



HAL
open science

Identification d'une population à faible risque d'envahissement paramétrial dans les cancers du col utérin de stade précoce

Claire Willecocq

► **To cite this version:**

Claire Willecocq. Identification d'une population à faible risque d'envahissement paramétrial dans les cancers du col utérin de stade précoce. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01730662

HAL Id: dumas-01730662

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01730662v1>

Submitted on 13 Mar 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 79

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Identification d'une population à faible risque d'envahissement
paramétrial dans les cancers du col utérin de stade précoce

Présentée et soutenue publiquement
le 31 mai 2017

Par

Claire WILLECOCQ

Née le 6 octobre 1987 à Montmorency (95)

Dirigée par M. Le Docteur Cyril Touboul, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Bassam Haddad, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Cyrille Huchon, PU-PH

M. Le Docteur Pierre Panel, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bassam HADDAD,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de Thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Monsieur le Docteur Cyril TOUBOUL,

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail.

Je te remercie pour ton aide et ton soutien tout au long de cette expérience. Je te remercie également de m'avoir fait partager ta passion pour la chirurgie à un moment décisif de mon internat.

Trouve dans ce travail l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Cyrille HUCHON,

J'espère un jour pouvoir bénéficier de ton enseignement, tant sur le plan chirurgical que scientifique.

Merci de me faire l'honneur de participer au jury de ma Thèse.

A Monsieur le Docteur Pierre PANEL,

Tu m'apprends énormément. Je retiens avant tout ton efficacité et ta précision, toujours dans la bonne humeur.

Merci de la confiance témoignée, c'est un immense plaisir de te voir dans mon jury aujourd'hui.

A tous mes Maîtres d'internat, qui m'ont permis par leur compagnonnage et leur patience de progresser dans l'apprentissage de la vaste spécialité qu'est la Gynécologie-Obstétrique. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Alexandre Bricou : tu m'as donné goût à cette spécialité, tu m'as accueilli et offert un véritable compagnonnage dès le début de mon internat, je t'en remercie infiniment.

Monsieur le Docteur Georges Bader et Madame le Docteur Anne-Cécile Pizzo-Ferrato : vous m'avez appris ce qu'était un travail scientifique et la rigueur qu'il nécessite à chaque étape. Merci de ce temps que vous m'avez consacré. J'ai beaucoup appris à vos côtés, tant sur le plan chirurgical que scientifique.

Mais aussi : Pr C.Poncelet, Dr G.Moreaux, Dr A.Revaux, Dr PE.Content, Dr M.Bornes, Dr C.Brugier, Pr N.Chabbert-Buffer, Dr D.Heitz, Pr P.Rozenberg, Dr C.Bui, Pr A.Fauconnier, Dr T.Quibel, Dr P.Bouhanna, Dr A.Rosefort, Dr C.Muratorio, Dr A.Torre, Dr G.Gay-Crosier, Dr P.Aristizabal, Dr R.Lousquy, Dr S.Vieillefosse, Dr AL.Dessapt, Dr V.Canel, Dr J.Sroussi, Dr AS.Chevalier, Dr E.Marchand, Dr I.Letendre, Dr Y.Delpech, Dr M.Mezzadri, Dr J.Niro, Dr N.Lotersztajn, Dr S.Abramowicz, Dr JG.Feron, Dr F.Reyal, Dr V.Fourchette, Dr H.Bonsang, Dr A.Sabaila, Dr A.Roulot, Dr E.Laas, Dr B.Couturaud.

A Yohann Dabi qui a réalisé les statistiques. Merci pour ta grande disponibilité, ton professionnalisme et ton soutien !

A mes collègues d'internat :

Clémentine, pour tous les moments partagés en premier semestre et depuis, qu'ils ne s'arrêtent jamais !

Marie O, tu es devenue une personne très importante pour moi, merci d'avoir accepté d'être témoin à mon mariage.

Clémence et Paul, Kamila, Maryam, Krystel et Marion, Sarah, Mathilde, Gabriel, Prescilla, Chloé, Cécile, Coline, Nabilah, Claire V et Marie V, Kelly, Solène, Charlotte, Léa.

A mes amis :

Sandra et Eva, vous m'avez toujours soutenue depuis de nombreuses années, je sais que je peux compter sur vous.

Gwen, Marion, Steph, Roméo, Clément, pour tous ces bons moments partagés ensemble depuis le lycée, indispensables pour mener à bien ces longues études !

Adèle, Lucile, on s'est rencontrées à la Fac, j'espère que notre amitié durera encore longtemps !

Lise-Marie, ma sage-femme préférée, merci d'avoir accepté d'être le témoin du plus beau jour de ma vie.

Adri, mon meilleur ami et un fabuleux « générateur d'émotion », je suis très fière de ta réussite et honorée que tu la partages avec moi.

A ma famille pour son amour et l'équilibre qu'elle m'apporte au quotidien,

A mes parents pour leur soutien indéfectible et le modèle qu'ils ont toujours été pour moi,

A Lucie et Benoît, je vous aime même si la vie au sein d'une fratrie n'est pas tous les jours facile ! ;-)

A Nanou, pour son amour inconditionnel,

A Maud, ma BFF et depuis toujours,

A Grégoire, on vient de se dire Oui pour la vie, l'avenir nous appartient et j'ai hâte ! Tu es et tu as toujours été mon rayon de soleil.

TABLE DES MATIERES

Abbréviations :	6
I. Introduction :	7
II. Rappels :	9
1. Epidémiologie :	9
2. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus :	13
a. Infection à HPV :	13
b. Lésions histologiques cervicales :	15
3. Dépistage, vaccination anti-HPV :	17
4. Types histologiques :	20
a. Le carcinome épidermoïde (CE) :	21
b. L'adénocarcinome (ADK) :	22
c. Les autres tumeurs épithéliales (48) :	23
d. Les tumeurs secondaires :	23
5. Moyens thérapeutiques :	24
a. La chirurgie :	24
▪ Anatomie chirurgicale :	24
▪ Les techniques chirurgicales :	28
▪ Intérêt de la lymphadénectomie :	32
b. La radiochimiothérapie concomitante :	33
c. Les indications thérapeutiques selon la HAS 2010 :	36
6. Facteurs pronostiques :	37
a. Stade FIGO (cf. Annexe 1) :	37
b. Taille et volume tumoral :	38
c. Envahissement lymphatique :	39
d. Autres facteurs pronostiques :	40
III. Objectif de l'étude :	41
IV. Matériel et Méthodes :	42
1. Patientes :	42
2. Prise en charge initiale :	42
3. Recueil des données et analyse statistique :	44
V. Résultats :	45
1. Description de la population :	45
2. Survie sans récurrence et survie globale :	51

3.	Facteurs prédictifs d'atteinte paramétriale :	52
VI.	Discussion :	55
VII.	Conclusion :	63
VIII.	Bibliographie :	64
Annexe 1 : Classification clinique des cancers du col utérin selon la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), HAS 2010 (53)		74
Résumé :		75

ABBREVIATIONS

AGC : cellules glandulaires atypiques.

AIS : adénocarcinome in situ.

Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Existe actuellement sous le nom d'HAS (Haute Autorité de Santé).

ASC-H (*Atypical Squamous Cell evocating High grade lesion*) : cellules pavimenteuses atypiques en faveur d'une néoplasie intra-épithéliale.

ASC-US (*Atypical Squamous Cell of Unknowned Significance*) : cellules pavimenteuses atypiques de signification inconnue.

CEROG : Comité d'Ethique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie.

CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) : lésion cervicale intra-épithéliale de bas grade (CIN-1), grade intermédiaire (CIN-2) ou de haut grade (CIN-3).

FCU : frottis cervico-utérin.

HPV (*human papilloma-virus*) : papillomavirus humain.

HSIL : lésion intra-épithéliale malpighienne de haut grade.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IST : infection sexuellement transmissible.

LSIL : lésion intra-épithéliale malpighienne de bas grade.

TEP-TDM (PET-TDM) : Tomographie par Emission de Positons.

SCC : *Squamous Cell Carcinoma*.

I. INTRODUCTION :

Malgré les nombreux progrès en termes de dépistage et de prévention, avec notamment la découverte du vaccin contre le papillomavirus humain, le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquemment rencontré chez la femme à travers le monde avec 528 000 nouveaux cas et 266 000 décès par an. En France, on dénombre 3028 nouveaux cas par an (1). Le taux d'incidence standardisé au niveau mondial est estimé en 2012 à 6,7 pour 100 000 femmes et le taux de mortalité à 1,8 pour 100 000 femmes (2).

Le traitement de référence des cancers de stade précoce (stades I à IIA de la classification FIGO 2010), est la chirurgie « radicale » ou « élargie ». L'hystérectomie radicale de Wertheim de type III inclue l'exérèse de l'utérus, de la partie supérieure du vagin, des ligaments utérosacrés avec ligature de l'artère utérine à son origine, et l'exérèse des paramètres. Les paramètres sont des formations vasculo-conjonctives qui s'organisent autour des vaisseaux utérins et vaginaux ; ils se situent de part et d'autre de l'utérus, du col et du vagin.

La paramétrectomie a une importance toute particulière en chirurgie carcinologique car il s'agit d'une voie majeure de dissémination tumorale (3–7). Néanmoins, il s'agit d'un geste à haut risque chirurgical qui constitue la principale cause de complications post-opératoires (dysfonction urinaire, anorectale, sexuelle) (7–11). De même, un grand nombre d'études a montré une augmentation significative de la morbi-mortalité lors d'une chirurgie radicale par rapport à une hystérectomie standard (12).

Afin de réduire l'incidence de ces complications, certains auteurs ont décrit des techniques permettant de limiter la morbidité chirurgicale induite (13–15). D'autres équipes ont recherché des facteurs prédictifs de non envahissement paramétrial dans les cancers du col de stade précoce afin de définir une population à bas risque ne relevant pas d'une chirurgie radicale pour à terme leur proposer une chirurgie moins extensive (16–19). Néanmoins, l'ensemble des

études menées n'a pas abouti à un consensus sur les critères nécessaires. L'envahissement paramétrial dans les cancers du col utérin de stade précoce étant un évènement rare, d'autres études sont nécessaires pour isoler de manière fiable les facteurs prédictifs les plus pertinents.

L'objectif de notre étude était de définir au sein des patientes diagnostiquées avec un cancer du col de stade précoce des facteurs prédictifs d'atteinte paramétriale.

II. RAPPELS :

1. Epidémiologie :

Avec 528 000 nouveaux cas par an, le cancer du col utérin est le quatrième cancer féminin le plus fréquent dans le monde, et plus particulièrement dans les pays peu développés d'Afrique sub-saharienne. Il occupe également la quatrième place en termes de décès par cancer chez les femmes dans le monde avec 266 000 décès en 2012. L'Inde héberge plus d'un cinquième de tous les nouveaux cas diagnostiqués. La grande majorité (environ 85%) de la charge mondiale liée à cette maladie se situe dans les pays en voie de développement, essentiellement grâce à une politique de dépistage et de prévention menée dans les pays développés, et 9 décès sur 10 (87%) par cancer du col utérin se produisent dans ces régions (1) (Figures 1-3). Le taux d'incidence standardisé-monde est de 6.7 pour 100 000 femmes-années et le taux de mortalité standardisé-monde de 1.8 pour 100 000 femmes-années en 2012 (2).

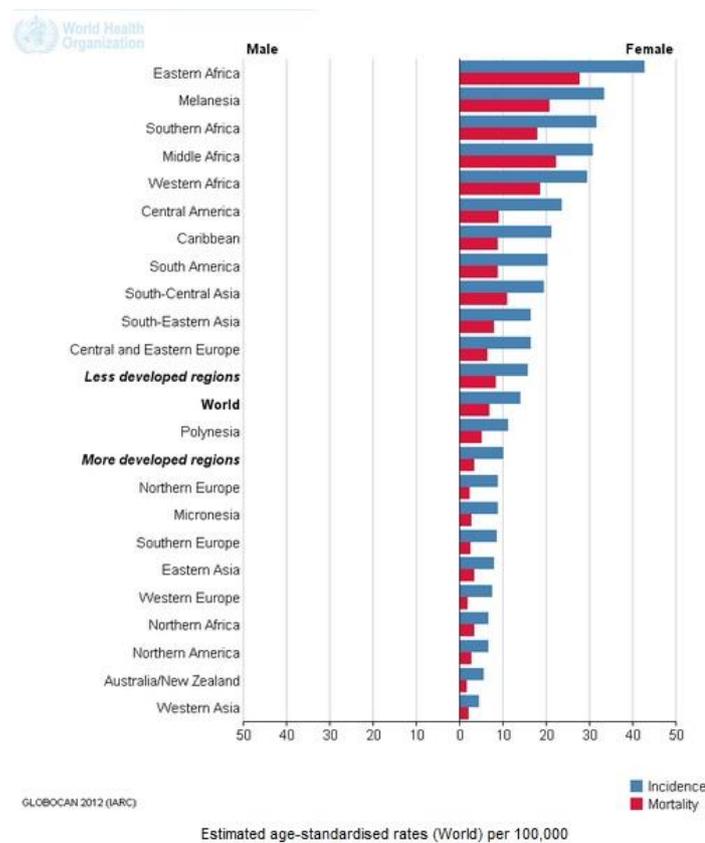


Figure 1 - incidence et mortalité mondiale en 2012 (source : <http://globocan.iarc.fr>)

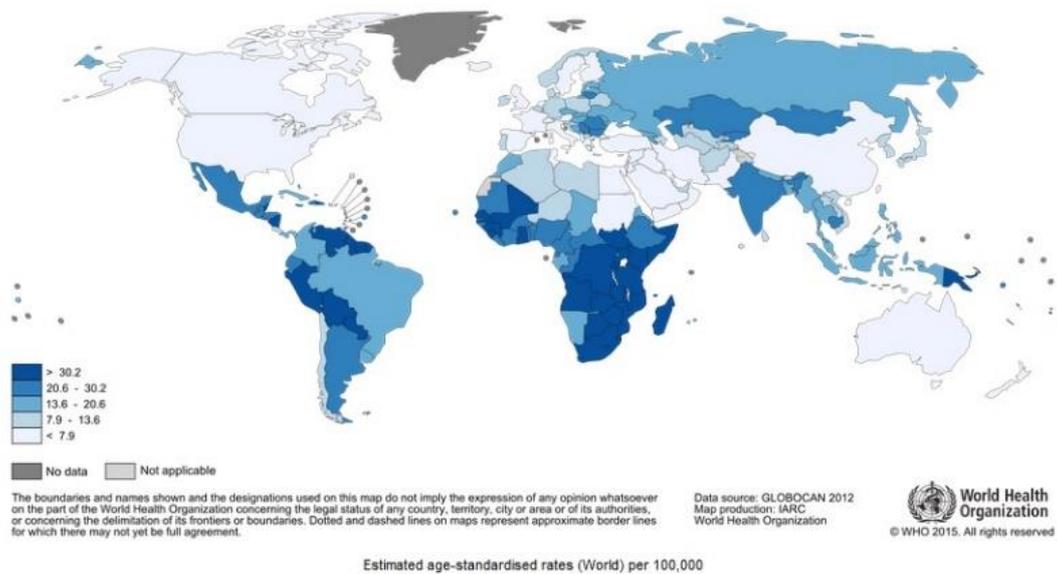


Figure 2 - incidence mondiale en 2012 (source : <http://globocan.iarc.fr>)

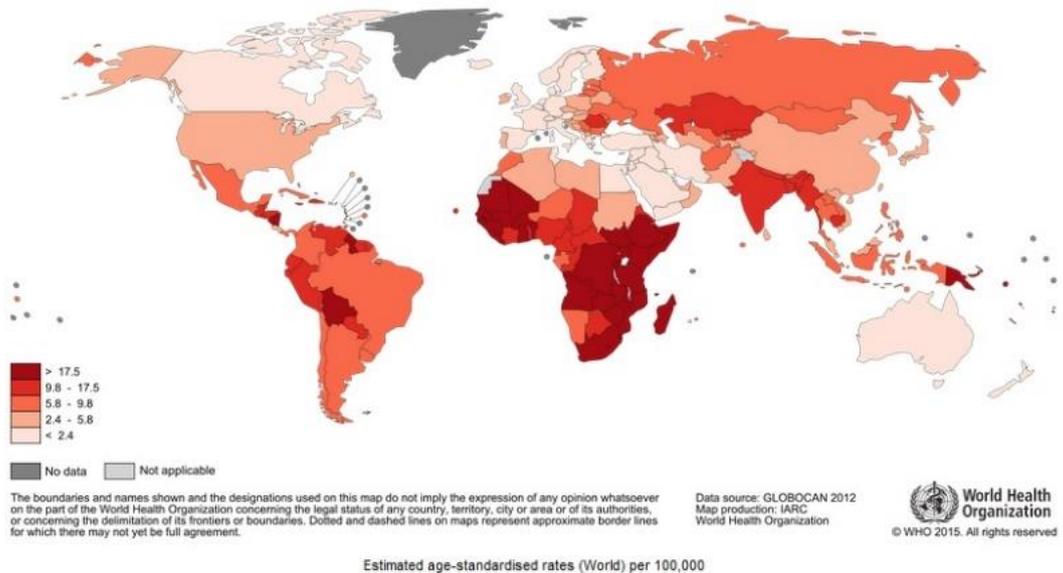


Figure 3 - mortalité mondiale en 2012 (source : <http://globocan.iarc.fr>)

En France, une étude épidémiologique sur l’incidence et la mortalité par cancer dénombre 3028 nouveaux cas de cancer du col utérin et 1102 décès en 2012, ce qui place le cancer du col utérin au 11^e rang des cancers en terme d’incidence, et au 12^e rang en terme de décès (Figure 4) (2). Il s’agit des dernières données disponibles au niveau national.

