 0.001
Decision thérapeutique après Tt néoadjuvant, n (%)				
Surveillance simple	68 (97.1)	18 (90)	50 (100)	0.16

Analyses de survie :

La deuxième partie de notre étude a consisté en une analyse de survie entre les deux groupes afin de mettre en exergue le rôle de la chirurgie de clôture sur la survie sans récurrence à 3 ans et la survie globale à 3 ans.

La durée moyenne de suivi était de 36 mois (± 23) et la médiane était de 33 mois (IQR: 17 à 55). L'évènement récurrence est survenu chez 16 des 70 patients (22.85%), et nous avons calculé, par ces chiffres, un taux d'incidence moyen de récurrence d'environ 4.6 pour 100 par an. Parmi ces 16 patients, 9 (56.3%) sont décédées d'une cause liée au cancer du col.

La probabilité de récurrence à 3 ans a été calculée à 30.6% dans le groupe RCT et à 16.1% dans le groupe RCT+ Chirurgie, HR=0.52 [IC95% 0.15 à 1.85], p=0.30.

Les récurrences loco régionales recensées dans notre étude étaient au nombre de 4 (8.2%) dans le groupe RCT+ chirurgie et 5 (10.2%) dans le groupe RCT. La différence n'était statistiquement significative avec p=0.66.

Les récurrences à distance observées au cours du suivi étaient au nombre de 1 (soit 5%) dans le groupe RCT+ chirurgie et au nombre de 8 (16.3%) dans le groupe RCT. La différence n'était pas non plus significative (p= 0.27).

En ce qui concerne l'analyse de survie globale, la différence retrouvée entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative, le taux de survie globale était de 84% dans le groupe RCT+ chirurgie et de 87% dans le groupe RCT. Les décès observés pendant la période de suivi dans nos deux groupes étaient plus fréquents dans les 3 premières années qui suivent la fin de la prise en charge thérapeutique.

Ainsi, la probabilité de décès à 3 ans est de 13.7% dans le groupe RCT et 15.8% dans le groupe RCT+ Chirurgie, HR= 1.17 [IC95% 0.28 à 4.89], p=0.83.

De ce fait, il n'est pas mis en évidence de bénéfice de l'hystérectomie de clôture en matière de survie sans récurrence et de survie globale.

Les 9 patientes qui ont présenté une progression locale ou à distance, en cours de traitement, n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de survie.

L'analyse de la survie sans récurrence dans les deux groupes a été présentée dans la figure 2.

L'analyse de la survie globale à 3 ans est présentée dans la figure 3.

Courbes de Kaplan-Meier:
Survie sans récurrence à 3 ans en fonction de la stratégie thérapeutique

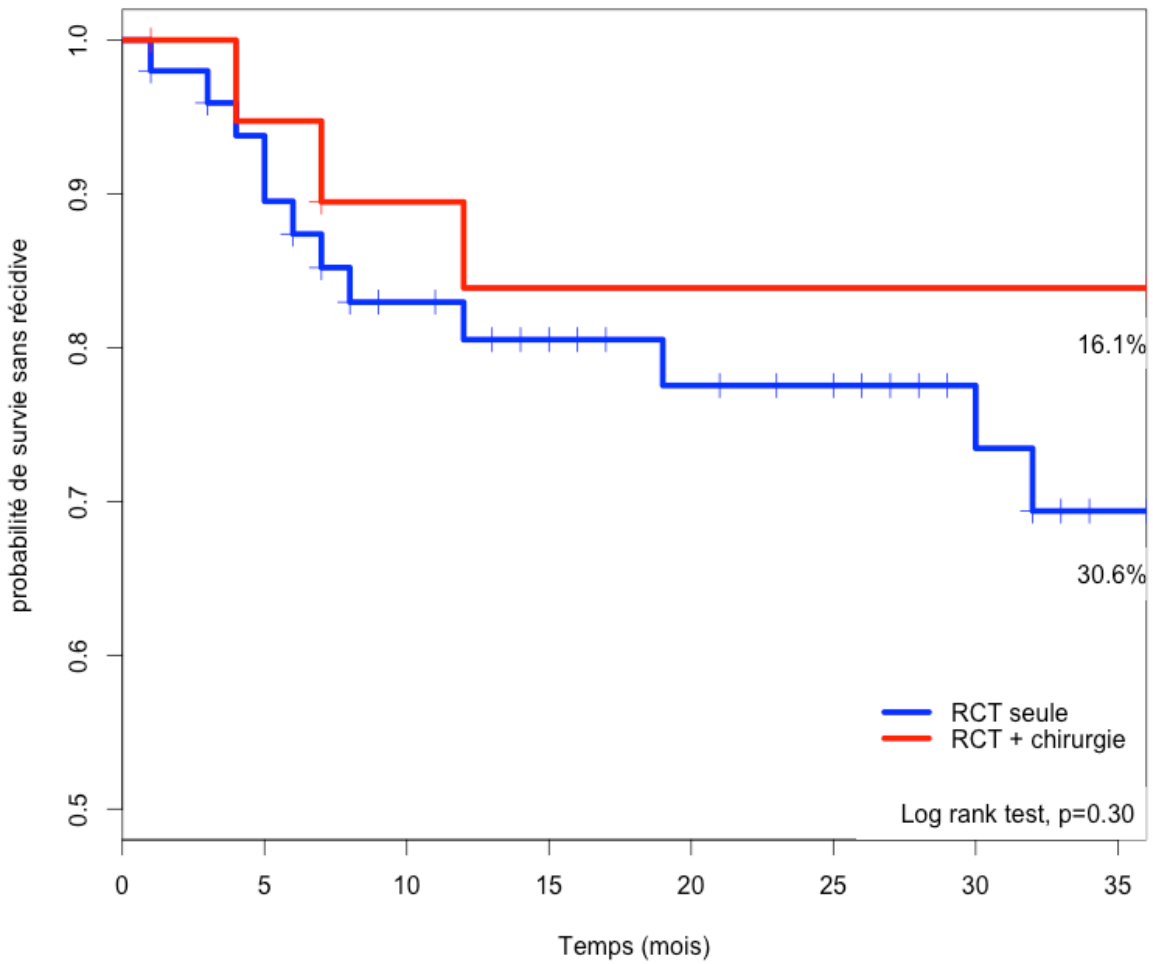


Figure 2 : Analyse de la survie sans récurrence à 3 ans dans les groupes RCT et RCT+ chirurgie en analyse univariée, avec courbe de Kaplan Meier et comparaison par Log rank test.

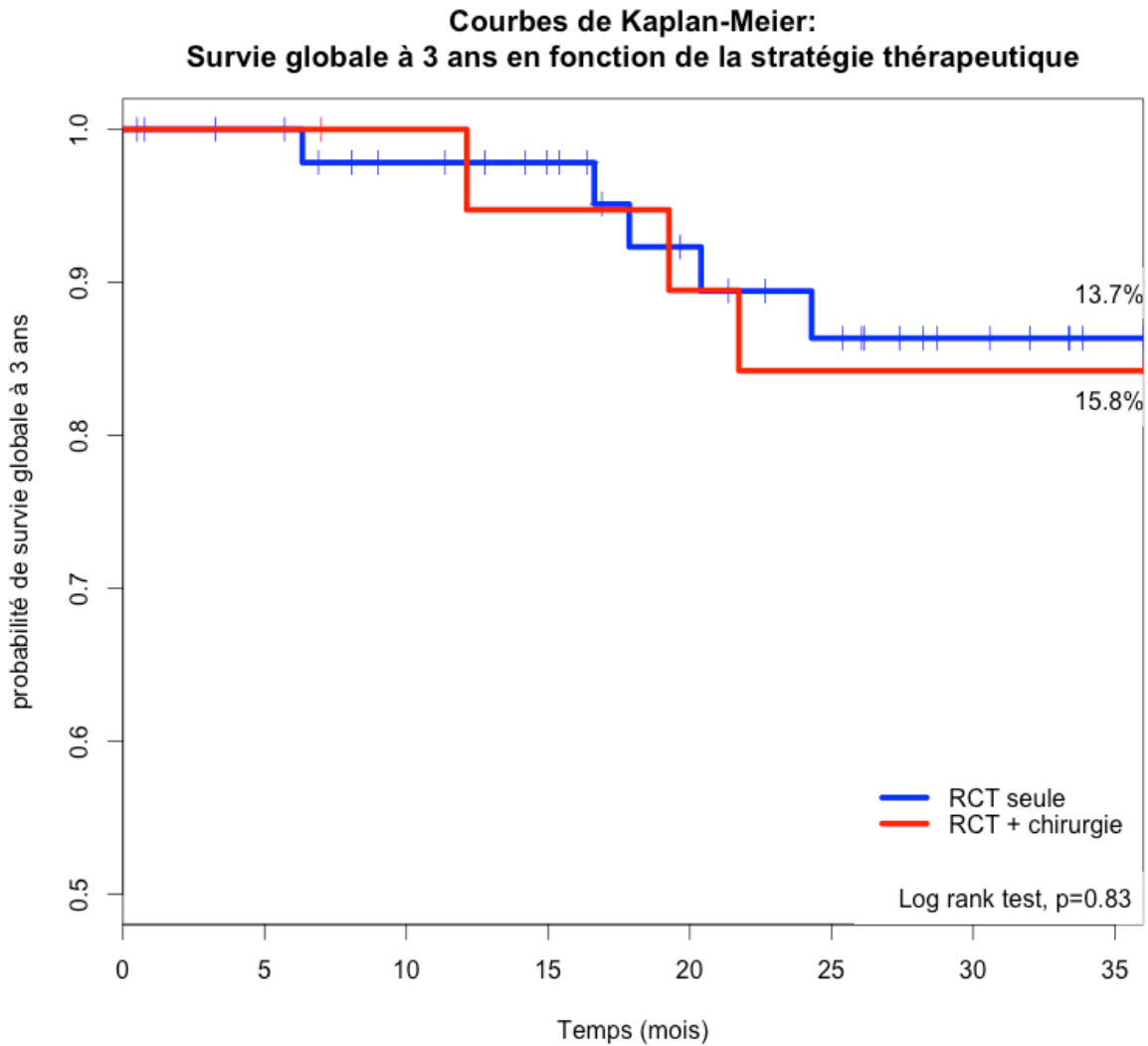


Figure 3 : Analyse de la survie globale à 3 ans dans les groupes RCT+ chirurgie et RCT seule, en analyse univariée avec courbe de Kaplan Meier et comparaison par Log rank test.

Hystérectomies de clôture : Analyses histologiques

D'un point de vue histologique, un reliquat tumoral vivace a été retrouvé dans 20% des cas (n= 4/ 20) dans notre série.

La taille moyenne du reliquat tumoral en histologie était de 29.4 mm.

Concernant les marges de résection, 17 patientes étaient R0, 2 patientes étaient R1, et une patiente était R2. Les deux patientes R1 présentaient respectivement un reliquat de 30 mm et un reliquat de 20 mm en histologie. La patiente présentant une marge de résection classée R2 présentait un reliquat de 50 mm, une cytologie péritonéale positive, et avait bénéficié d'une exentération pelvienne.

Une atteinte ganglionnaire iliaque était retrouvée chez une seule patiente. Celle ci avait un reliquat tumoral de 45 mm en histologie.

Trois patientes avaient une atteinte paramétriale en histologie dans notre étude. Il n'a pas été retrouvé d'embolies tumorales sur les pièces d'hystérectomie de clôture.

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques

Caractéristiques Histologiques	Groupe RCT+ Chirurgie
Taille (mm) m, médiane	29.4, 30
N+ n (%)	1 (5)
Atteinte paramétriale, n (%)`	3 (15)
Atteinte vaginale, n (%)	1 (5)
Cytologie péritonéale positive, n (%)	1 (5)
Marges résection :	
R0 n (%)	17 (85)
R1 n (%)	2 (10)
R2 n (%)	1 (5)

N+ : ganglions métastatiques

Tolérance et Complications :

Enfin, nous avons réalisé l'analyse des complications et de la tolérance des traitements. Dans le groupe RCT+ chirurgie, le taux de complications immédiates, uniquement dues au traitement néoadjuvant, était de 10.5% (n=2), et de 14% (n=7) dans le groupe RCT. Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative ($p=0.99$) entre les deux groupes.

En revanche, quand nous comparons l'ensemble du taux de complications jugées majeures dans notre étude (classifications de CLAVIEN supérieure ou égale à II ou plus), incluant les complications inhérentes à la chirurgie seule, nous avons observé 19 complications supplémentaires chez 9 des 20 patientes opérées (soit 45%), dans le groupe RCT+ chirurgie. Les complications les plus fréquemment relevées dans notre étude sont les infections pariétales ou profondes et les fistules, recto-vaginales et/ou vésico-vaginales. Ces deux types de complications représentent à elle seule presque 50% des événements observés.

En prenant en compte ces complications dans l'analyse, on retrouve une différence statistiquement significative des complications des traitements entre les deux groupes, avec OR : 6.584 IC 95% [1.75-27.00], $p=0.002$.