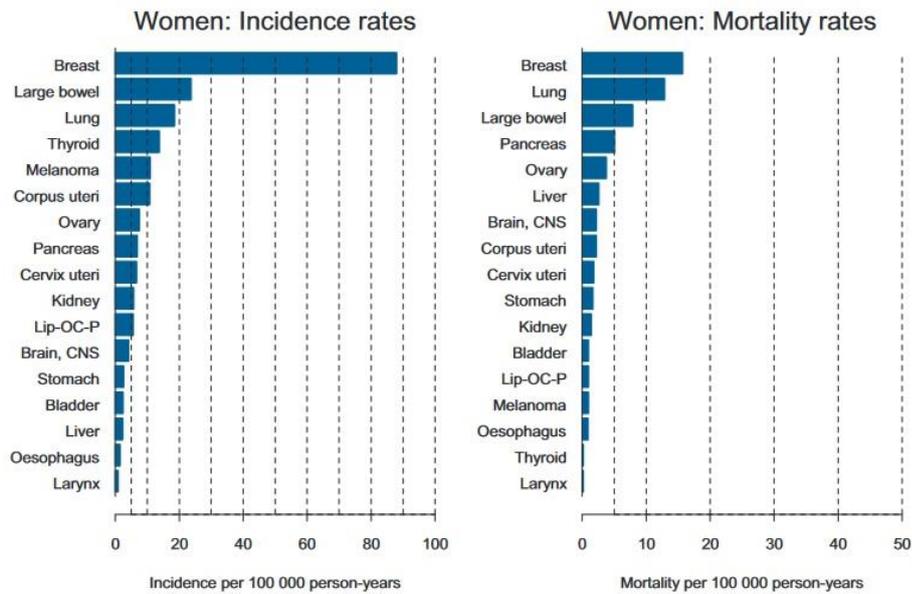


Figure 4 - Taux d'incidence et de mortalité par cancer chez les femmes en France en 2012 (2)

Les taux d'incidence et de mortalité standardisés-monde sont en baisse depuis plusieurs décennies, mais cette tendance a ralenti depuis 2005. Le taux d'incidence a diminué de 2.5% par an entre 1980 et 2012 et de 1.2 % par an entre 2005 et 2012. Le taux de mortalité a diminué de 3.2% par an entre 1980 et 2012 et de 2% par an entre 2005 et 2012 (2) (Figure 5). Ce recul peut s'expliquer par la mise en œuvre généralisée de programmes de dépistage depuis les années 1960, notamment par la réalisation de frottis cervico-utérin qui permet de diagnostiquer et de traiter des lésions pré-invasives ou des cancers à un stade précoce. Une diminution de la prévalence du *papillomavirus humain* (HPV), dont la présence est indispensable pour le développement de lésions précancéreuses, peut également avoir contribué (20,21). Il s'agit d'une des maladies sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette tendance : l'amélioration des conditions d'hygiène pour les cohortes les plus anciennes, la modification des comportements sexuels avec notamment l'utilisation de préservatifs pour les plus cohortes plus jeunes (22), la mise sur le marché des pilules ayant favorisé un suivi gynécologique plus régulier ont pu diminuer le risque d'infection à HPV et donc de cancer. Depuis 2007, la mise en place de la vaccination anti-HPV est un autre facteur important mais son impact sur l'incidence des cancers invasifs ne sera observé que dans

plusieurs années, celui-ci nécessitant 10 à 25 ans pour apparaître après une infection à HPV (23) (cf. Histoire naturelle).

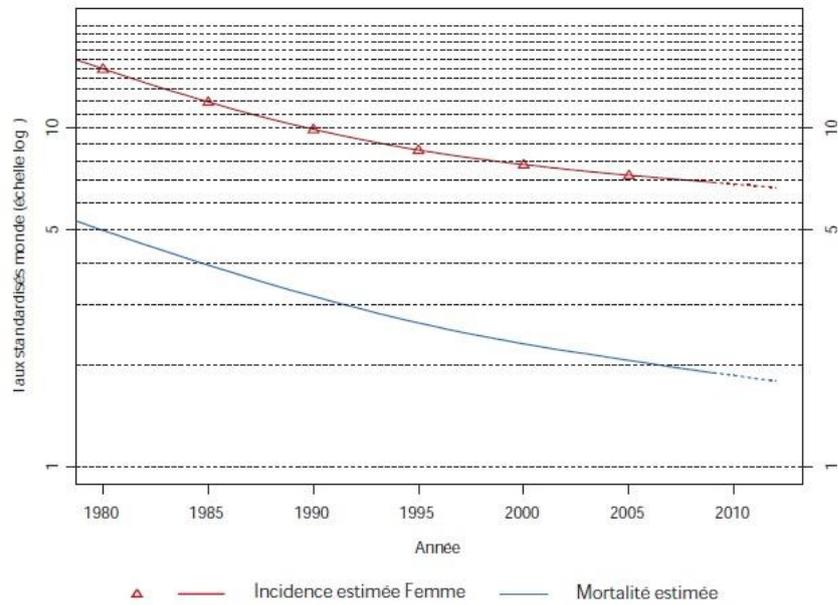


Figure 5 - Cancer du col utérin, tendance chronologique pour la France (source : InVS (24))

L'âge moyen au diagnostic de cancer du col utérin en 2012 est de 54 ans, et l'âge moyen au décès en 2012 de 66 ans (2). La mortalité liée à cette pathologie augmente régulièrement avec l'âge (Figure 6).

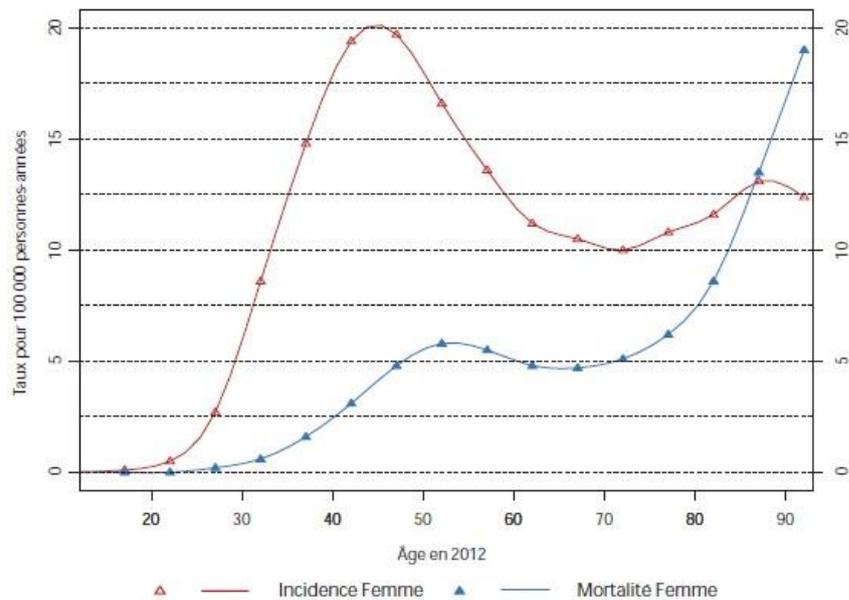


Figure 6 - incidence et mortalité par âge en 2012 - cancer du col utérin (source : InVS (24))

Enfin, le cancer du col de l'utérus est un cancer de relativement bon pronostic avec une survie nette à 5 et 10 ans respectivement de 66% et 59% (24). Cependant, la survie à 5 ans diminue selon la période de diagnostic : elle est passée de 68% pour les cancers diagnostiqués en 1990 à 64% pour ceux diagnostiqués en 2002. Ceci s'explique par la proportion plus importante de cancers de mauvais pronostic qui ont échappé au dépistage, et avec la fréquence moins importante des lésions de bon pronostic qui ont été supprimées de la population grâce au dépistage.

2. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus :

a. Infection à HPV :

Le cancer invasif du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse, sexuellement transmissible, à évolution lente puisqu'elle met en général plus de quinze ans à se développer. L'agent causal est le *papillomavirus humain* ou HPV. Cette infection est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) concernant la population générale (les deux autres étant l'infection à *Chlamydia Trachomatis* et l'infection à *Trichomonas Vaginalis*) et la première IST d'origine virale, devant l'herpès génital. On estime que 50 à 75 % des femmes de 15 à 44 ans sont ou ont été exposées aux HPV (25–27). La prévalence de l'infection à HPV est très dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec l'âge. En France, le pic de prévalence est à 20-24 ans (19,4 %) (28). Le virus est souvent transmis lors des premiers rapports sexuels.

Il existe 170 *papillomavirus humain* qui se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leur propriétés biologiques et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque) (29,30). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens.

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col de l'utérus (20,21,31) (Figure 7). Sur les 45 génotypes qui peuvent infecter la filière anogénitale, seuls 18 sont considérés à haut risque oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie. Parmi ceux-ci, 8 génotypes sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col utérin, par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 (32). Il est également établi que les génotypes 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cancers du col utérin dans le monde (31,33,34) et 81,8 % en France (35,36), ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins HPV.

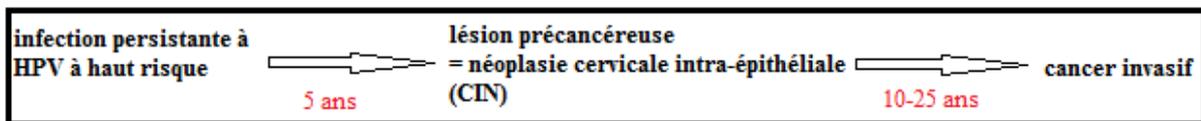


Figure 7 - Histoire naturelle du cancer du col utérin

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5 % des femmes infectées par HPV 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie (20,21,32). Par ailleurs, il n'existe pas de consensus quant à la définition de la persistance : en général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle (25,31,37). Dans la plupart des cas, et surtout chez les femmes jeunes de moins de 30 ans, les infections HPV sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient pu causer (25). En effet, la clairance virale (c'est-à-dire l'élimination de l'infection virale) des HPV est assez rapide et fréquente : en moyenne 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois (21,37). Il existe donc des facteurs favorisant la persistance de l'infection :

- Les facteurs exogènes tels que : les contraceptifs oraux pris au long cours (≥ 5 ans), le tabagisme actif ou passif, l'existence d'autres IST en particulier *Herpes Simplex Virus* de type 2 ou *Chlamydia Trachomatis*, un déficit immunitaire acquis (VIH, transplantation d'organes...) (25,31,32).

- Les cofacteurs viraux tels que : un HPV de génotype 16 voire 18, une charge virale élevée, une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (par exemple le HPV 16 E6-350G).

- Les facteurs endogènes tels que : la génétique (notamment le CMH, système HLA), certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique), un déficit immunitaire constitutionnel (25,31,32).

En revanche, l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogenèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les HPV. Enfin, il a été démontré récemment une forte corrélation entre le développement d'une CIN suite à la persistance d'une infection HPV, l'âge de la femme > 35 ans, et le génotype viral (en particulier 16 et 18) (38).

b. Lésions histologiques cervicales :

Les lésions histologiques précancéreuses ou néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) font suite à la persistance d'une infection génitale par un HPV à haut risque oncogène (Figure 1). Certaines de ces lésions sont des stades facultatifs (CIN-1 et CIN-2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN-3) à l'apparition d'un cancer invasif épidermoïde (25,31) (Figure 8). L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome *in situ*. Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un HPV à haut risque oncogène mais l'histoire naturelle est moins connue.

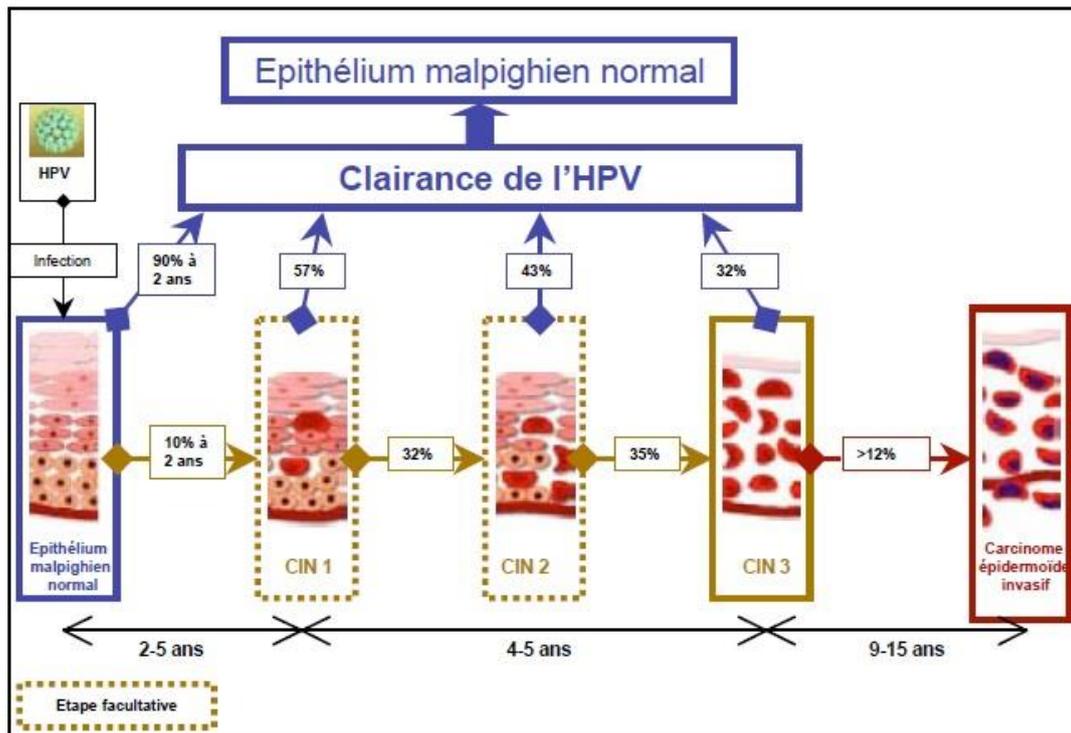


Figure 8 - Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col utérin (source : InVS - données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - 2008)

Pour chaque lésion précancéreuse il existe une probabilité de régression (de 32 à 57 % selon la gravité de la lésion) vers un épithélium normal, accompagnant la clairance virale (qui signifie que l'ADN viral est indétectable), et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé, y compris pour les CIN-3 (ne pouvant être dissociées d'un carcinome in situ) (39) (Tableau 1).