Dans le groupe RCT+ chirurgie, les chirurgiens ont mentionné une difficulté opératoire telle qu'une difficulté de dissection dans 78.95% des cas, avec une durée d'intervention moyenne de 163.07 minutes, et un abord par laparotomie dans 75% des cas. L'hystérectomie était de type PIVER I dans 55 % des cas (11 patientes), PIVER II ou III dans 35% des cas (7 patientes), et 2 patientes (10%) ont bénéficié d'un type IV ou V. Un curage pelvien a été réalisé chez 3 patientes (15% des cas).

Le taux de reprise chirurgicale ou de geste complémentaire était dans notre étude de 42%. (8 patientes sur 20). Parmi ces patientes ayant eu une reprise chirurgicale ou un geste complémentaire, 6 patientes (75%) avaient eu une hystérectomie de type PIVER I et 2 patientes (25%) avaient eu un geste de type PIVER II ou III. Les complications post opératoires sont présentées dans le tableau 4.

En ce qui concerne les complications différées, nous avons recensé 18 complications dans le groupe RCT+ chirurgie (90%) et 19 (38%) dans le groupe RCT. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative avec $p<0.001$, OR : 14.13, IC95% [2.88-139.45].

Tableau 5 : Complications post opératoires précoces

Complications post opératoires précoces	Groupe RCT+ chirurgie
Occlusion, n (%)	2 (10,5%)
Fistule, n (%)	5 (26,3%)
Infection, n (%)	5 (26,3%)
Transfusion, n (%)	3 (15,7%)
Transfert en réanimation, n (%)	2 (10,5%)
Lymphocèle symptomatique, n (%)	2 (10,5%)
Total	19

DISCUSSION

Le but de notre étude était de déterminer la place de l'hystérectomie de clôture après radiochimiothérapie concomitantes dans les cancers du col localement avancés.

Le traitement standard d'un cancer du col localement avancé est l'association concomitante d'une radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie. L'intérêt de l'hystérectomie de clôture débattue de nos jours même si elle trouve sa place dans nos référentiels actuels.

Les données démographiques de nos deux groupes étudiés étaient similaires à ceux retrouvés dans la littérature (11,16)

Par ailleurs, nos groupes étaient homogènes et comparables en tous points sauf l'âge.

Notre étude de cohorte n'a pas permis de mettre en évidence de bénéfice de l'hystérectomie de clôture sur la survie globale et la survie sans récurrence, mais a montré un taux de complications important de ce traitement.

En effet, il n'a pas été retrouvé de différence de survie sans récurrence et de survie globale en cas d'hystérectomie de clôture complémentaire au traitement néo adjuvant.

Les chiffres retrouvés dans notre étude, en termes de survie sans récurrence et de survie globale sont similaires à ceux retrouvés dans certaines études de la littérature. (16,17)

Keys et al (18) a publié, le premier, un essai randomisé comparant l'hystérectomie de clôture à la surveillance simple après traitement par RCT. Il n'a pas été retrouvé de bénéfice en survie globale ($p=0.26$) et un discret bénéfice sur la survie sans récurrence ($p=0.09$). Il suggère un bénéfice sur les récurrences pelviennes, en cas d'hystérectomie avec reliquat tumoral vivace, mais les données sont difficilement extrapolables car les analyses étaient faites en sous groupe. De plus, les complications tardives et l'impact sur la qualité de vie n'ont pas été analysés de façon précise.

L'étude GYNECO 02 (19), publiée en 2012, était une étude prospective randomisée dont l'objectif était d'apporter une réponse ferme concernant la place de cette chirurgie de clôture. L'étude a été close précocement par défaut d'inclusion. Les analyses intermédiaires à 3 ans sur les 60 patientes des deux bras de l'étude, n'ont pas montré de bénéfice de l'hystérectomie de clôture en survie globale et en survie sans récurrences à 3 ans.

Leguevaque et al (20) ont montré une différence de survie sans récurrence en faveur de la chirurgie de clôture mais pas en survie globale. Cependant, le protocole de traitement néo adjuvant était différent dans les deux groupes étudiés et les complications du traitement chirurgical n'ont pas été étudiées.

Quand on s'intéresse à la localisation des récurrences dans le groupe RCT + Chirurgie, on observe dans notre série que toutes les récurrences étaient pelviennes dont deux patientes ayant présenté une récurrence pelvienne synchrone avec des métastases pulmonaires. Une seule patiente parmi celle-ci présentait une réponse histologique complète. Les autres patientes avaient un reliquat vivace d'une taille minimale de 25 mm. On peut donc penser que l'hystérectomie de clôture n'améliore pas le contrôle local de la maladie. Cependant, d'autres études suggèrent que l'hystérectomie de clôture améliorerait le contrôle local de la maladie, (17,20) sans toutefois améliorer de façon significative la survie à long terme. De même, Houvenaegel et al a mis en évidence le fait que pour les tumeurs résiduelles de plus de 2 cm, les récurrences apparaissaient dans les mêmes délais qu'en l'absence de chirurgie et ce, quelque soient l'intégrité des marges opératoires, ce qui fait également de cette étude un argument allant à l'encontre de la chirurgie de clôture en terme de bénéfices. (21,22)

Les récurrences du cancer du col utérin localement avancé après RCT +/- hystérectomie de clôture surviennent principalement dans les trois premières années suivant la fin de la prise en charge initiale. En effet, nous n'avons noté qu'une récurrence de la maladie durant le suivi dans l'intervalle entre 3 et 5 ans. Cette donnée est concordante avec les données de la littérature.(17,23,24)

Par ailleurs, nous avons retrouvé une faible fréquence de reliquat tumoral vivace lors de l'analyse histologique des pièces d'hystérectomie dans notre série. En effet, notre taux s'élève à 20 % (soit 4 patientes/20) pour une taille moyenne de reliquat supposé vivace en IRM de clôture de 16.5mm dans le groupe RCT+ chirurgie. Quarante pour cent des patientes opérées présentaient donc une réponse histologique complète. Une seule patiente avait un reliquat microscopique de 2 mm dans notre série.

La fréquence de la réponse histologique complète est disparate en fonction des études de la littérature, allant de 43% (23), à 72% (25). Cette donnée suggère donc les risques de faux positifs en terme d'interprétation de l'IRM de réévaluation, du fait de fréquents remaniements anatomiques post radiothérapie. L'apport du TEP scanner dans cette indication peut être intéressante (26) pour faire la part des choses entre reliquat authentiquement vivace et simple cicatrice post thérapeutique, et ainsi diminuer le nombre d'hystérectomies de clôture réalisées « à tort » au risque de trouver trop fréquemment une réponse histologique complète sans améliorer le pronostic des patientes et les exposer aux complications iatrogènes. (24,27).

De plus, nous avons pu observer la faible fréquence de la proposition d'un traitement adjuvant en cas d'hystérectomie de clôture, du fait d'un reliquat souvent non vivace. Les traitements adjuvants reçus dans notre étude étaient une curiethérapie (refus pré opératoire), et une

radiothérapie complémentaire pour marges macroscopiquement non saines. A noter que cette patiente est décédée d'une progression loco régionale 2 mois après l'intervention. Donc, on peut penser que l'hystérectomie de clôture, dans la majorité des cas, ne modifiera que dans de rares cas la conduite thérapeutique ultérieure de la patiente.

Enfin, notre étude a permis de mettre en lumière un taux de complications inhérentes à la chirurgie de façon significativement plus important par rapport au taux de complications dues au seul traitement par RCT. La décision de réaliser une chirurgie de clôture, doit être mise en balance avec les risques engendrés par cette intervention. Dans l'analyse spécifique concernant la chirurgie de clôture elle-même, plusieurs points méritent d'être soulevés.

Premièrement, il est à noter que dans notre étude, l'hystérectomie de clôture apparaît comme un geste chirurgical pouvant être compliqué techniquement en per opératoire, les chirurgiens ont signalé dans 78.9% des cas des difficultés de dissection per opératoire. Nous n'avons pas retrouvé d'étude dans la littérature mentionnant cette donnée.

La voie d'abord principale dans notre étude était la laparotomie, dans 75% des cas. D'autres études suggèrent que l'abord coelioscopique dans ce type de pathologie permettrait un taux de complications moindres (notamment urinaires fonctionnelles), une amélioration de la qualité de vie des patientes, une durée opératoire similaire, avec une sécurité carcinologique satisfaisante avec un coût moindre.(28–30)

Nous avons retrouvé un taux de complications post opératoire sévères (CLAVIEN II ou plus) de 45 %, ce qui nous paraît important. Les complications les plus fréquentes étaient des fistules urinaires ou digestives et les infections pariétales. Des études similaires sur le sujet, nous confortent dans l'idée d'une chirurgie délabrante sur un pelvis irradié. Touboul et al (11) a retrouvé 25% de complications post opératoire d'une hystérectomie élargie, avec 11% de reprise. La classification des complications chirurgicales était la même que dans notre étude. Le type d'hystérectomie était représenté dans les mêmes proportions que dans notre série. Cet auteur suggère que la radicalité de la chirurgie et la taille du reliquat tumoral, apparaissent comme des facteurs de risque de complications post opératoires. La chirurgie de clôture apparaît comme un facteur de risque significatif de fistules urinaires ou digestives indépendamment du stade de la maladie. (31)

Nous avons observé un taux plus important de complications dans notre série, possiblement en rapport avec une moindre expérience des chirurgiens de notre centre à réaliser cette intervention, par rapport aux centres experts de lutte contre le cancer. Cependant, nous ne pouvons exclure que ce taux de complications importants soit en rapport avec un tabagisme actif (plus de 60% des

cas dans le groupe RCT+ chirurgie), une dénutrition, des autres comorbidités, ou la présence d'un reliquat tumoral en histologie. Une analyse multivariée de ces données serait pertinente.

Par ailleurs, le taux de ré intervention secondaire à ces complications participe également à la morbidité lourde du traitement chirurgical après radiochimiothérapie dans les cancers du col localement avancés. Celui ci était de 42% dans notre série. Ceci nous paraît être un argument à prendre en considération, dans la prise de décision d'opérer ou non, une patiente en cas de reliquat tumoral supposé vivace à la fin du traitement.

Notre étude présente cependant des limites. La principale limite de notre étude semble être le faible effectif de nos deux groupes, ce qui a limité la réalisation d'une analyse multivariée ajustée sur les facteurs confondants.

De plus, il est possible que la durée de suivi de notre étude soit insuffisante. En effet, nous n'avons pas obtenu suffisamment de recul dans le suivi des patientes pour réaliser une analyse à 5 ans. Enfin, le caractère rétrospectif de notre analyse limite l'interprétation de nos données statistiques.

CONCLUSION

La place de l'hystérectomie de clôture après le traitement par radiochimiothérapie concomitante, est toujours débattue. Elle est mentionnée en tant qu'option thérapeutique dans les référentiels de cancérologie gynécologique mais son apport et son bénéfice en survie sans récurrence ou en survie globale n'a pas été clairement démontré dans la littérature.

Dans la pratique courante, le recours à la chirurgie reste une préoccupation en cas de suspicion de reliquat tumoral vivace.

Notre étude n'a pas démontré de bénéfice de l'hystérectomie de clôture, tant sur la survie sans récurrence que sur la survie globale à 3 ans. Cependant, les risques encourus par ce geste chirurgical sont importants en terme de complications et de morbidité à court et long terme pour les patientes.

A l'heure de la désescalade thérapeutique en cancérologie, ainsi que l'intérêt grandissant pour la qualité de vie des malades atteints de cancer, une étude de qualité de vie avant/après la chirurgie de clôture semblerait intéressante à mener.

Enfin, il semblerait opportun de mettre en place des nomogrammes basés sur les facteurs pronostiques et les comorbidités afin de sélectionner les « meilleures » candidates à la chirurgie tout en mettant en balance les risques liés à cette intervention.

LISTE DES ABREVIATIONS

HT : Hystérectomie

HR : Hazard ratio

IC : Indice de confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

OR : Odds ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCT : Radiochimiothérapie concomitante