Lésion	Régression	Persistance	Progression vers une CIN supérieure	Progression vers un cancer invasif
CIN 1	57 %	32 %	11 %	1 %
CIN 2	43 %	35 %	22 %	5 %
CIN 3	32 %	<math>< 56\%</math>	-	>12 %

Tableau 1 - Probabilités moyennes de régression, persistance, et évolution des CIN (40)

Actuellement, les lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade (CIN-2 ou 3) sont devenues plus fréquentes que les cancers invasifs et constituent un des indicateurs d'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus. De même, la surveillance épidémiologique des lésions précancéreuses permet d'estimer l'impact de la vaccination.

3. Dépistage, vaccination anti-HPV :

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU). Cet examen consiste à prélever des cellules du col de l'utérus qui seront étudiées dans une structure d'anatomo-cytopathologie. L'interprétation se base sur le système de Bethesda 2001 et le compte-rendu doit comporter trois parties : la première témoigne du caractère interprétable du frottis ; la seconde rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, évocateur de carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (AGC, évocateur d'AIS, évocateur d'adénocarcinome invasif) ; la troisième peut apporter des recommandations et des précisions.

En France, le FCU est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans, tous les trois ans, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle d'après la conférence de consensus de Lille de 1990 (40) et les publications successives de l'Anaes (41,42). En cas de FCU anormal, c'est-à-dire en cas d'anomalie cytologique, il est nécessaire de poursuivre les investigations. L'Institut National du Cancer a édité en décembre 2016 des recommandations en cas de cytologie cervico-utérine anormale (Tableau 2) (43).

Anomalie cytologique	Conduite à tenir de première intention
ASC-US	Test HPV ou double immunomarquage p16/Ki67
< 30 ans	Si positif → Colposcopie-biopsie
> 30 ans	Test HPV
	Si positif → Colposcopie-biopsie
ASC-H	Colposcopie
	Si non satisfaisante → 2 ^e Colposcopie et examen du vagin
LSIL	Double immunomarquage p16/Ki67 ou Colposcopie d'emblée
AGC	Test HPV
> 45 ans	Si positif → Colposcopie
	Exploration endo-utérine associée (échographie pelvienne, curetage endomètre)
HSIL	Colposcopie
	Si non satisfaisante → 2 ^e Colposcopie et examen du vagin
AIS	Exérèse cylindrique + curetage endocol pour examen histologique

Tableau 2 - Conduite à tenir devant une cytologie cervico-utérine anormale (44)

Le dépistage individuel (également appelé dépistage spontané) est bien développé en France. Il faut néanmoins constater que 40% des femmes en moyenne n'ont pas réalisé de FCU dans les trois ans, et cette proportion est d'autant plus élevée qu'elles sont éloignées du système de santé et de faible catégorie socio-professionnelle. C'est pourquoi le plan cancer 2014-2019 a recommandé la mise en place d'un programme national de dépistage organisé. En vue de sa généralisation, une expérimentation a été menée pendant trois ans dans treize départements, dont les résultats sont très encourageants. Ainsi, le taux de couverture global du dépistage a été amélioré de 12 points, pour atteindre 62% de la population-cible. Toutefois, il faut noter une très grande variabilité selon les départements, allant de 41,6% à 72,5%. Les jeunes femmes (moins de 35 ans) se font davantage dépister que les plus âgées (60-65 ans). Le dépistage organisé vient compléter le dépistage spontané et il permet ainsi de toucher les femmes qui échappent au dépistage (44). Ces résultats permettent d'envisager de généraliser le programme en 2018. Il est également nécessaire d'associer la vaccination comme stratégie complémentaire de prévention.

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains HPV ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France depuis 2006 :

- Un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®, développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD) ;
- Un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les HPV de génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline).

Ces vaccins présentent l'avantage d'**éviter (prévention primaire)** l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses associées aux HPV à haut risque oncogène, tandis que le

dépistage permet de **détecter (prévention secondaire)** les lésions précancéreuses et cancéreuses existantes.

Administrés à une population de jeunes filles naïves concernant l'infection à HPV et avec une couverture vaccinale de 100 %, ils pourraient théoriquement prévenir un peu plus de 70 % des cancers du col utérin qui ne sont actuellement pas évités par le dépistage par FCU (et plus de 90 % des condylomes acuminés pour le Gardasil®). En revanche, dans la population "générale" qui inclut des sujets qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1ère injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre. D'après une étude préliminaire du laboratoire fabricant le Cervarix®, l'adjuvant original du vaccin, l'ASO4 (qui potentialiserait l'immunité humorale), favoriserait des réactions croisées avec d'autres génotypes oncogènes (notamment les HPV 31 et 45, génétiquement proches des types 16 et 18), cependant, les données sur les indicateurs d'efficacité reconnus, les infections persistantes et les lésions ne sont pour le moment pas disponibles. À ce jour la tolérance locale et générale de ces vaccins a été jugée satisfaisante.

Les recommandations vaccinales se basent sur des avis rendus par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et évoluent avec les connaissances (45,46). Actuellement, la vaccination est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans avec possibilité de co-administration avec un autre vaccin du calendrier vaccinal, avec un rattrapage limité à 20 ans (19 ans révolus). Cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination. Dans le dernier rapport du 10 juillet 2014 (23) le HCSP constate :

- Une efficacité vaccinale sur la prévalence des infections à HPV, l'incidence des condylomes et l'incidence des lésions précancéreuses. Les études suggèrent par ailleurs que le vaccin induit une immunité de groupe.

- En France, la couverture vaccinale observée est très faible pour un schéma complet, en baisse depuis 2010 et inférieure à 25 % à 16 ans en 2013.

- Les données de pharmacovigilance disponibles, avec un recul de plus de sept ans, tant au plan national qu'international, ne permettent pas de retenir l'existence d'un lien de causalité entre cette vaccination et les événements indésirables graves qui lui ont été attribués en France, notamment la sclérose en plaque et d'autres maladies auto-immunes. Les maladies auto-immunes se révèlent avec une fréquence significative à l'adolescence, à l'âge où la vaccination est également recommandée.

Le HCSP recommande donc la généralisation rapide du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus sur le territoire national, ainsi que l'amélioration des modalités d'administration de la vaccination permettant d'atteindre un pourcentage élevé de jeunes filles indépendamment de leur niveau social, notamment par la mise en place d'une offre vaccinale en milieu scolaire (le Royaume-Uni et l'Australie le pratique) ou l'abaissement de l'âge de la vaccination de 11 ans à 9 ans (appliqué avec succès au Québec).

4. Types histologiques :

La majorité des cancers du col utérin sont des carcinomes parmi lesquels : 90 à 95 % sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol (cellules squameuses) ; et 2 à 8 % sont des adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol (cellules glandulaires) (Figure 9).

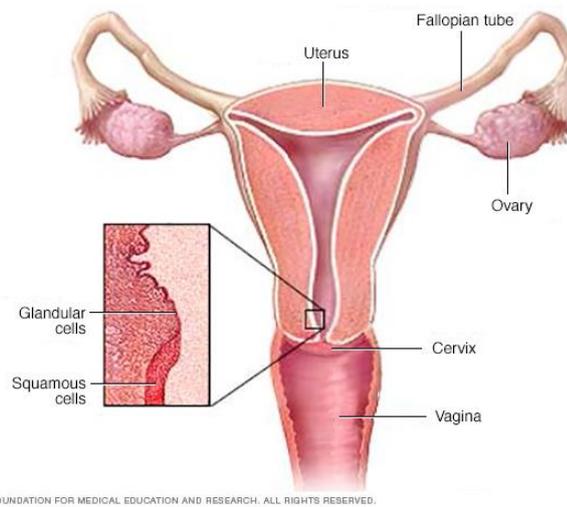


Figure 9 - structure du col de l'utérus (source : www.mayoclinic.org)

a. Le carcinome épidermoïde (CE) :

C'est le type histologique le plus fréquent, plutôt observé chez les femmes âgées. Il est souvent associé et précédé par une dysplasie cervicale (CIN). Moins de 5% des CIN 1 évoluent vers un CE alors que deux tiers des CIN 3 évoluent en 3 à 20 ans vers un CE (Figure 8). Le virus HPV est retrouvé dans au moins 80% des CE. D'autres facteurs étiologiques ont été incriminés dans leur développement : le tabac, la contraception orale et le diéthylstilbestrol (DES).

Macroscopiquement, les lésions peuvent se présenter sous forme d'une induration focale, d'une lésion ulcérée ou végétante. Il peut exister un réseau vasculaire anormal. La lésion évoluée peut être exophytique, polypoïde, endophytique et peut aussi être quasi-inapparente.

L'examen au microscope montre des groupements de cellules néoplasiques envahissant le stroma. Ces carcinomes présentent une grande diversité tant du point de vue des caractéristiques tumorales, des types cellulaires et du degré de différenciation. Environ 50 à 60 % des cancers du col sont des carcinomes moyennement différenciés, le reste se partage de façon équilibrée entre carcinomes faiblement et bien différenciés. Les cellules malignes sont classées en deux catégories : kératinisantes et non-kératinisantes. Il existe d'autres types de

carcinomes épidermoïdes peu fréquents comme le carcinome condylomateux (également appelé carcinome verruqueux, bien différencié, avec une extension locale et délabrante), le carcinome papillaire, le carcinome de type lymphoépithéliome, et le carcinome transitionnel (47).

Le CE dissémine précocement par voie lymphatique, rarement par voie hématogène. Les premiers groupes ganglionnaires atteints sont les ganglions paracervicaux, hypogastriques, obturateurs et iliaques. Les deuxièmes groupes sont les ganglions sacrés, para-aortiques et inguinaux. Les troisièmes sont les ganglions susdiaphragmatiques et sus-claviculaires. Dans les stades IB, on retrouve 8 à 25% de métastases ganglionnaires, et respectivement 20-40% et 30-50% dans les stades II et III. Les métastases viscérales sont rares et les récurrences surviennent le plus souvent dans les 2 ans. Le stade de la maladie est sûrement le facteur pronostique le plus important dans les CE.

b. L'adénocarcinome (ADK) :

Il concerne moins de 5 % de la totalité des cancers du col et se retrouve surtout chez les femmes jeunes. Dans 50% des cas, l'ADK est associé à une CIN ou à un CE infiltrant. Des HPV, notamment l'HPV 18 seraient retrouvés dans la quasi-totalité des ADK. Mais d'autres facteurs étiologiques sont retrouvés comme l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète...

Macroscopiquement, dans la moitié des cas, il apparaît exophytique, polypoïde ou papillaire.

Le plus souvent, il débute à partir de l'épithélium glandulaire au niveau du canal endocervical : l'adénocarcinome de type endocervical est la forme la plus fréquente. On observe alors des glandes anormales de forme et de taille variées avec des bourgeonnements et des ramifications. La plupart de ces tumeurs sont modérément à bien différenciées. Les éléments

glandulaires sont agencés en un motif complexe. À noter qu'il est difficile de distinguer un ADK primitif du col d'une extension au col d'un ADK du corps utérin.

Il existe d'autres types d'adénocarcinomes : adénocarcinome de type intestinal, adénocarcinome de type cellules en bague à chaton, adénocarcinome malignum, adénocarcinome papillaire villoglandulaire, adénocarcinome endométrioïde et adénocarcinome papillaire séreux. L'adénocarcinome adénoépidermoïde correspond à des tumeurs qui ont à la fois un aspect épidermoïde et glandulaire.

Globalement, le pronostic des ADK est plus péjoratif que celui des CE.

c. Les autres tumeurs épithéliales (48) :

- Carcinome adénoquameux : il associe un contingent adénoquameux et malpighien, il est le plus souvent peu différencié.
- Carcinome à cellules vitreuses, de mauvais pronostic
- Carcinome adénoïde kystique, de mauvais pronostic
- Carcinome adénoïde basal
- Tumeurs neuro-endocriniennes
- Carcinome indifférencié, également de mauvais pronostic

d. Les tumeurs secondaires :

Les carcinomes métastatiques au niveau du col sont assez rares et sont le plus souvent d'origine génitale. Lorsqu'ils sont d'origine extra-génitale, ils proviennent le plus souvent d'un carcinome mammaire ou gastro-intestinal.

5. Moyens thérapeutiques :

a. La chirurgie :

▪ Anatomie chirurgicale :

L'élément anatomique de premier plan dans la chirurgie des cancers du col est le paramètre. Sa définition est controversée et pourtant la radicalité de la chirurgie ainsi que le risque de complication en dépendent.

Les paramètres et les paracervix :

Les paramètres et les paracervix sont des formations vasculo-conjonctives en continuité parfaite, situés de part et d'autre de l'utérus, du col puis du vagin. L'accolement du péritoine viscéral prolongeant la séreuse utérine constitue leur enveloppe externe. Le plan virtuel les séparant contient l'uretère pelvien. Le paramètre s'organise autour des vaisseaux utérins tandis que le paracervix s'organise autour des vaisseaux vaginaux et s'étend jusqu'au fascia pelvien pariétal, il est riche en plexus veineux (Figure 10) (49). Les paramètres et les paracervix séparent les fosses paravésicales des fosses pararectales (Figures 12, 13).

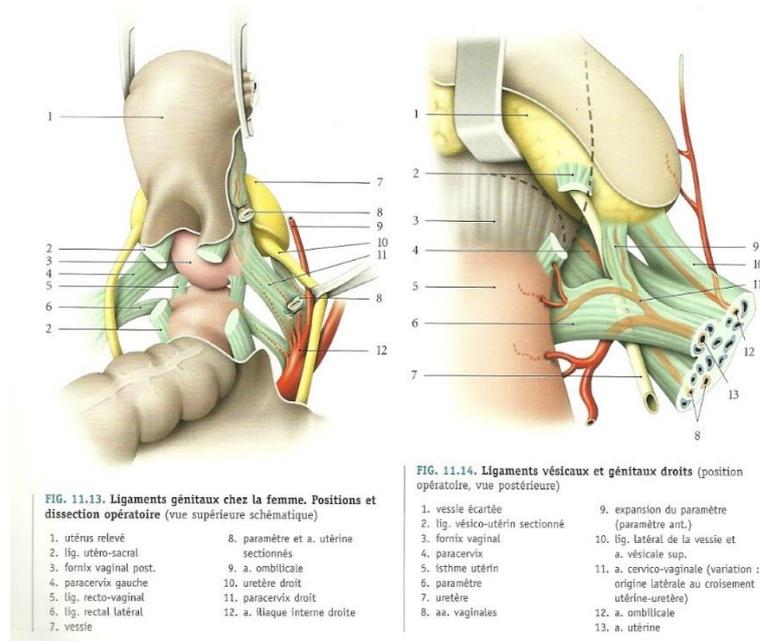


Figure 10 - ligaments génitaux côté droit (d'après Kamina)

Cependant depuis l'avènement des techniques de « nerve sparing » et de la vision laparoscopique de cette région, des travaux ont remis en question cette anatomie classique décrite ci-dessus (50). Ainsi, en étudiant l'embryogénèse mésométriale à partir de dissections d'embryons, Höckel montre que le paramètre sous urétérique ne s'étend pas jusqu'à la paroi pelvienne mais vers l'arrière, dans un plan proche du bord latéral du col utérin. D'une manière plus pragmatique dans le cadre de la chirurgie des cancers du col utérin, lorsque la résection des paramètres est réalisée après dissection des fosses précédemment décrites, le paramètre est emporté avec la partie latérale du paracervix (Figures 11, 12).