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

BIBLIOGRAPHIE

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/13-14-15/2014_13-14-15_1.html
2. Haute Autorité de Santé - Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1623735/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-col-de-l-uterus
3. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer invasif du col utérin [Internet]. [cited 2016 Aug 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_922973/ald-n-30-cancer-invasif-du-col-uterin
4. Cancer du col de l'utérus, Auvergne, 2003 M. Christine Perez - Dominique Bacquet - Bernard Baris - Recherche Google [Internet]. [cited 2016 Sep 6]. Available from: https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=Cancer+du+col+de+l%E2%80%99ute%CC%81rus,+Auvergne,+2003M.+Christine+Perez+-+Dominique+Bacquet+-+Bernard+Baris&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=Bt3OV4vhH6Kx8wee1bSQDg#q=Cancer+du+col+de+l%E2%80%99ute%CC%81rus%2C+Auvergne%2C+2003+M.+Christine+Perez+-+Dominique+Bacquet+-+Bernard+Baris
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1154–61.
6. 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. *The Lancet.* 2001 Sep 8;358(9284):781–6.
7. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1606–13.
8. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999 Apr 15;340(15):1137–43.
9. Prise en charge initiale des cancers gynécologiques : Referentiels de la Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique (SFOG). *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2008 Mar 1;36(3):338–52.
10. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii27–32.
11. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Morbidité de la chirurgie de clôture après radio-chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du col de stade avancé. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 Dec;39(8):624–31.
12. Quivrin M, Dalban C, Martin É, Loustalot C, Coutant C, Douvier S, et al. Impact de la chirurgie de clôture sur la qualité de vie après chimioradiothérapie et curiethérapie des cancers du col utérin localement évolués. *Cancer/Radiothérapie.* 2015 Oct;19(6–7):684–5.
13. Dindo D, Clavien P-A. What is a surgical complication? *World J Surg.* 2008 Jun;32(6):939–41.
14. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992 May;111(5):518–26.
15. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974 Aug;44(2):265–72.
16. 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*. 2015 Dec;19(8):710–7.
17. Chereau E, Hosseraye CDL, Ballester M, Monnier L, Rouzier R, Touboul E, et al. The Role of Completion Surgery After Concurrent Radiochemotherapy in Locally Advanced Stages IB2-IIB Cervical Cancer. *Anticancer Res*. 2013 Apr 1;33(4):1661–6.
 18. 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*. 2003 Jun;89(3):343–53.
 19. 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 Jan;17(1):64–71.
 20. Lèguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Tap G, et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Apr;155(2):188–92.
 21. Houvenaeghel G, Buttarelli M, de Troyer J, Carcopino X, Lelièvre L, Tallet A, et al. Place de la chirurgie après chimioradiothérapie des cancers du col localement évolués. *Cancer/Radiothérapie*. 2006 Nov;10(6–7):471–6.
 22. Houvenaeghel G, Lelièvre L, Buttarelli M, Jacquemier J, Carcopino X, Viens P, et al. Contribution of surgery in patients with bulky residual disease after chemoradiation for advanced cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2007 May;33(4):498–503.
 23. Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol*. 2010 Dec;119(3):404–10.
 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. *The Oncologist*. 2012 Jan;17(1):64–71.
 25. Lavoué V, Voguet L, Bertel C, Mesbah H, Guillaume D, Laguerre B, et al. Place de la chirurgie avant et après radiochimiothérapie des cancers du col localement évolués : à propos de 102 cas. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2011 Feb;40(1):11–21.
 26. Diaz O, Chapet O, Rety F, Tychyj Pinel C. Évaluation par IRM et TEP au FDG de la réponse à la chimioradiothérapie des cancers du col utérin localement avancés. *Cancer/Radiothérapie*. 2012 Sep;16(5–6):564.
 27. Balleyguier C, Kolesnikov-Gauthier H, Haie-Meder C. Aspects post-thérapeutiques du cancer du col utérin. *Imag Femme*. 2013 Dec;23(4):199–208.
 28. Aoun F, Roumeguère T. Les conséquences neuro-urologiques de la colpohystérectomie totale pour le traitement du cancer du col utérin. *Prog En Urol*. 2015 Dec;25(17):1184–90.
 29. Barranger E, Isnard F, Bricou A, Darai E, Delpech Y. Colpohystérectomie élargie par voie coelioscopique dans les cancers du col utérin : étude de qualité de vie. À propos de 22 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012 Oct;40(10):572–7.
 30. Baffert S, Alran S, Fourchette V, Traore MA, Simondi C, Mathevet P, et al. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: A multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2016 Mar;42(3):391–9.
 31. Sergent F, Schaal J-P. Contre l'hystérectomie de clôture systématique. *Gynécologie*

Obstétrique Fertil. 2009 Oct;37(10):837-9.

TABLEAUX, ANNEXES ET FIGURES

Annexe 1 : Classification du cancer du col utérin FIGO 2009

Cancer of the cervix uteri.

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the uterine corpus should be disregarded).
IA	Invasive cancer identified only microscopically. (All gross lesions even with superficial invasion are Stage IB cancers.) Invasion is limited to measured stromal invasion with a maximum depth of 5 mm and no wider than 7 mm.
IA1	Measured invasion of stroma \leq 3 mm in depth and \leq 7 mm width.
IA2	Measured invasion of stroma $>$ 3 mm and $<$ 5 mm in depth and \leq 7 mm width.
IB	Clinical lesions confined to the cervix, or preclinical lesions greater than stage IA.
IB1	Clinical lesions no greater than 4 cm in size.
IB2	Clinical lesions $>$ 4 cm in size.
II	The carcinoma extends beyond the uterus, but has not extended onto the pelvic wall or to the lower third of vagina.
IIA	Involvement of up to the upper 2/3 of the vagina. No obvious parametrial involvement.
IIA1	Clinically visible lesion \leq 4 cm
IIA2	Clinically visible lesion $>$ 4 cm
IIB	Obvious parametrial involvement but not onto the pelvic sidewall.
III	The carcinoma has extended onto the pelvic sidewall. On rectal examination, there is no cancer free space between the tumor and pelvic sidewall. The tumor involves the lower third of the vagina. All cases of hydronephrosis or non-functioning kidney should be included unless they are known to be due to other causes.
IIIA	Involvement of the lower vagina but no extension onto pelvic sidewall.
IIIB	Extension onto the pelvic sidewall, or hydronephrosis/non-functioning kidney.
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has clinically involved the mucosa of the bladder and/or rectum.
IVA	Spread to adjacent pelvic organs.
IVB	Spread to distant organs.

Annexe 2 : Classification des complications post opératoires de Clavien, Dindo et al

Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic and radiologic interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
III a	Intervention not under general anesthesia
III b	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
IV a	Single organ dysfunction (including dialysis)
IV b	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Annexe 3 : Classification du type d'hystérectomie selon PIVER

Type I	Hystérectomie extra faciale
Type II	Section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée; Colpectomie du tiers supérieur du vagin
Type III	Exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne; Colpectomie de la moitié supérieure du vagin
Type IV	Dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale; Colpectomie des trois quarts
Type V	Exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle)

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

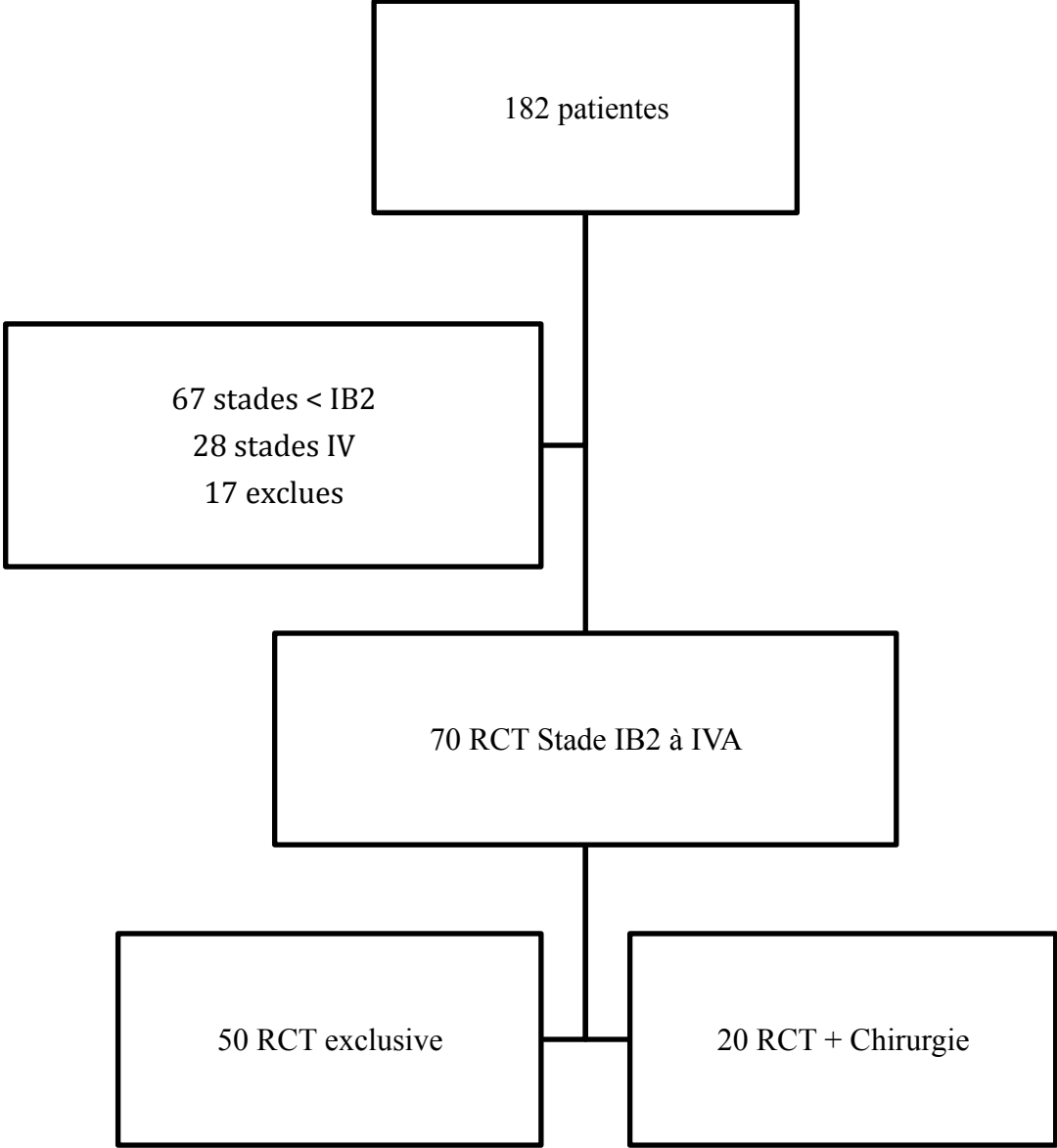


Tableau 1. Données démographiques à l'inclusion et stadification initiale.

Données cliniques à l'inclusion	Total (n=70)	RCT + CHIRURGIE (n=20)	RCT (n=50)	p value
Démographie				
Age (années), moyenne ± sd, médiane [IQR]	50.5 ± 11.5, 49.5 [43-58]	46.1 ± 8.9, 45.5 [43-50]	52.3 ± 12, 50.5 [43-60]	0.04
IMC, moyenne ± sd, médiane [IQR]	27.7 ± 6.7, 26 [24-31]	27.5 ± 5, 26 [24.5-30]	27.9 ± 7.2, 26 [23-31]	0.88
Tabagisme actif, n (%)	28 (42.4)	11 (61.1)	17 (35.4)	0.11
Antécédent de chirurgie abdominale, n (%)	30 (43.5)	7 (35)	23 (46.9)	0.52
Diabète, n (%)	4 (6.0)	1 (5.5)	3 (6.1)	0.99
Stade initial				
IB2, n (%)	8 (11.4)	5 (25)	3 (6)	0.07
IIA, n (%)	4 (5.7)	2 (10)	2 (4)	0.68
IIB, n (%)	41 (58.6)	11 (55)	30 (60)	0.91
IIIA, n (%)	3 (4.3)	0 (0)	3 (6)	0.64
IIIB, n (%)	10 (14.3)	1 (5)	9 (18)	0.30
IVA, n (%)	4 (5.7)	1 (5)	3 (6)	0.99

IMC= indice de masse corporelle, IQR= intervalle inter quartile, sd= déviation standard

Tableau 2. Stadification paraclinique initiale.

Données paracliniques	Total (n=70)	RCT + CHIRURGIE (n=20)	RCT (n=50)	<i>p</i> value
Imagerie (IRM pelvienne)				
Taille tumorale initiale (mm), moyenne \pm sd, médiane [IQR]	50.8 \pm 13.1, 50 [40-59]	49.0 \pm 12.1, 50 [40-55.5]	51.5 \pm 13.5, 50 [42-59]	0.46
Statut ganglionnaire, n (%)				
N+	27 (39.7)	9 (45)	18 (37.5)	0.76
N+ pelvien	23 (85.2)	8 (88.9)	15 (83.3)	0.83
N+ para aortique	1 (3.7)	0 (0)	1 (5.6)	0.99
N+ pelvien et para aortique	3 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)	1
Dont TEP positif, n (%)	21 (31.8)	3 (16.7)	18 (37.5)	0.1
Histologie				
CE, n (%) / ADK, n (%)	56 (80) / 14 (20)	15 (75) / 5 (25)	41 (82) / 9 (18)	0.74
CLA positif, n (%)	3 (4.4)	1 (5)	2 (4.1)	0.97

Tableau 3. Comparaison des traitements néoadjuvants.