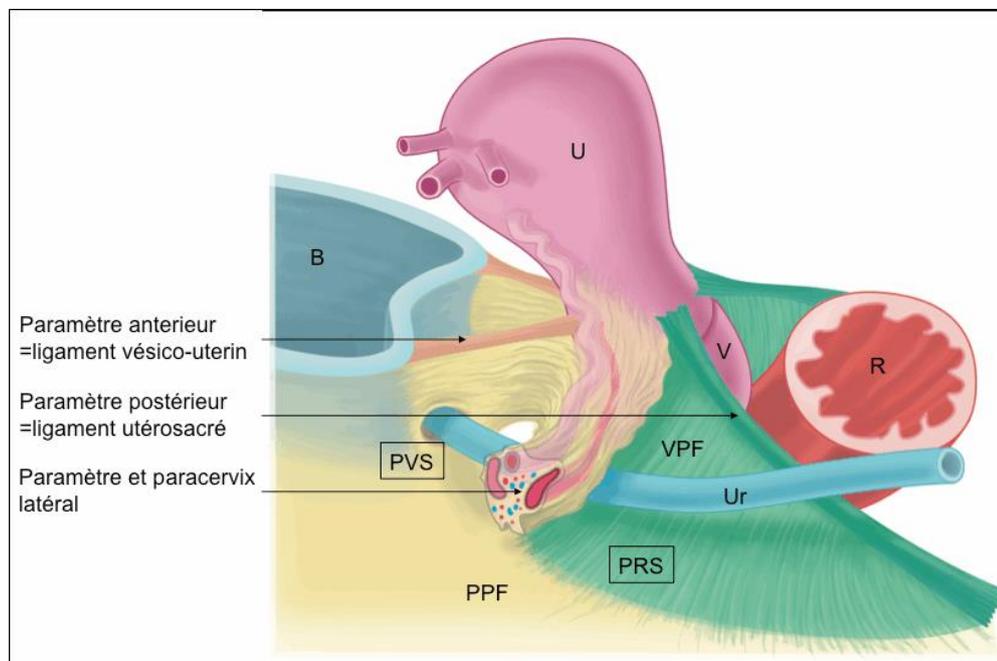


Figure 11 - Différentes portions du paramètre. B = vessie ; U = utérus ; V = vagin ; R = rectum ; Ur = uretère ; PPF = fascia pelvien pariétal ; VPF = fascia pelvien viscéral (Touboul, Am J Obstet Gynecol 2008 (52))

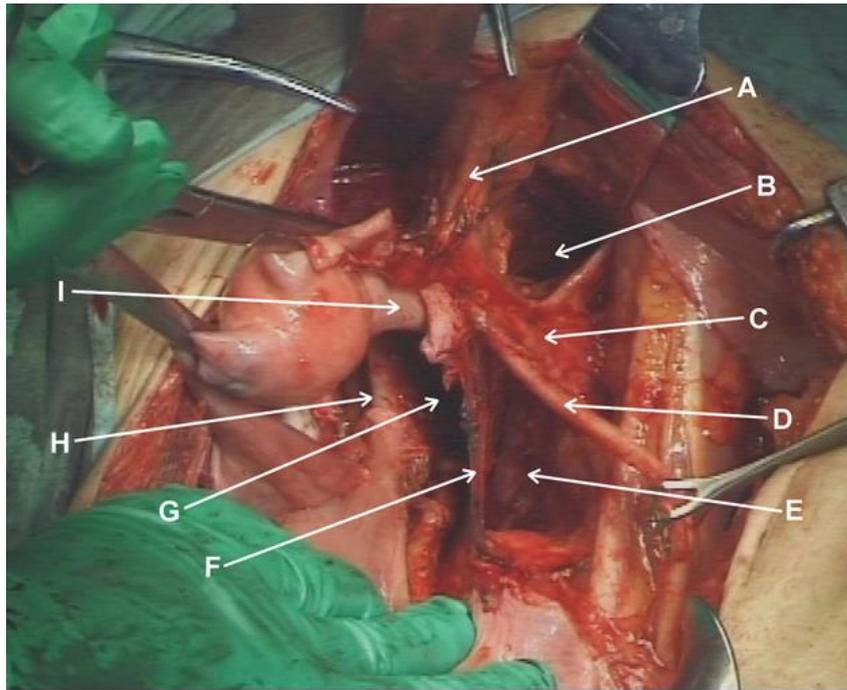


Figure 12 - Le paramètre. A = Paramètre Ventral ; B = Fosse Paravésicale ; C = Paramètre latéral ; D = Uretère ; E = Fosse Para-rectale ; F = Paramètre Dorsal ; G = espace sacro-utérin ; H = Rectum ; I = Col de l'utérus (Cibula, Gynecol Oncol 2011 (53))

Le paramètre à trois portions anatomiques (Figures 11, 12), décrites par Touboul en 2008 (51), puis par Cibula en 2011 (52) qui propose une description en trois dimensions du paramètre pour compléter la classification des hystérectomies élargies de Querleu et Morrow : en avant, le **paramètre ventral** se confond avec le pilier interne de la vessie et comprend les ligaments vésico-utérin et vésico-vaginal. Son exérèse impose une section à l'aplomb de l'uretère pour éviter la joue vésicale. La deuxième portion est le **paramètre latéral**, situé en dehors de l'uretère ; il est également appelé « vrai paramètre » ou paracervix et correspond à la lame contenant les vaisseaux et ganglions lymphatiques de l'utérus. En arrière enfin, le **paramètre dorsal** se confond avec les ligaments utérosacrés et est constitué d'un tissu conjonctif dense. Il contient le ligament recto-utérin et recto-vaginal. Son exérèse extensive est à haut risque de lésion du nerf hypogastrique inférieur. En effet, après la manœuvre du décroisement entre l'artère utérine et l'uretère, il existe alors en dehors de l'uretère un large espace faisant communiquer les fosses paravésicale et pararectale. C'est à l'aplomb de l'uretère que le paracervix proximal est présent et dont la résection pourra entraîner des séquelles urinaire

en avant ou digestive en arrière. Par ailleurs, sur le plan technique, c'est la section de ces accollements péritonéaux autour de l'utérus qui permet une mobilisation utérine préalable à son ablation.

Les Fosses de Latzko :

Outre les septums vésico et recto-vaginaux, l'espace prévésical de Retzius et l'espace rétrorectal, il existe quatre zones supplémentaires – les fosses paravésicales et pararectales droites et gauches - qui constituent une des clés de la chirurgie carcinologique (Figure 13).

La fosse paravésicale est large et peu profonde. Elle est abordée en ouvrant le péritoine en dehors de l'artère ombilicale et le long de celle-ci en avant du ligament rond. Elle est limitée médialement par la vessie, latéralement par le muscle obturateur où elle rejoint le fascia pelvien latéral, en profondeur par la fosse obturatrice et le muscle élévateur de l'anus, et en arrière par le paramètre et le paracervix.

La fosse pararectale est étroite et profonde. Elle est abordée en ouvrant le péritoine en dehors du pédicule ovarien et le long de celui-ci en arrière du ligament rond. Elle est limitée médialement par le rectum et le ligament utérosacré, latéralement par le muscle piriforme, en profondeur par le muscle élévateur de l'anus et en avant par le paramètre et le paracervix.

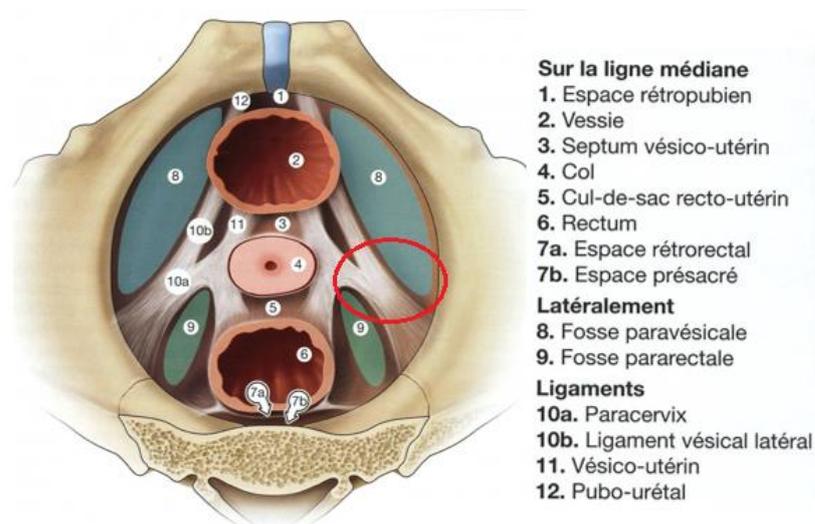


Figure 13 - Les fosses paravésicales et pararectales

- Les techniques chirurgicales :

Les interventions sont multiples, du fait des différents degrés de radicalité mais aussi de la diversité des voies d'abord. Les indications de traitement chirurgical divergent selon le volume tumoral et le stade FIGO du cancer (cf. Annexe 1), de l'extension tumorale, et des traitements adjuvants ou néo-adjuvants. Il est nécessaire de prendre en compte d'une part les risques et séquelles fonctionnelles de la chirurgie, et d'autre part la nécessité d'avoir une exérèse carcinologique la plus complète possible.

Les différents traitements chirurgicaux dans le cancer du col de l'utérus sont (53) :

- Conisation : ablation sous forme de cône d'un fragment du col utérin, comprenant la jonction de l'exocol et de l'endocol ;
- Trachélectomie ou amputation du col : ablation intravaginale du col utérin ;
- Trachélectomie élargie ou colpo-cervicectomie élargie : ablation du col utérin, du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres ;
- Hystérectomie totale simple : ablation de la totalité de l'utérus ;
- Hystérectomie élargie : hystérectomie totale associée à l'ablation des ganglions lymphatiques et des paramètres ;
- Colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim) : hystérectomie élargie associée à l'ablation du tiers supérieur du vagin ;
- Exentération pelvienne : ablation de l'utérus, du vagin, des annexes, des ganglions lymphatiques, de la vessie et/ou du rectum.

L'hystérectomie est dite « élargie » ou « radicale » si elle emporte tout ou partie du paracervix. L'élargissement est donc variable avec la proportion de paracervix enlevée : il n'y a pas une, mais des hystérectomies élargies. Ce terme d'hystérectomie élargie recouvre donc

un ensemble de procédures avec différents degrés de radicalité, qui ont été décrites afin d'adapter la chirurgie à l'extension des lésions, mais qui depuis les premières publications ont été modifiées voire altérées (54,55).

Wertheim fut le premier (55), en 1911, à codifier la radicalité, sous forme d'une dissection réglée de l'uretère sous ligamentaire suivie d'un clampage des paracervix à son aplomb. Cette codification fut ensuite modifiée par Okabayashi (56) en 1921, et repopularisée par Meigs (54) aux Etats-Unis en 1950. En parallèle de ces opérations abdominales survivait l'opération vaginale plus ancienne, car plus adaptée au contexte anesthésique de l'époque. L'hystérectomie élargie par voie vaginale a gardé le nom de son principal inventeur Friedrich Schauta. La description de ces différentes techniques était difficilement compréhensible et les dénominations anatomiques hétérogènes.

La classification de Piver-Rutledge-Smith de 1974 (57) fut ensuite largement utilisée (Tableau 3). Elle décrit 5 classes d'hystérectomie élargie, chacune augmentant progressivement la largeur de résection, sans tenir compte de la lymphadénectomie. Ses défauts majeurs sont une description anatomique imprécise et son élaboration uniquement adaptée à la voie abdominale. Elle inclut un type I qui n'est pas une hystérectomie élargie, un type III et IV dont la différence d'indication n'est pas claire. En outre, l'évolution de la chirurgie du cancer du col est au développement de techniques opératoires de conservation nerveuse qui n'est pas intégrée dans cette classification.

Type I	Hystérectomie extrafasciale	<ul style="list-style-type: none"> - Uretère non disséqué - Ligaments sectionnés au plus près de l'utérus
Type II	Hystérectomie élargie : premier type	<ul style="list-style-type: none"> - Section du paramètre puis du paracervix à l'aplomb de l'uretère - Uretère non disséqué sur sa face externe - Section des ligaments utérosacrés à mi-distance - Colpectomie du tiers supérieur
Type III	Exérèse large du paramètre et du paracervix	<ul style="list-style-type: none"> - Ligature de l'artère utérine sur l'artère iliaque interne - Uretère disséqué jusque dans sa partie pré-ligamentaire - Section des ligaments utérosacrés près de leurs attaches sacrées - Colpectomie de la moitié supérieure du vagin
Type IV		<ul style="list-style-type: none"> - Dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale - Ligature de l'artère ombilicale - Colpectomie des ¾ du vagin
Type V	Exentération partielle	<ul style="list-style-type: none"> - Résection urétérale ou vésicale partielle

Tableau 3 - Classification de Piver-Rutledge-Smith (1974)

C'est pourquoi une nouvelle classification a été proposée par Querleu et Morrow en 2008 (58,59) (Tableau 4 et Figure 14). Les atouts majeurs de cette classification sont :

- L'étendue de la résection paramétriale est le critère clé et unique pour la différenciation entre les quatre types d'hystérectomies élargies ;
- Par son caractère systématique, elle permet d'unifier la terminologie et d'uniformiser les essais afin de mieux comparer les résultats ;
- Elle utilise des repères anatomiques clairs (uretères, artères iliaques) ;
- Elle inclue la conservation des nerfs autonomes de la vessie.

L'hystérectomie « simple » disparaît de cette classification (ancienne Piver I). Quatre types sont décrits, qui s'adaptent naturellement à la voie d'abord (abdominale, coelioscopique, vaginale) et à la notion de conservation de la fertilité (car elle est indépendante du traitement du corps utérin). Dans le type B c'est le concept de lymphadénectomie paracervicale qui est décrit (B2) permettant ainsi d'augmenter la radicalité en minimisant le risque urétéral et nerveux. Enfin dans le type C associant une section du paracervix au niveau de la paroi pelvienne (paramétrectomie radicale), une préservation nerveuse est décrite dans le type C1 selon la dissection mise au point au Japon par Kobayashi en 1961.

Type A	Résection minimale du paracervix
	<ul style="list-style-type: none"> - Paracervix sectionné à distance du col mais médialement à l'uretère - Résection vaginale et utérosacrée < 1 cm, sans résection du paracolpos - Indications : élargissement minimal dans les cancers infiltrants de petit volume, ou après radio(chimio)thérapie
Type B	Section du paracervix au niveau de l'uretère
	<ul style="list-style-type: none"> - Résection partielle des ligaments utérosacrés et vésico-utérins - Résection vaginale d'au moins 1 cm - Indications : cancers infiltrants précoces
	B1 → Comme décrit
	B2 → Lymphadénectomie paracervicale associée
Type C	Section du paracervix au niveau de la paroi pelvienne (à la bifurcation hypogastrique)
	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilisation complète de l'uretère - Les culs-de-sac vaginaux sont emportés avec le paracolpos correspondant - Les piliers du rectum et de la vessie sont sectionnés au contact de l'organe
	C1 → Avec préservation nerveuse
	C2 → Sans préservation nerveuse
Type D	Résection ultra-radical
	<ul style="list-style-type: none"> - Indications : exentérations pelviennes et récidives latéro-pelviennes
	D1 → Résection du paracervix avec les branches (glutéales inférieure, pudendale interne, obturatrices) des vaisseaux hypogastriques
	D2 → Résection du paracervix, des vaisseaux hypogastriques, et des structures fasciales et musculaires adjacentes
	D3 → Résection urinaire ou digestive

Tableau 4 - Classification de Querleu et Morrow (2008)

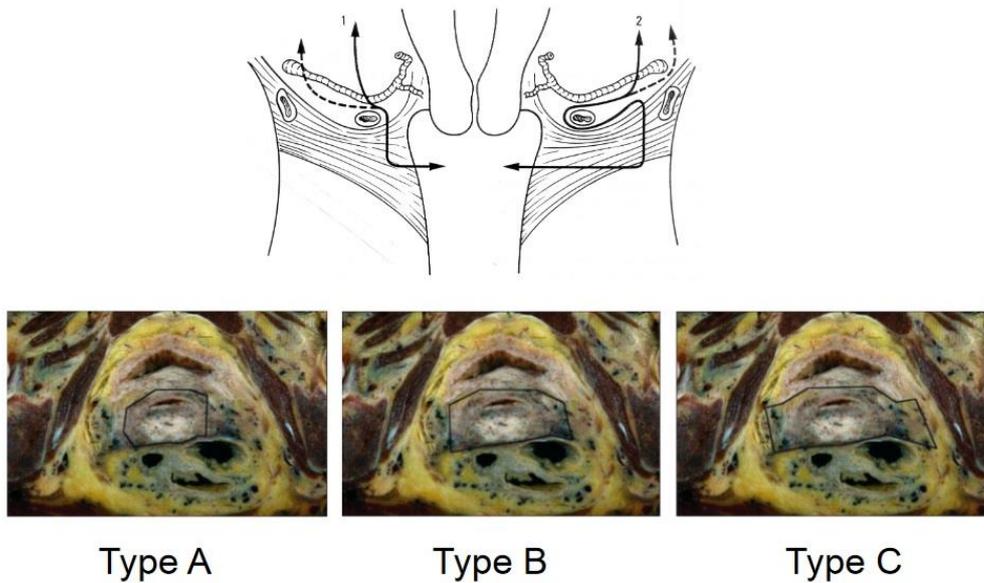


Figure 14 - D'après Querleu D, Morrow P. *Lancet Oncol* 2008 (59)

- Intérêt de la lymphadénectomie :

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique important dans les cancers du col utérin et l'incidence des métastases ganglionnaires est directement corrélée au volume tumoral et au stade clinique de la maladie. Par ailleurs, la radiochimiothérapie concomitante est devenue depuis 1999 un standard thérapeutique dans la prise en charge des cancers du col utérin à un stade avancé. Pour ces raisons, il est important de connaître le statut ganglionnaire des patientes afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

La lymphadénectomie au moins pelvienne fait partie du protocole standard dans le traitement primaire des cancers du col utérin. Elle doit aujourd'hui de préférence débiter l'intervention et comporter un examen extemporané qui permet, en cas d'atteinte ganglionnaire, d'éviter une hystérectomie inutile (il faut alors proposer une radio-chimiothérapie concomitante) et de pratiquer un curage ganglionnaire iliaque commun et lombo-aortique utile pour compléter la stadification. Les patientes présentant un envahissement ganglionnaire pelvien bénéficieront d'un complément de dose en irradiation externe.