Traitement néo adjuvant	Total (n=70)	RCT + CHIRURGIE (n=20)	RCT (n=50)	Analyse univariée p value
<i>Caractéristiques du traitement</i>				
Radiothérapie complète, n (%)	67 (98.5)	19 (95)	48 (98)	0.98
Curiethérapie complète, n (%)	61 (88.4)	17 (85)	44 (89.8)	0.88
Chimiothérapie nombre de cures, moyenne \pm sd, médiane [IQR]	4.7 \pm 1, 5 [4-5]	4.4 \pm 0.7, 4.5 [4-5]	4.8 \pm 1.1, 5 [5-5]	0.17
<i>Evaluation post Tt néo-adjuvant</i>				
Taille tumorale en IRM (mm), moyenne \pm sd, médiane [IQR]	7.3 \pm 10.3, 4.5 [0-11]	16.7 \pm 11.5, 15 [10-21]	3.8 \pm 7.1, 0 [0-5]	< 0.001
<i>Decision thérapeutique après Tt néoadjuvant, n (%)</i>				
Surveillance simple	68 (97.2)	18 (90)	50 (100)	0.16

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques

Caractéristiques Histologiques	Groupe RCT+ Chirurgie
Taille (mm) m, médiane	29.4, 30
N+ n (%)	1 (5)
Atteinte paramétriale, n (%)`	3 (15)
Atteinte vaginale, n (%)	1 (5)
Cytologie péritonéale positive, n (%)	1 (5)
Marges résection :	
R0 n (%)	17 (85)
R1 n (%)	2 (10)
R2 n (%)	1 (5)

N+ : ganglions métastatiques

Tableau 5. Détails des complications post opératoires

<i>Complications post opératoires précoces</i>	<i>Groupe RCT+ chirurgie</i>
Occlusion, n (%)	2 (10%)
Fistule, n (%)	5 (25%)
Infection, n (%)	5 (25%)
Transfusion, n (%)	3 (15%)
Transfert en réanimation, n (%)	2 (10%)
Lymphocèle symptomatique, n (%)	2 (10%)
Total	19

Figure 2 : Analyse de la survie sans récidive à 3 ans dans les groupes RCT et RCT+ chirurgie, en analyse univariée, par courbe de Kaplan Meier et comparaison par log rank test.

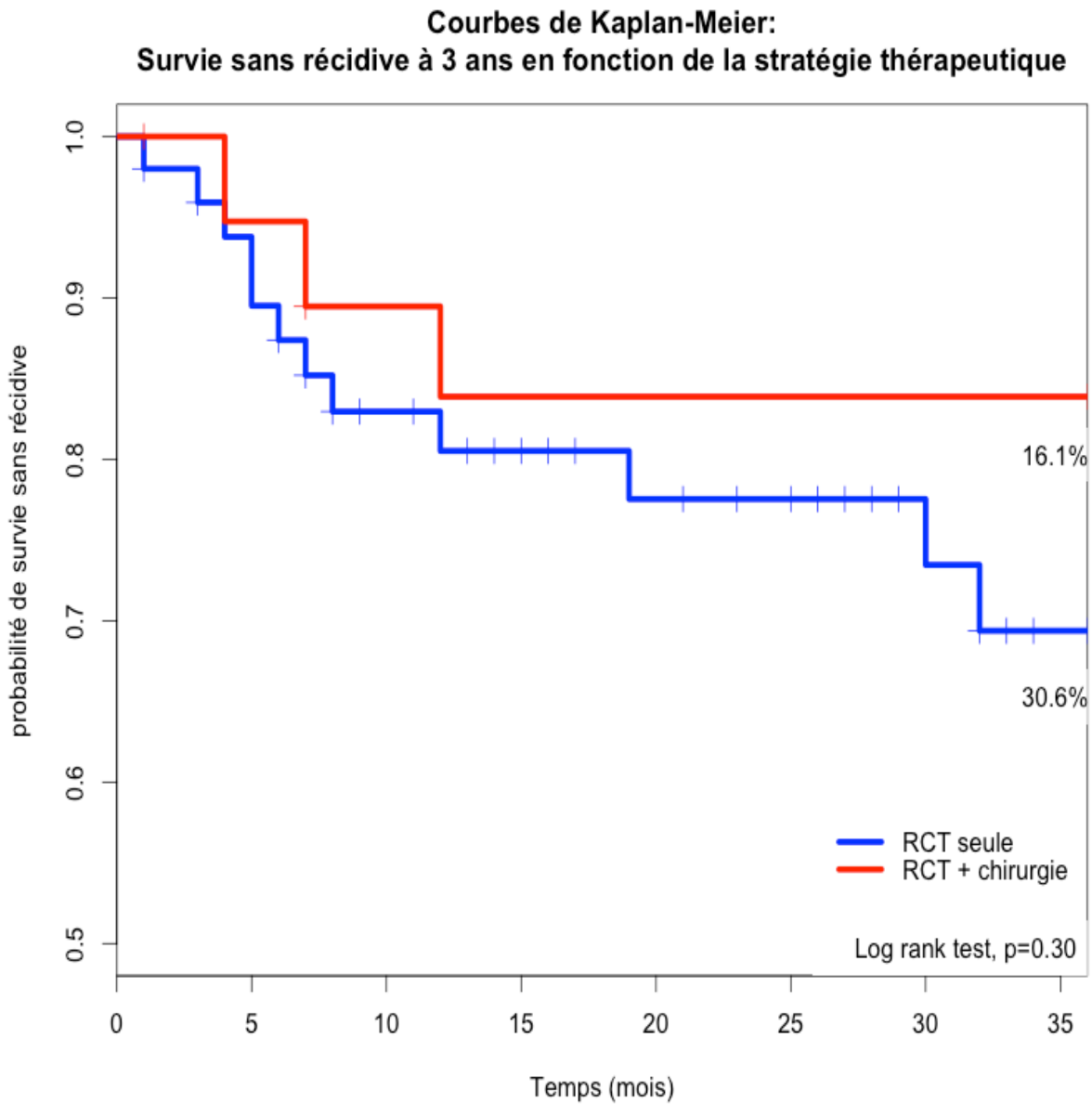
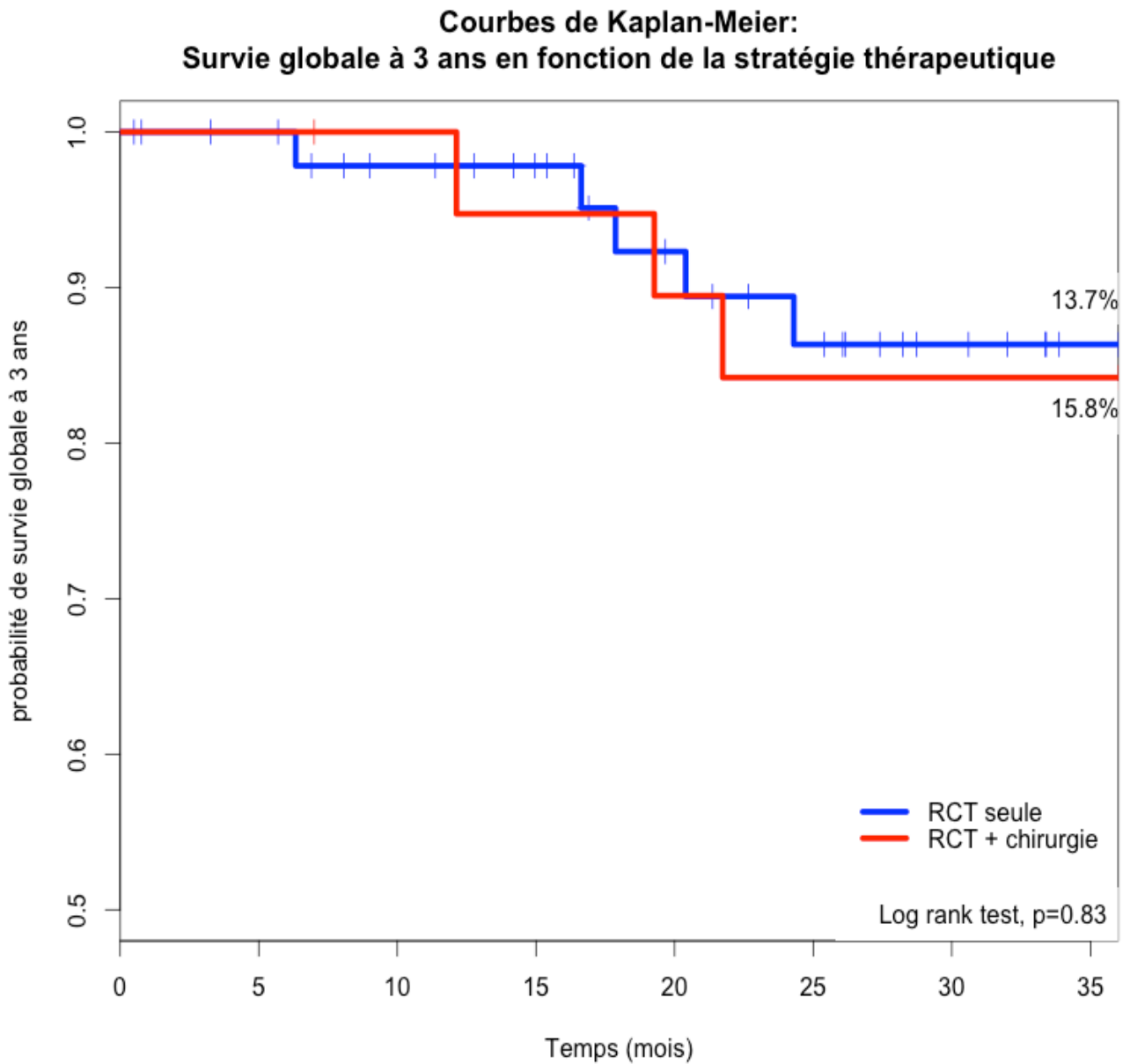


Figure 3 : Analyse de la survie globale à 3 ans dans les groupes RCT+ chirurgie et RCT seule avec courbe de Kaplan Meier et comparaison par Log rank test.



RESUME :

Introduction : Le standard du traitement du cancer du col localement avancé est l'association d'une radiochimiothérapie concomitantes (RCT) et d'une curiethérapie. L'hystérectomie de clôture est une option thérapeutique dans les référentiels, mais sa place est débattue. L'objectif de l'étude était de définir la place de la chirurgie de clôture dans la survie sans récurrence et la survie globale à 3 ans, et d'analyser la tolérance des traitements.

Matériel et Méthodes : Etude de cohorte rétrospective observationnelle sur 70 patientes prises en charge pour un cancer du col stade IB2 jusqu'à IVA. Deux groupes étaient formés : un groupe RCT seul, surveillance (N= 50) et un groupe RCT+chirurgie (N=20). Nous avons réalisé une analyse de survie globale et survie sans récurrence à 3 ans par courbes de Kaplan Meier. Un recueil des complications iatrogènes dans les deux groupes a été mené.

Résultats : La probabilité de récurrence à 3 ans est de 30.6% dans le groupe RCT et de 16.1% dans le groupe RCT+Chirurgie, HR=0.52 [IC95% 0.15 à 1.85], p=0.30. La probabilité de décès à 3 ans est de 13.7% dans le groupe RCT et 15.8% dans le groupe RCT+ Chirurgie, HR= 1.17 [IC95% 0.28 à 4.89], p=0.83. On trouve une différence statistiquement significative des complications des traitements entre les deux groupes, avec p=0.002 OR : 6.584 IC 95% [1.75-27.00].

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice de l'hystérectomie de clôture sur la survie sans récurrence et la survie globale. Par contre, le geste chirurgical apparaît comme morbide avec un taux de complications et de reprises importants.

ABSTRACT :

Background: The standard treatment of locally advanced cervical cancer is the combination of a concurrent radiochemotherapy (RCT) and brachytherapy. Completion hysterectomy remains a therapeutic option, but its place is debated. The aim of the study was to define the place of completion surgery in disease-free survival and overall survival at 3 years, and to analyze the tolerance of the treatments.

Material and Methods: An observational retrospective cohort study concerning 70 patients cared for cervical cancer stage IB2 to IVA was conducted. Two groups were formed: a "single RCT + surveillance" group (N = 50) and a "RCT + surgery" group (N = 20). We analyzed the overall survival and recurrence-free survival at 3 years using Kaplan Meier curves. Iatrogenic complications in the two groups were registered.

Results: The probability of recurrence at 3 years was 30.6% in the RCT group and 16.1% in the RCT + Surgery group, HR = 0.52 95% CI [0.15 to 1.85], p = 0.30. The probability of death at 3 years was 13.7% in the RCT group and 15.8% in the RCT + Surgery group, HR = 1.17 95% CI [0.28 to 4.89], p = 0.83. There was a significantly higher complication rate in the RCT + Surgery group, with p = 0.002 OR: 6.584, 95% CI [1.75-27.00].

Conclusion: We have no evidence of the benefits of completion hysterectomy in terms of disease-free survival and overall survival in our patients. However, this procedure seems more morbid with a high rate of complications and revision surgeries.