Concernant les cancers du col de stade avancé, certaines équipes débutent la stadification chirurgicale par une lymphadénectomie pelvienne bilatérale et n'effectuent la lymphadénectomie lombo-aortique que dans les cas où la première est positive. En effet, l'atteinte isolée des nœuds lymphatiques lombo-aortiques est exceptionnelle (0,5 à 2%). La réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP-TDM) avant le curage est susceptible de donner des informations sur le risque d'atteinte ganglionnaire et sur la localisation de ces ganglions. Mais une étude a montré que lorsque le pet-scan était négatif, il existait 8% d'atteinte histologique prouvée (60). Cette observation est donc en faveur de la réalisation systématique d'un curage lombo-aortique pre-thérapeutique en cas de négativité du pet-scan.

b. La radiochimiothérapie concomitante :

Il s'agit du traitement de référence pour la prise en charge des cancers du col utérin de stade avancé (\geq stade FIGO IB2). Jusqu'en 1999, le standard thérapeutique était la radiothérapie externe associée à la curiethérapie. Deux périodes doivent être distinguées : avant et après 1999, année durant laquelle des publications majeures ont permis de modifier nos standards thérapeutiques.

Avant 1999, différentes modalités d'association ont été proposées. La chimiothérapie d'induction telle que l'a proposé Chauvergne (61) dans son étude à base de Cisplatine, ou Souhami (62) et Tattersall (63) n'a pas montré de résultats significatifs ni sur le plan du contrôle local, ni sur la survie. En revanche, elles ont révélé une toxicité plus importante par rapport à la radiothérapie seule. L'association simultanée d'une chimiothérapie à la radiothérapie, semblait intéressante du fait de l'effet radio-sensibilisant de la chimiothérapie, d'une action synchrone systémique, de l'absence de délai pour la prise en charge en radiothérapie et d'un temps de traitement global non augmenté. Malheureusement, aucun essai incluant du Cisplatine n'avait démontré de bénéfice sur la survie comparé à l'irradiation exclusive, mais ils portaient

tous sur des effectifs réduits. De plus, certaines études avaient fait état d'une toxicité tardive essentiellement digestive (association chimiothérapie-curie haut débit de dose (62) et association au 5FU et Mitomycine (64)). Malgré une méthodologie discutée, l'étude de Hreshchyshyn en 1979 (65), utilisant une association avec l'hydroxyurée avait montré des résultats significatifs sur la survie et conduit à promouvoir l'association hydroxyurée – radiothérapie comme la base d'essais comparatifs ultérieurs (Gynecologic Oncology Group).

En 1999, cinq essais randomisés de phases III ont fait l'objet de publications majeures et ont marqué un tournant décisif dans la prise en charge thérapeutique des cancers du col utérin à un stade avancé. Les deux premiers essais, de Keys (66) (étude du Gynecologic Oncology Group) et Morris (67), retrouvaient un bénéfice très significatif à l'adjonction d'une chimiothérapie à base de cisplatine à la radiothérapie, avec une diminution du risque relatif de décès de l'ordre de 50% dans le bras associatif. Ce bénéfice était essentiellement lié à une augmentation du contrôle pelvien, mais aussi à distance. La toxicité hématologique et digestive était augmentée transitoirement de façon significative et n'altérait pas la réalisation de l'irradiation. Les essais de Whitney (68) et de Rose (69), quant à eux, montraient la supériorité du Cisplatine concomitant à l'irradiation dans l'amélioration de la survie des cancers du col localement évolués par rapport à l'Hydroxyurée. Son efficacité était équivalente en monothérapie à celle de l'association Cisplatine-5FU, au prix d'une toxicité significativement moindre. Le dernier essai, celui de Peters (70), étude coopérative du Southwest, GOG et RTOG, montrait le bénéfice d'une radiochimiothérapie concomitante comportant des Sels de Platine, chez les patientes dont la tumeur pouvait être considérée comme évoluée du fait de la présence d'un envahissement ganglionnaire pelvien.

Grâce aux résultats de ces travaux, une mise à jour des SOR (Standards, Options et Recommandations) du groupe de travail de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer a été réalisée en 1999. La radiochimiothérapie concomitante comportant du Cisplatine

est donc devenue un standard thérapeutique pour les stades IB, IIA, IIB proximaux de mauvais pronostic (taille tumorale et/ou supérieure à 4 cm et/ou envahissement ganglionnaire pelvien), sans envahissement ganglionnaire lombo-aortique. Pour les stades IIB distaux ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique, la radiochimiothérapie concomitante montre aussi une amélioration de la survie. Ce bénéfice est moins important pour les stades III et IV. La toxicité de la radiochimiothérapie, essentiellement hématologique et digestive, est supérieure à celle de la radiothérapie seule mais reste tolérable par rapport au bénéfice rapporté. Le niveau de preuve a encore été amélioré par la meta-analyse de Green (71) publiée dans le Lancet en 2001. Elle rapporte les résultats de 19 études randomisées réalisées entre 1981 et 2000, évaluant la radiochimiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus. Elle inclue 4580 patientes, le Cisplatine étant l'agent le plus souvent utilisé. Green montre un bénéfice absolu de 12% pour la survie globale et de 16% pour la survie sans récurrence, et une réduction des récurrences locales et à distance. Il confirme de plus l'augmentation de la toxicité hématologique et digestive par rapport à la radiothérapie seule.

Actuellement, le schéma classique associe (72,73) :

- Une chimiothérapie comportant du Cisplatine (Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire ou Cisplatine-5FU 50 à 75 mg/m² toutes les trois à quatre semaines pour le Cisplatine et 4 g/m² sur quatre jours pour le 5FU),
- Une radiothérapie comprenant une irradiation pelvienne externe et une curiethérapie sur une période inférieure à huit semaines. La contribution respective de l'irradiation externe délivrée dans l'ensemble du pelvis et de la curiethérapie dépend de la taille tumorale et des conditions anatomo-cliniques. L'importance de la dose délivrée par l'irradiation externe par rapport à la curiethérapie augmente avec le volume tumoral.

c. Les indications thérapeutiques selon la HAS 2010 :

Les différentes indications thérapeutiques en fonction du stade FIGO (cf. Annexe 1) selon les dernières recommandations de la HAS sont résumées dans le tableau 5 (53).

Stade IA1	<p>- Conisation marges <i>in sano</i>, absence d'emboles, traitement conservateur souhaité : surveillance</p> <p>- Conisation marges <i>non in sano</i> et/ou traitement conservateur non souhaité : hystérectomie totale simple</p> <p>- Présence d'emboles lymphatiques : idem IA2 avec emboles</p>
Stade IA2	<p>- Conisation marges <i>in sano</i>, absence d'emboles, traitement conservateur souhaité : surveillance</p> <p>- Conisation <i>non in sano</i> : trachélectomie ou hystérectomie totale simple</p> <p>- Présence d'emboles lymphatiques : trachélectomie élargie ou hystérectomie élargie (type B de Querleu et Morrow)</p> <p>Lymphadénectomie pelvienne par coelioscopie systématiquement associée.</p> <p>Chimioradiothérapie concomitante complémentaire si envahissement ganglionnaire</p>
Stade IB1	<p>Pas de traitement standard. Différentes options thérapeutiques, discutées en RCP :</p> <ul style="list-style-type: none">○ Traitement chirurgical : colpo-hystérectomie élargie + /- annexectomie bilatérale et lymphadénectomie pelvienne○ Ou trachélectomie élargie et lymphadénectomie pelvienne si traitement conservateur souhaité○ Association radiochirurgicale : curiethérapie pré-opératoire suivie d'une colpo-hystérectomie élargie 6 à 8 semaines plus tard○ Plus rarement, quand la chirurgie est contre-indiquée : radiothérapie externe associée à une curiethérapie <p>Radiochimiothérapie concomitante complémentaire si envahissement ganglionnaire ou marges positives.</p> <p>La technique du ganglion sentinelle est en cours d'évaluation.</p>
Stade IB2 - IVA	Traitement de référence : radiochimiothérapie concomitante

	- Irradiation pelvienne +/- lombo-aortique (selon les résultats d'imagerie et/ou d'une lymphadénectomie lombo-aortique coelioscopique première) sur 5 semaines, suivie d'une curiethérapie utérovaginale réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe.
	- Chimiothérapie à base de sels de platine, administrée de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie.
	Ou radiothérapie seule si l'état général de la patiente empêche un traitement par radiochimiothérapie.
	+/- Chirurgie de complément (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne) à discuter en RCP
Stades IVB	Chimiothérapie et/ou radiothérapie, discussion au cas par cas en RCP

Tableau 5 - Indications thérapeutiques selon le stade FIGO, HAS 2010 (54)

6. Facteurs pronostiques :

On dénombre trois facteurs pronostiques indépendants reconnus dans le cancer du col utérin qui sont (74) : le stade FIGO, la taille et le volume tumoral, le statut ganglionnaire.

D'autres facteurs ressortent dans de nombreuses études ou sont discutés : l'envahissement lymphovasculaire (embolies), l'âge, la présence d'une anémie, le type histologique, le marqueur tumoral SCC (*Squamous Cell Carcinoma*), le tabagisme, la séropositivité au VIH, ou encore le grade tumoral.

a. Stade FIGO (cf. Annexe 1) :

Le stade FIGO est le facteur pronostique indépendant le plus important. En effet, il est corrélé au contrôle pelvien, à la survie et à l'évolution métastatique de la maladie. Il est déterminé cliniquement après la confirmation histologique de cancer du col utérin et ne doit pas être modifié a posteriori.

Perez et al. a montré que la survie à 5 ans diminue avec le stade : elle est de 85% pour les stades IB, et de 0 à 20% pour les stades IVA. Le risque de récurrence pelvienne et le risque métastatique, quant à eux, augmentent avec le stade : 10% de récurrence pelvienne pour les stades

IB jusqu'à plus de 75% pour les stades IVA. Le risque métastatique est respectivement de 16%, 26%, 39%, 75% pour les stades I, II, III, IV (75).

Cependant, en 2001, Trattner et al. en 2001 a montré que dans les stades localement avancés (stade IB et II), le volume tumoral et l'envahissement ganglionnaire ont plus d'incidence pronostique que le stade FIGO (76). En effet, dans son étude, les stades IB2 avaient un volume tumoral plus important et un pronostic plus défavorable que les lésions IIA.

b. Taille et volume tumoral :

Le volume tumoral représente un facteur pronostique indépendant pour les formes localisées uniquement, mais pas pour les stades avancés. Il influence le risque de récurrence pelvienne, le risque de métastase et la survie.

D'un point de vue histologique, il est nécessaire que la tumeur soit constituée de suffisamment de cellules pour être capable de disséminer. La phase de dissémination est donc corrélée à la progression tumorale. C'est la raison pour laquelle la taille tumorale apparaît comme un facteur pronostique important. Elle est évaluée par la mesure du plus grand axe de la lésion à l'examen clinique. Néanmoins, la mesure du volume tumoral à l'IRM est plus précise que l'estimation clinique et apparaît mieux corrélée au risque d'extension paramétriale et lymphatique.

De nombreux auteurs ont décrit un seuil entre 2 et 5 cm, au-delà duquel le pronostic est plus péjoratif (77). En 1999, Kristensen et al. décrit une première limite à 2 cm comme facteur pronostique sur une série de cancers épidermoïdes de stade IB traités chirurgicalement. La combinaison taille tumorale / profondeur d'invasion apparaît comme un facteur pronostique indépendant. Une deuxième borne est décrite à 4 cm environ, ce qui correspond à la limite IB1/IB2. Ces éléments influent largement sur la stratégie thérapeutique de ces cancers de stade

I. Enfin, la notion de volume tumoral inclut l'extension au vagin, au corps utérin, et aux paramètres uni- ou bilatérale pour les stades II, III et IV.

c. Envahissement lymphatique :

La voie de dissémination majoritaire du cancer du col est lymphatique. Le statut ganglionnaire constitue donc un facteur pronostique majeur. Dans l'étude de Gerbaulet et al. portant sur 441 patientes ayant un cancer stade I à II avec 12,6% des patientes N+, la survie à 5 ans passe de 89% en l'absence d'envahissement ganglionnaire à 55% en cas d'atteinte ganglionnaire ($p < 0,0001$) (78). La localisation et le nombre de métastases ganglionnaires influent également sur le pronostic. En effet, Morice et al. a montré sur une série de 429 patientes que la survie à 3 ans était de 94% pour les patientes pN0, 64% pour les patientes pN1 au niveau pelvien et qu'elle diminuait à 35% en cas d'atteinte lombo-aortique (79). Hopkins et al. retrouvait quant à lui une différence significative du taux de survie en cas d'atteinte d'un ou plusieurs ganglions : la survie à 5 ans était de 79% en cas d'envahissement de 3 ganglions ou moins, et de 33% en cas d'envahissement de plus de 3 ganglions sur une série de 345 patientes stade IB avec 17% d'atteinte ganglionnaire (80).

La notion d'envahissement ganglionnaire n'est pas prise en compte dans la classification FIGO. La recherche d'atteinte ganglionnaire pour stadification du cancer est néanmoins primordiale afin d'adapter la prise en charge. Comme pour le cancer du sein, plusieurs études ont montré la faisabilité de l'exérèse du ganglion sentinelle dans le cancer du col (premier ganglion de drainage de la tumeur), qui peut être faite de façon mini-invasive par coelioscopie. Les taux de détection rapportés dans la littérature, sont compris entre 85% et 100% et les taux de faux négatifs proches de 0 (81).

d. Autres facteurs pronostiques :

Les autres facteurs pronostiques retrouvés dans la littérature sont :

- Emboles lymphatiques ou vasculaires
- Age et état général
- Type tumoral : le carcinome épidermoïde a un meilleur pronostic que l'adénocarcinome. Le carcinome à petites cellules, le carcinome à cellules claires et le carcinome à cellules vitreuses sont de plus mauvais pronostic, bien que diagnostiqués précocément.
- Anémie
- Tabac
- Marqueur tumoral : le SCC
- Séropositivité VIH
- Grade tumoral : contrairement à la plupart des cancers, on ne sait pas si le grade joue un rôle dans l'établissement du pronostic du cancer du col de l'utérus chez la femme. Certaines études ont démontré que les grades plus élevés engendrent des pronostics plus sombres. D'autres études n'ont pas établi ce lien.

III. OBJECTIF DE L'ETUDE :

L'objectif de notre étude était de définir au sein des patientes diagnostiquées avec un cancer du col de stade précoce (stade FIGO IIA ou moins), traitées par chirurgie élargie première (hystérectomie ou trachélectomie), des facteurs prédictifs d'atteinte paramétriale.

IV. MATERIEL ET METHODES :

1. Patientes :

Nous avons conduit une étude multicentrique, rétrospective avec des patientes sélectionnées depuis dix centres hospitalo-universitaires français appartenant au Groupe de Recherche FRANCOGYN. Ces dix centres sont l'hôpital Tenon de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, l'hôpital Jean Verdier de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, le Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, le Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis à Rennes, le Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, l'hôpital Nord de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, le Centre Hospitalier Universitaire de Reims – Institut Alix de Champagne, le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours – Hôpital Bretonneau. Nous avons obtenu pour cette étude l'accord du CEROG.

L'ensemble des patientes ayant été traitées par une chirurgie radicale pour un cancer du col utérin de stade IA à IIA de la classification FIGO ont été incluses. Le stade FIGO était déterminé sur l'IRM pelvienne préopératoire. Les patientes de stade IIB ou plus de la classification FIGO, les patientes ayant bénéficié d'un traitement systémique néo-adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie préopératoire) ou celles n'ayant pas été traitées par une chirurgie radicale (hystérectomie totale simple, conisation, trachélectomie simple) ont été exclues.

2. Prise en charge initiale :

Les patientes ont été traitées selon les recommandations en vigueur au moment de leur prise en charge. Le geste chirurgical consistait en une colpo-hystérectomie élargie selon la technique décrite précédemment (type de Querleu et Morrow non précisé). Les patientes en âge

de procréer de stade FIGO inférieur ou égal à IB1 désireuses de conserver leur fertilité pouvait bénéficier d'un traitement conservateur par trachélectomie élargie. Le geste chirurgical s'accompagnait d'une annexectomie bilatérale selon l'âge de la patiente. Les patientes de stade IA2 ou plus bénéficiaient systématiquement d'un curage pelvien. Ce curage était discuté en fonction des caractéristiques histologiques pour les patientes de stade FIGO IA1.

Un traitement adjuvant était systématiquement discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). La décision était prise en fonction des recommandations Françaises (53) et Internationales (ESMO, 83) en vigueur, ainsi qu'en fonction des caractéristiques des patientes traitées. Celui-ci pouvait consister en une surveillance simple, une curiethérapie associée ou non à une radiothérapie, une radio-chimiothérapie concomitante plus ou moins suivie d'une curiethérapie. La radiothérapie pelvienne adjuvante était proposée en cas de maladie à risque modéré de récurrence selon les critères suivants : profondeur d'invasion stromale de un tiers à 50%, présence d'embolies, taille tumorale > 4 cm. Une radiochimiothérapie était indiquée en cas de maladie à haut risque de récurrence, définie par la présence d'un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic tels que : envahissement ganglionnaire, marges anatomopathologiques positives, paramètres envahis (82).

La surveillance après traitement initial consistait en une surveillance clinique tous les trois mois pendant deux ans, puis tous les 6 mois pendant trois ans, puis tous les ans. Des examens d'imagerie étaient pratiqués au cours du suivi chaque fois qu'une suspicion clinique de récurrence le justifiait. Les examens pratiqués dans ce cas consistaient en un TDM ou un TEP-TDM.

3. Recueil des données et analyse statistique :

Les données utilisées ont été collectées sur un classeur Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) et toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les bibliothèques Survival, Hmisc, Rpart, Lexis, rms et Presence-Absence du logiciel R (version 1.1.136, disponible en ligne). Pour l'ensemble des analyses réalisées, il a été considéré qu'une valeur du petit "p" < 0.05 dénotait une différence statistiquement significative.

Les patientes ont été divisées en deux groupes en fonction de l'atteinte ou non des paramètres à l'analyse histologique de la pièce opératoire. Les différences entre les groupes concernant les variables cliniques et anatomopathologiques ont été évaluées par le test de Chi-2 ou le test exact de Fisher (selon l'effectif, variables discontinues) et par le test de Student (variables continues). Nous avons déterminé le seuil idéal de l'âge et de la taille tumorale pour optimiser leur valeur prédictive d'envahissement paramétrial.

Les courbes de survie de Kaplan – Meier ont été générées afin d'évaluer la survie sans récurrence et la survie globale en fonction ou non de l'atteinte paramétriale. Le test du log – rank a été utilisé pour comparer ces différentes courbes. La survie globale a été définie comme le délai entre la date de chirurgie et la date de décès ou date de dernières nouvelles pour les patientes vivantes aux dernières nouvelles (censurées). La survie sans récurrence a été définie comme le délai entre la date de chirurgie et la date de la première rechute, de décès (si la patiente décède sans avoir rechuté), ou de dernières nouvelles (si la patiente est en vie sans rechute documentée).

Des modèles de régression de Cox multivariés ont permis d'ajuster l'association à une atteinte paramétriale sur les facteurs pronostiques statistiquement significatifs en analyse univariée. Le seuil le plus pertinent (i.e. le plus statistiquement significatif) pour les variables continues a été retenu.

V. RESULTATS :

1. Description de la population :

Entre le premier Avril 1996 et le trente Mai 2016, 1446 patientes ont été prises en charge et traitées pour un cancer du col utérin dans neuf centres hospitaliers français participant au groupe de recherche FRANCOGYN. Parmi cette cohorte, nous avons sélectionné 263 patientes correspondant aux critères d'inclusion et d'exclusion décrits auparavant (Figure 15). Sur la cohorte initiale, 664 patientes ont été exclues pour des cancers du col de stade avancé (> stade FIGO IIA), et 162 pour l'absence de données concernant le stade FIGO initial déterminé sur l'IRM pelvienne. Parmi les 620 patientes atteintes d'un cancer du col de stade précoce, 297 ont ensuite été exclues car elles ont reçu un traitement systémique pré-opératoire (curiethérapie s'il y avait des embolies ou une taille tumorale > 2 cm, n = 61, ou radiochimiothérapie avec (n = 191) ou sans curiethérapie (n = 36)). Enfin, 60 patientes ont été exclues car elles ont bénéficié d'une chirurgie non élargie (trachélectomie ou hystérectomie simple, conisation) ne permettant pas l'analyse histopathologique des paramètres. La durée de suivi moyenne pour l'ensemble de la cohorte était de 45.6 mois (IC95 = 17.4 – 64.0).

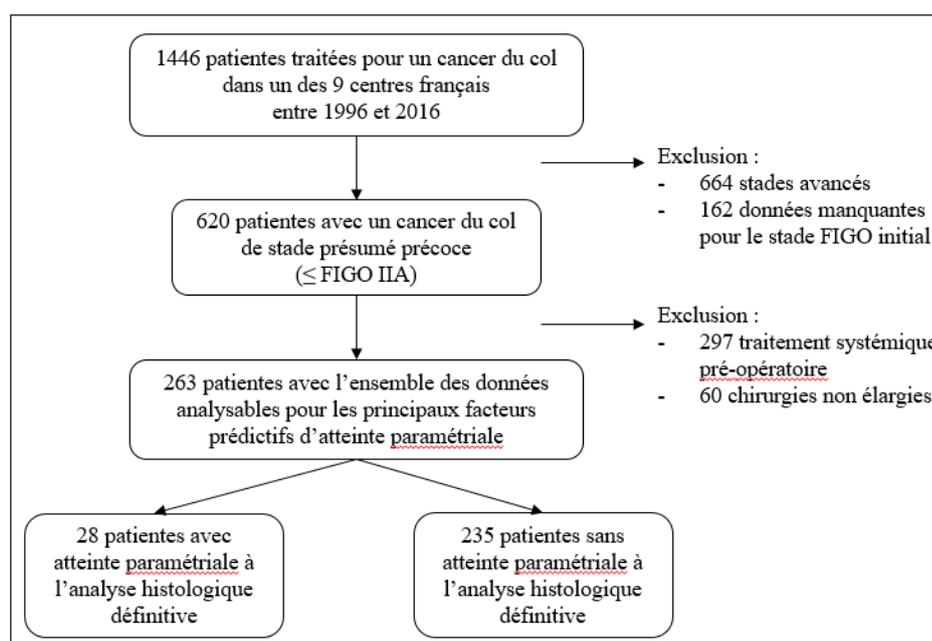


Figure 15 - Flowchart.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 6. Vingt-huit patientes (10.6 %) avaient un envahissement paramétrial et 235 (89.4 %) avaient des paramètres indemnes. L'âge médian des patientes était de 47 ans ($\pm 13,1$) et compris entre 26 et 93 ans. L'indice de masse corporel (IMC) moyen était de 25 kg/m² ($\pm 5,1$) et compris entre 14,6 et 38. Quatre-vingt six patientes (32,7 %) étaient ménopausées au moment du diagnostic de cancer du col utérin, contre 172 patientes non ménopausées (65,4 %). La gestité moyenne était de 2,6 ($\pm 2,0$) par femme et la parité de 2,1 ($\pm 1,7$) enfants par femme. Le stade FIGO était déterminé par les résultats d'imagerie IRM : 30 stades IA (11,4 %), 177 stades IB1 (67,3 %), 7 stades IB2 (2,6 %), et 15 stades IIA (5,7 %). Les différents types histologiques des tumeurs étaient majoritairement des carcinomes épidermoïdes (n= 176, 66,9 %), mais aussi des adénocarcinomes (n= 68, 25,8 %), et d'autres types histologiques plus ou moins associés à du carcinome épidermoïde (carcinome adénosquameux, carcinome mucosécrétant, n= 19).

	Total N = 263	Paramètres envahis (PE) N = 28	Paramètres non envahis (PNE) N = 235	p
Age (Années) (Moyenne)	47.0	58.5 (IC95=46.2 – 72.5)	45.8 (IC95=36.5 – 52.5)	< 0.001
Ménopause				< 0.001
Oui	86 (32.7%)	19 (67.9%)	67 (28.5%)	
Non	172 (65.4%)	9 (32.1%)	163 (69.4%)	
IMC (kg/m²) (moyenne)	25.0	26.2 (IC95=21 – 28.5)	24.8 (IC95=21 – 28.5)	<0.01
Gestité (moyenne)	2.6	3.0	2.5	0.2
Parité (moyenne)	2.1	2.6	2.1	0.2
Type histologique				0.1
<i>Epidermoïde</i>	176 (66.9%)	22 (78.6%)	154 (65.5%)	
<i>Adénocarcinome</i>	68 (25.8%)	3 (10.7%)	65 (27.7%)	
<i>Autres *</i>	19 (7.2%)	3 (10.7%)	16 (6.8%)	
Stade FIGO				0.001
<i>IA</i>	30 (11.4%)	2 (7.1%)	28 (11.9%)	
<i>IB1</i>	177 (67.3%)	16 (57%)	161 (68.5%)	
<i>IB2</i>	7 (2.6%)	3 (10.7%)	4 (1.7%)	
<i>IIA</i>	15 (5.7%)	5 (17.9%)	10 (4.3%)	

Tableau 6 - Caractéristiques pré-opératoires de la population (* = carcinome adénosquameux, à cellules claires, ou mucosécrétant).

Le bilan initial comprenait une IRM pelvienne et pour certaines un TEP-TDM (n = 43, 16.3 %), plus rarement le dosage d'un marqueur tumoral, le SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) (n = 35, 13.3 %). La taille tumorale était évaluée sur l'IRM : 188 patientes (71,4 %) avaient une tumeur inférieure ou égale à 30 millimètres, et 21 supérieure à 30 mm (7,9 %). Une adénomégalie pelvienne a été retrouvée à l'imagerie chez 10 patientes (3,8 %), sans hypermétabolisme ganglionnaire pelvien ou lombo-aortique décrit au TEP-TDM.

Les patientes avec un envahissement paramétrial (groupe PE) et celles qui n'avaient pas d'atteinte paramétriale (groupe PNE) étaient statistiquement différentes pour la plupart des critères étudiés. Les patientes du groupe PE étaient significativement plus âgées que les patientes du groupe PNE (respectivement 58.5 ans vs 45.8 ans, $p < 0.001$), étaient plus souvent ménopausées (67.9 % vs 28.5 %, $p < 0.001$), avaient un IMC plus élevé (26.2 vs 24.8, $p < 0.01$), et un stade FIGO plus élevé (7.1 % vs 11.9 % stade IA, 10.7 % vs 1.7 % stade IB2, 17.9 % vs 4.3 % stade IIA, $p = 0.001$).

Prise en charge chirurgicale :

L'ensemble des patientes a bénéficié d'une chirurgie élargie première, dont 244 par hystérectomie élargie (92.7 %) et 19 par trachélectomie élargie (7.3 %) (Tableau 7). La majorité des patientes a été opérée par coelioscopie (59.7 %) ou laparotomie (19.7 %). Un curage pelvien a été réalisé chez 245 patientes (93.1 %), associé à un curage lombo-aortique chez 19 patientes (7.2 %). Soixante-et-onze patientes ont bénéficié de la technique de ganglion sentinelle pelvien (27 %), suivi d'un curage pelvien dans 87,3 % des cas. Six patientes ont eu un staging ganglionnaire (ganglion sentinelle pelvien et / ou curage pelvien) premier puis la chirurgie élargie dans un second temps. Treize patientes n'ont pas eu de geste ganglionnaire.

	Paramètres envahis (PE) N = 28	Paramètres non envahis (PNE) N = 235	<i>p</i>
Voie d'abord			0.03
<i>Coelioscopie</i>	16 (57.1%)	141 (60%)	
<i>Laparotomie</i>	12 (42.9%)	40 (17%)	
<i>Robot</i>	0	20 (8.5%)	
<i>Voie vaginale</i>	0	16 (6.8%)	
Type de chirurgie première			0.23
<i>Hystérectomie élargie</i>	28 (100%)	216 (91.9%)	
<i>Trachélectomie élargie</i>	0	19 (8.1%)	
Staging ganglionnaire premier pelvien	0	6 (2.6%)	< 0.001
Lymphadenectomie pelvienne et/ ou lombo-aortique	24 (85.7%)	211 (89.8%)	0.5
Nombre de complications per-opératoires	6 (21.4%)	19 (8.1%)	0.03
Nombre de complications post-opératoires (toutes gravités confondues)	6 (21.4%)	41 (17.4%)	0.6
Nombre de complications graves (Clavien-Dindo ≥ 3) (83)	3 (10.7%)	12 (5.1%)	0.2

Tableau 7 - Caractéristiques de la prise en charge chirurgicale des patientes.

Les patientes du groupe PE étaient plus souvent opérées par laparotomie ($p = 0.03$) et avaient moins souvent un staging ganglionnaire premier ($p < 0.001$) que dans le groupe PNE. Les patientes avec un envahissement paramétrial avaient également significativement plus de complications per-opératoires que les patientes sans atteinte paramétriale (respectivement 6 (21.4 %) vs 19 (8.1 %), $p = 0.03$). Le taux de complications post-opératoires était similaire dans les deux groupes (6 (21.4 %) vs 41 (17.4 %), $p = 0.6$), tout comme le taux de complications graves post-opératoires (3 (10.7 %) vs 12 (5.1 %), $p = 0.2$).

Vingt-cinq complications per-opératoires (9.5 %) et 47 complications post-opératoires (17.8 %) ont été observées chez soixante-sept patientes (25.4 %). Ces complications sont détaillées dans le tableau 8. Parmi elles, quinze (5.7 %) étaient considérées comme graves avec un score Clavien-Dindo ≥ 3 (83) : il y avait 13 reprises chirurgicales et 2 ponctions-drainages.

	N	%
Nombre de patientes*	67	25.4
Type de complications*		
Per-opératoire :	25	9.5
Plaie de l'appareil urinaire dont :	10	43.4
- Vessie	7	
- Uretère avec réimplantation urétérale	2	
Laparo-conversion	7	30.4
Hémorragie dont :	4	17.4
- Transfusion	1	
Plaie digestive	3	13.0
Plaie vasculaire	2	8.7
Ventilatoire	1	4.3
Post-opératoire* :	47	17.8
Urinaire, dont :	19	40.4
- Rétention urinaire	6	
- Dysurie	3	
- Incontinence urinaire	2	
- Sténose urétérale	1	
Lymphocèle	8	17.0
Cicatrice (désunion, abcès, hématome)	6	12.7
Collection pelvienne	4	8.5
Neurologique	2	4.2
Sepsis, Péritonite	2	4.2
Hémopéritoine	2	4.2
Thrombose ovarienne	1	2.1
Douleurs importantes inexplicables	1	2.1
Iléus, Occlusion	1	2.1
Lymphoedème	1	2.1
Appendicite	1	2.1
Syndrome de loge	1	2.1
Syndrome confusionnel	1	2.1
Réintervention	13	4.9
Décès	0	

Tableau 8 - Complications per- et post-opératoires (* = Plusieurs complications peuvent survenir chez la même patiente)

Résultats anatomopathologiques :

La taille tumorale moyenne sur la pièce opératoire était de 12,4 mm (\pm 13,7) ; elle était inférieure ou égale à 30 millimètres chez 238 patientes (90.5 %) et supérieure à 30 millimètres chez 25 patientes (9.5 %) (Tableau 9). On observait aucun embole tumoral lymphovasculaire chez 194 patientes (73.7 %) et l'absence d'envahissement vaginal et annexiel chez 233 (88.6 %) et 213 (81.0 %) patientes respectivement, versus 15 atteintes vaginales (5.7 %) et 5 atteintes

annexielles (1.9 %). La majorité d'entre elles (89.7 %) présentaient des berges saines. Un envahissement paramétrial a été retrouvé chez 28 patientes (10.6 %) parmi lesquelles 12 (42.8 %) avaient une taille tumorale supérieure à 30 millimètres, 23 (82.1 %) avaient des embolies lymphatiques ou vasculaires, 13 (46.4 %) avaient des berges tumorales atteintes, et 8 (28.6 %) avaient des métastases ganglionnaires pelviennes et / ou lombo-aortiques.

	Total N = 263	Paramètres envahis (PE) N = 28	Paramètres non envahis (PNE) N = 235	<i>p</i>
Cytologie péritonéale				<i>< 0.001</i>
<i>Négative</i>	232 (88.2%)	18 (64.3%)	214 (91.1%)	
<i>Positive</i>	3 (1.1%)	3 (10.7%)	0	
Taille tumorale				<i>< 0.001</i>
<i>≤ 30 mm</i>	238 (90.5)	16 (57.1%)	222 (94.5%)	
<i>> 30 mm</i>	25 (9.5)	12 (42.8%)	13 (5.5%)	
Berges saines				<i>< 0.001</i>
<i>Oui</i>	236 (89.7)	11 (39.3%)	225 (95.7%)	
<i>Non</i>	19 (7.2)	13 (46.4%)	6 (2.6%)	
Embolies tumorales				<i>< 0.001</i>
<i>Présents</i>	68 (25.8)	23 (82.1%)	45 (19.1%)	
<i>Absents</i>	194 (73.7)	4 (14.3%)	190 (80.9%)	
Envahissement ganglionnaire				<i>< 0.001</i>
<i>Oui</i>	26 (9.9)	8 (28.6%)	18 (7.7%)	
<i>Non</i>	235 (89.3)	18 (64.3%)	217 (92.3%)	

Tableau 9 - Résultats anatomopathologiques définitifs

Les principales données de l'analyse histologique définitive étaient statistiquement différentes entre les deux groupes. Les patientes du groupe PE avaient des tumeurs de taille plus importante (42.8 % de tumeurs > 30 millimètres vs 5.5 % dans le groupe PNE, $p < 0.001$), avaient plus souvent une atteinte ganglionnaire (28.6 % vs 7.7 %, $p < 0.001$), et avaient plus souvent un envahissement de l'espace lymphovasculaire (82.1 % vs 19.1 %, $p < 0.001$). Les berges étaient plus souvent atteintes dans le groupe PE que dans le groupe PNE (46.4 % vs 2.6 %, $p < 0.001$) et la cytologie péritonéale était positive uniquement dans trois cas de paramètres envahis ($p < 0.001$).

2. Survie sans récurrence et survie globale :

Toutes les récurrences chez les patientes du groupe PE ont été diagnostiquées dans les trois ans (n = 6 patientes) alors que seulement 17 / 24 (70.8 %) des récurrences dans le groupe PNE se sont produites dans les trois ans.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ni pour la survie sans récurrence ($p = 0.15$) (Figure 16), ni pour la survie globale ($p = 0.08$) (Figure 17).

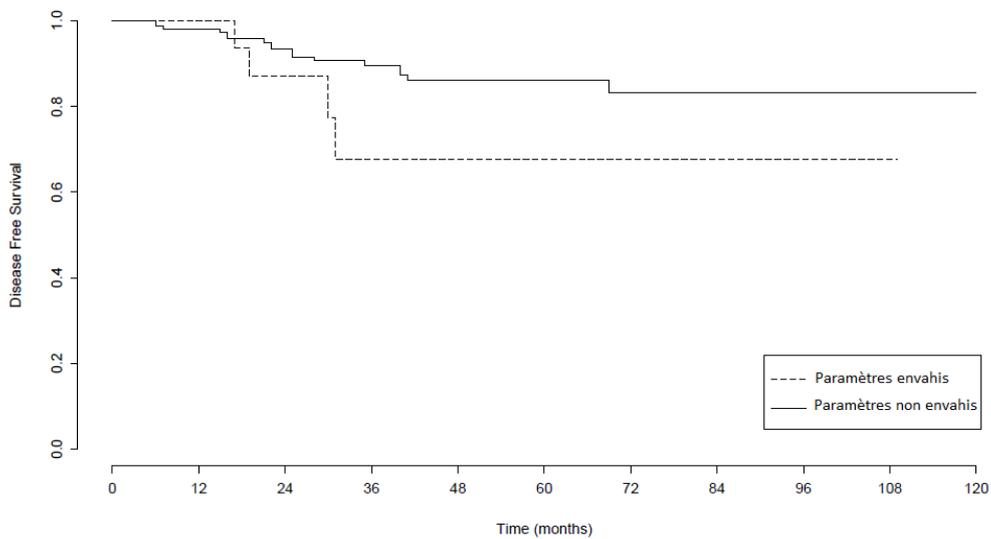


Figure 16 - Survie sans récurrence

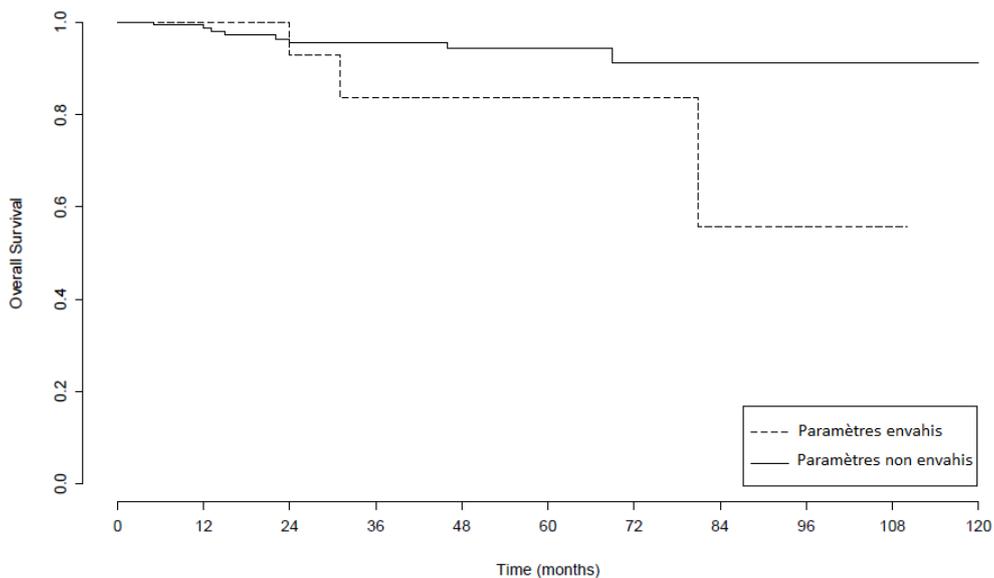


Figure 17 - Survie globale

Au cours de la surveillance, respectivement 5 (13.5 %) et 11 (4.5 %) patientes sont décédées dans les groupes PE et PNE. La survie globale moyenne était respectivement de 41.4 mois (IC95 = 18 – 67) et de 45.6 mois (IC95 = 17 – 62) chez les patientes avec ou sans envahissement paramétrial.

3. Facteurs prédictifs d'atteinte paramétriale :

La modélisation statistique nous a permis de définir un âge au moment du diagnostic de 65 ans et une taille tumorale de 30 mm comme seuils les plus pertinents pour prédire un envahissement paramétrial.

Trois facteurs clinico-pathologiques sont restés significativement associés à un envahissement paramétrial en analyse multivariée : un âge > 65 ans, une taille tumorale > 30 millimètres et l'existence d'emboles lymphatiques ou vasculaires (Tableau 10).

Variable	Atteinte paramétriale		
	OR	IC(95%)	<i>p</i>
Age au diagnostic	4.5	1.3 – 16.0	0.019
Menopause	3.5	0.9 – 13.8	0.07
BMI > 30	2.1	0.5 – 9.6	0.31
Stade FIGO	1.9	0.4 – 9.4	0.44
Type Histologique	0.7	0.3 – 1.8	0.43
Taille tumorale	10.1	3.4 – 30.2	< 0.001
Emboles	13.6	3.8 – 47.9	< 0.0001
Atteinte ganglionnaire	1.5	0.4 – 5.4	0.73

Tableau 10 - Analyse multivariée des principaux facteurs clinico-pathologiques associés à une atteinte paramétriale sur l'analyse histologique définitive

Des analyses en sous-groupes ont été menées pour déterminer un groupe de patientes à faible risque d'envahissement paramétrial (Figure 18). Parmi les 235 patientes sans atteinte ganglionnaire pelvienne, un envahissement paramétrial n'était observé que dans 7.6 % des cas, alors qu'il était de 30.8 % en cas de métastase ganglionnaire pelvienne. Si les patientes sans atteinte ganglionnaire sont ensuite stratifiées avec celles ayant une tumeur ≤ 30 millimètres et l'absence d'emboles lymphovasculaires, alors le risque d'envahissement paramétrial n'est que de 0.6 % (1/173 patientes). Parmi ces 173 patientes, 14 (7.7 %) récidives ont été rapportées.

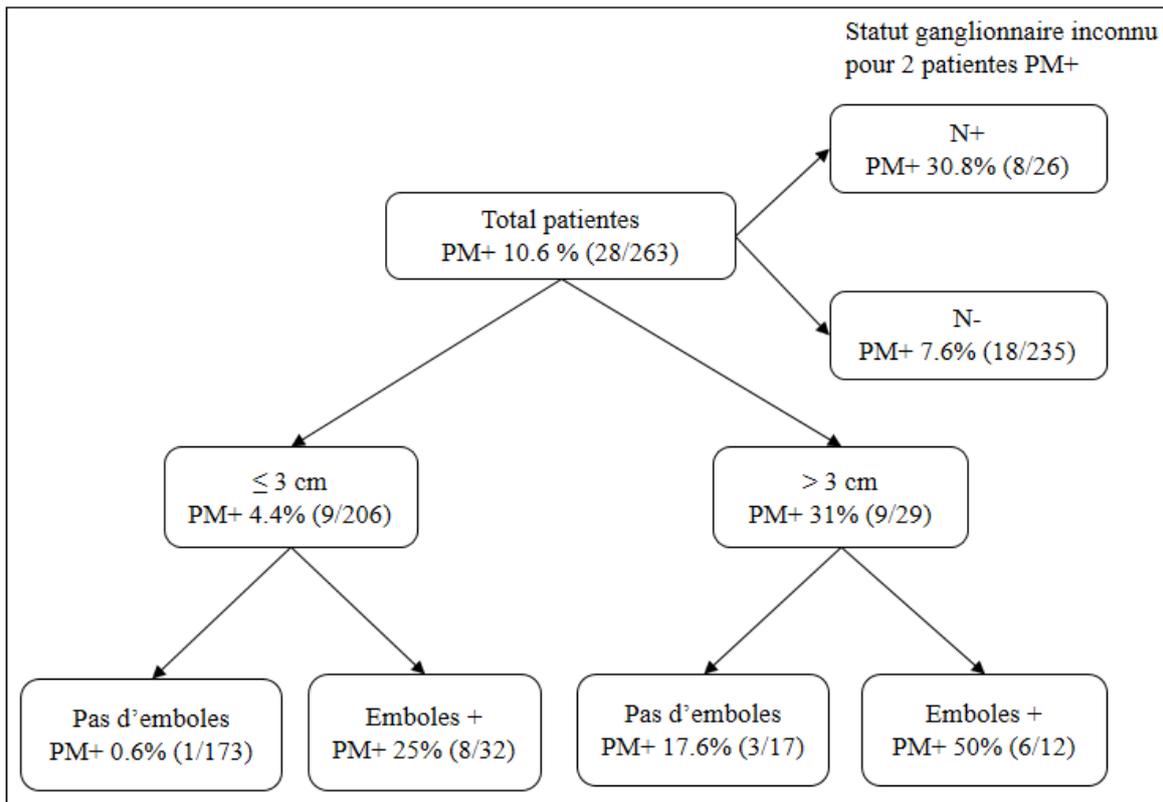


Figure 18 - Arbre décisionnel. (PM : paramètres ; N : statut ganglionnaire)

Nous avons donc réalisé des analyses en sous-groupes de patientes, par la taille tumorale et la présence ou l'absence d'emboles lymphovasculaires, qui n'ont pas montré de différence significative ni sur la survie sans récurrence ($p = 0.12$) ni sur la survie globale ($p = 0.417$) (Figures 19, 20).

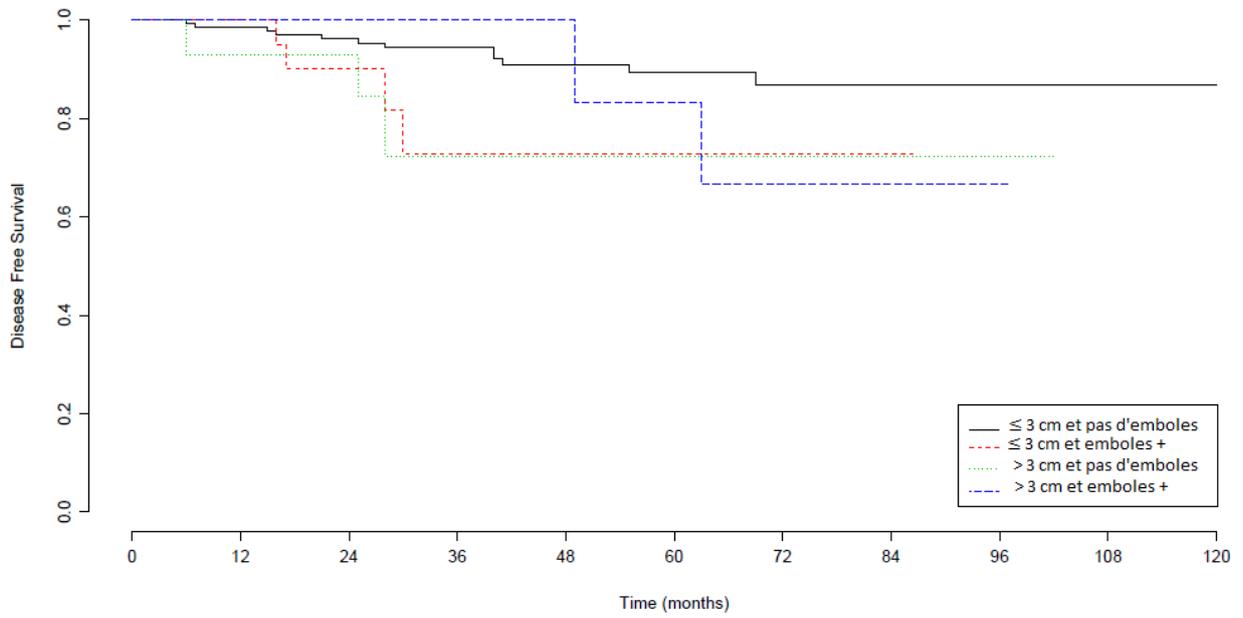


Figure 19 - Survie sans récurrence, analyse en sous-groupes.

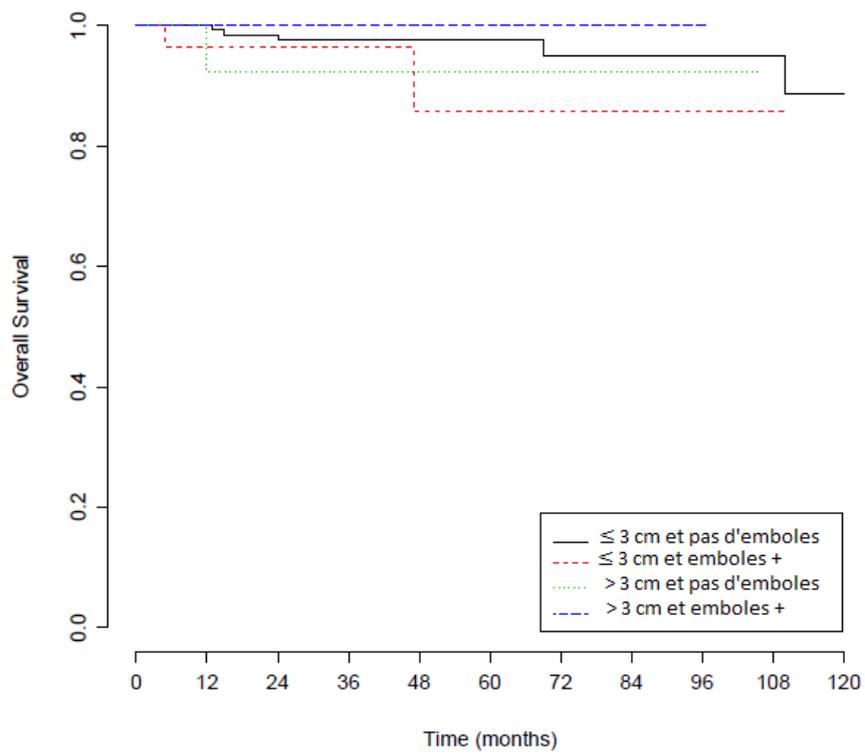


Figure 20 - Survie globale, analyse en sous-groupes.

VI. DISCUSSION :

Nous avons mené une importante étude rétrospective multicentrique Française de patientes traitées chirurgicalement pour un cancer du col utérin de stade IIA ou moins. Parmi les patientes incluses, 10.6 % présentaient un envahissement d'un ou des deux paramètres à l'analyse histologique définitive.

Les patientes pour lesquelles un envahissement paramétrial était retrouvé étaient significativement plus âgées ($p < 0.001$), avaient un IMC plus important ($p < 0.01$) et avaient un stade significativement plus élevé ($p < 0.001$). A l'analyse histologique, les patientes avec une atteinte paramétriale avaient une cytologie péritonéale plus souvent positive, une taille tumorale plus importante, des berges plus souvent atteintes, un envahissement lymphovasculaire plus fréquent et une atteinte ganglionnaire pelvienne également ($p < 0.001$). Les patientes avec atteinte paramétriale avaient un taux de complications per opératoire significativement plus important que celles sans atteinte paramétriale. En analyse multivariée, les seuls facteurs pré-opératoires prédictifs d'un envahissement paramétrial étaient un âge > 65 ans, une taille tumorale à l'IRM supérieure à 30 millimètres et la présence d'embolies lymphovasculaires.

La force de notre étude réside dans sa nature multicentrique et dans la taille de notre cohorte qui pourrait difficilement être atteinte dans un essai prospectif randomisé, d'autant plus que l'invasion paramétriale reste un évènement rare dans les cancers du col utérin de stade précoce. De plus, nos résultats sont parfaitement adaptés avec ceux rapportés dans la littérature.

L'ensemble des études menées n'a actuellement pas permis d'aboutir à un consensus sur les critères nécessaires permettant de définir un sous-groupe de patientes à faible risque d'atteinte paramétriale dans les cancers du col de stade précoce. L'accumulation de preuves est nécessaire voire obligatoire afin d'épargner de précieuses ressources, et afin de trouver le design

de l'essai randomisé le plus approprié. Les premières équipes à avoir recherché des facteurs prédictifs d'envahissement paramétrial datent du début des années quatre-vingt-dix. En 1995, dans une série de Kinney et al. de 387 patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade précoce, aucune parmi celles avec un volume tumoral inférieur ou égal à 2 cm de diamètre et ne présentant pas d'emboles lymphatiques ou vasculaires n'avaient de maladie paramétriale (84). La même année, Landoni et al. montraient qu'une atteinte paramétriale était significativement liée à la profondeur maximale d'invasion stromale, à l'existence d'emboles lymphatiques ou vasculaires, de métastases ganglionnaires pelviennes, et à la taille tumorale ($p < 0,01$) (85). De la même manière, Kristensen et al. dans une étude rétrospective sur 125 patientes de stade IB a déterminé comme facteurs prédictifs d'envahissement paramétrial la taille tumorale à l'examen clinique, la profondeur d'invasion, et le grade tumoral (77). Ces différents éléments sont repris par de nombreuses équipes, telles que Winter et al., Puente et al., Silva-Filho et al., Steed et al., Frumovitz et al. (17,86–89), et Covens et al. qui ont identifié en 2002 un groupe de patientes à faible risque : les femmes qui avaient une taille tumorale ≤ 2 cm, une absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne, et une profondeur d'invasion stromale < 10 mm avaient une incidence de métastase paramétriale évaluée à 0,6% (90). La survie sans récurrence à 5 ans dans ce groupe à faible risque était estimée à 96%. Wright et al. a complété ces données en 2007 sur une série de 594 patientes traitées par hystérectomie radicale. Les femmes présentant une tumeur < 2 cm de diamètre, des ganglions pelviens sains, et l'absence d'emboles lymphatiques ou vasculaires avaient un risque d'envahissement paramétrial de 0,4% et un taux de récurrence de 0,7% (91). Enfin, la revue de la littérature de Stegeman et al. portant sur 696 patientes a permis de confirmer les facteurs prédictifs déjà décrits : une taille tumorale inférieure à deux centimètres, une profondeur d'invasion inférieure à dix millimètres, l'absence d'envahissement ganglionnaire au niveau pelvien, et l'absence d'embole lymphatique ou vasculaire confèrent un risque d'envahissement paramétrial de 0,6% (16). Parmi les autres facteurs prédictifs décrits dans la littérature, on retrouve également l'âge élevé, un marqueur

tumoral, le *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) (92,93) et le type histologique tumoral (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome adénoquameux), décrit comme facteur prédictif pour certains auteurs (91,94–96), et pas pour d'autres (86,97). Concernant l'âge, Gerner et al. trouvaient une différence significative entre les deux groupes atteinte paramétriale ou non en analyse univariée (respectivement 48 ans vs 44 ans, $p = 0,05$) mais cette différence ne ressortait pas en analyse multivariée (98) ; tandis que Kodama et al. et Covens et al. retrouvaient une incidence plus élevée d'invasion de l'espace lymphatique capillaire et d'envahissement paramétrial chez les femmes âgées, même si leur tumeur mesurait deux à trois centimètres ou moins (18,90,99), soulignant bien l'importance du critère âge dans l'identification d'un groupe à faible risque d'atteinte paramétriale.

L'envahissement paramétrial reste un évènement rare dans les cancers du col utérin de stade précoce et la chirurgie radicale est responsable d'une morbidité sexuelle, urinaire et anorectale importante (7–11). Afin de réduire l'incidence des complications post-opératoires liées à la paramérectomie, plusieurs alternatives ont été envisagées. D'une part, certains auteurs ont développé la technique du « nerve-sparing », comme Fujii en 2007 sur l'hystérectomie radicale d'Okabayashi (13,14), ou Possover en 2005 qui a développé la technique de neuro-navigation coelioscopique (15). Ces techniques demeurent néanmoins expérimentales et leur utilité n'est toujours pas démontrée. D'autre part, les progrès de la chirurgie vers le mini-invasif avec notamment la lymphadénectomie par laparoscopie ou la technique de ganglion sentinelle peuvent diminuer encore la morbidité associée à la prise en charge chirurgicale de ces patientes à faible risque. Enfin, comme décrit ci-dessus, la majorité des équipes a recherché des facteurs prédictifs de non envahissement paramétrial dans les cancers du col de stade précoce afin de définir une population à bas risque chez laquelle nous pourrions surseoir à ce geste chirurgical. En effet, surseoir à l'exérèse des paramètres et préférer une hystérectomie totale simple dans les cancers du col de stade précoce ne diminue pas l'efficacité carcinologique du traitement

chirurgical, comme l'a démontré Landoni en 2001 et 2012 : il n'y avait pas de différence significative en terme de récurrence et de survie globale entre une hystérectomie extrafasciale simple et une hystérectomie radicale chez des patientes atteintes d'un cancer du col de stade FIGO IB1 à IIA, et la morbidité était proportionnelle au degré de radicalité (12,100). Ces deux études sont néanmoins critiquables : celle de 2001 incluait des patientes de stade IB à IIA quelle que soit la taille tumorale, et 80 % des patientes ayant une tumeur > 4 cm avaient un traitement adjuvant. Les critères d'inclusion ne correspondaient donc pas à notre population. Tandis que, son article écrit en 2012 est publié 24 ans après le recueil de données avec des stratégies de prise en charge qui ont évoluées, et cet essai a été fermé prématurément pour une raison peu clarifiée. Landoni et al. retrouvait dans cette série 7 récurrences dans le groupe hystérectomie de classe I et zéro dans le groupe hystérectomie de classe III, résultat non significatif peut être du fait d'un faible effectif.

Afin de mieux comprendre le mode de dissémination des cellules tumorales vers les tissus mous paracervicaux de proximité (les paramètres), plusieurs auteurs se sont attachés à les décrire à partir de sections géantes dans les années 1980-2000 (3-7). Girardi et al. et Burghardt et al. ont montré que la dissémination tumorale se faisait à la fois vers le paramètre médian et le paramètre latéral, et que le schéma de propagation était imprévisible. Benedetti-Panici et al. ont quant à eux identifié des ganglions lymphatiques paramétriaux chez 93% des 69 patientes de leur série, traitées par hystérectomie radicale pour un stade FIGO \leq IIA. Le mode de dissémination aux paramètres se faisait dans 37% des cas par extension directe, dans 59% des cas par métastase ganglionnaire, et dans 52% des cas par embolies lymphatiques ou vasculaires. Wright et al. ont quant à eux décrit 51.6 % d'extension directe, 40.6 % de métastase ganglionnaire et 26.6 % d'envahissement lymphovasculaire (91). Enfin, ces auteurs ont observé que les patientes avec une atteinte ganglionnaire pelvienne avaient un envahissement paramétrial associé, alors que deux patientes avec une atteinte paramétriale étaient N-. Plus

tard, d'autres études ont montré que des patientes ayant un envahissement paramétrial étaient plus susceptibles d'avoir des métastases ganglionnaires pelviennes (90,101). Les cancers du col utérin ont donc une dissémination majoritairement lymphatique avec un site préférentiel de dissémination dans le paramètre. Il est important d'identifier les patientes à haut risque d'envahissement paramétrial, afin de leur proposer une chirurgie radicale, des patientes à faible risque chez qui on pourrait éviter une paramérectomie tout en gardant une sécurité carcinologique.

Nous avons identifié dans notre série 10,6 % d'envahissement paramétrial. Ces résultats sont en accord avec la littérature où l'on retrouve 0 à 15 % d'envahissement paramétrial dans les cancers du col de stade précoce (\leq stade FIGO IIA) (6,7,16–19,77,84–99,101–112). Dans ces différentes études, l'envahissement paramétrial était de mauvais pronostic avec un risque augmenté de récurrence. Ces éléments diffèrent des résultats de notre série où il n'y a pas de différence significative en termes de survie sans récurrence et de survie globale. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. Notre échantillon de patientes s'étalant sur 20 ans, il y a nécessairement eu des modifications de pratiques dans ce laps de temps et notamment des techniques de réanimation, des protocoles de thérapies adjuvantes, et des modalités de surveillance avec l'amélioration de l'imagerie. Il est également possible que cette différence soit due à notre effectif de petite taille et au mode de recueil de données rétrospectif qui engendre un certain nombre de données manquantes.

Nos résultats sont en accord avec l'ensemble des données retrouvées dans la littérature. Les patientes de 65 ans ou moins, avec des tumeurs inférieures ou égales à trois centimètres, et sans embolies vasculaires ou lymphatiques à l'analyse anatomopathologique présentaient un risque d'atteinte paramétriale de 0,6 %. La taille tumorale était déterminée par IRM, que l'on sait plus précise que l'évaluation par TDM ou examen clinique (113). Le seuil retrouvé dans la littérature est de deux centimètres, tandis que dans notre série le seuil le plus discriminant était

fixé à trois centimètres. Il n'y avait pas de différence significative entre nos deux groupes en ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire pelvienne possiblement en raison du faible effectif de notre série et du mode de recueil rétrospectif. Nous avons construit un algorithme qui intègre les facteurs cliniquement identifiables afin de sélectionner un sous-groupe de patientes à faible risque d'atteinte paramétriale. Ces patientes doivent pouvoir être identifiées à partir de données recueillies après conisation ou biopsie cervicale. C'est pourquoi cet algorithme ne fait pas figurer le statut ganglionnaire pelvien qui serait inconnu au moment de la chirurgie conservatrice avec lymphadénectomie pelvienne. Les femmes ayant une atteinte ganglionnaire pelvienne pourraient alors bénéficier d'un traitement systémique post-opératoire permettant la stérilisation du tissu paramétrial laissé en place. Parmi les 263 patientes de notre série, 173 femmes (65.7 %) correspondent aux trois critères de notre étude et 0.6 % avaient une atteinte des paramètres à l'analyse histologique définitive.

Nos résultats combinés à ceux retrouvés dans la littérature sont en accord avec l'hypothèse qu'il existe un sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade précoce, et que ces patientes pourraient être candidates à une chirurgie moins radicale et donc moins morbide. En effet, la maladie métastatique paramétriale se développe aléatoirement dans les paramètres latéral et médian (3,7,85). Une hystérectomie radicale modifiée de type II de la classification de Piver, avec exérèse de la moitié médiale du paramètre, a été proposée à des patientes atteintes d'un cancer du col de stade IA2 ou IB de petite taille (12,114). Bien qu'elles soient associées à une morbidité plus faible, l'incidence des complications à long terme demeurait inchangée par rapport à une hystérectomie radicale de type Piver III (12). Grâce à ces nombreuses données sur le sujet, nous devrions désormais envisager de diminuer le pourcentage de patientes traitées par chirurgie radicale dans ce sous-groupe à faible risque d'atteinte paramétriale.

Plusieurs études sont actuellement en cours afin de comparer la chirurgie élargie à une hystérectomie simple (115,116). Dans la série de Bouchard-Fortier et al. portant sur 51 patientes traitées par hystérectomie simple ou conisation pour des cancers du col utérin de stade précoce à faible risque, aucune récurrence n'a été observée durant les 21 mois de suivi moyen (116). Afin de confirmer ces données, de nombreux centres français participent actuellement à l'essai SHAPE débuté en 2013, étude randomisée multicentrique de phase III comparant l'hystérectomie élargie à l'hystérectomie simple dans les cancers du col débutant à bas risque (avec comme critères d'inclusion : carcinome épidermoïde ou adénosquameux ou adénocarcinome, stade FIGO IA2 ou IB1, taille tumorale IRM < 20 mm, invasion stromale IRM < 50 % et < 10 mm, absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne) (117). Les résultats de cette étude ne sont pas attendus avant 2020. Deux autres essais évaluant la chirurgie moins radicale dans les cancers du col précoces sont également en cours (118,119).

Un autre outil d'aide au diagnostic de ce sous-groupe de patientes à faible risque serait la constitution de nomogrammes prédictifs d'envahissement paramétrial dans les cancers de stade précoce. Les nomogrammes sont des outils utiles récemment développés pour évaluer à l'échelle individuelle le risque d'un facteur précis, dans d'autres cancers d'origine gynécologique (120,121). Ceci n'était pas réalisable dans notre série où nous ne retrouvons que trois facteurs prédictifs indépendants d'atteinte paramétriale en analyse multivariée, ce qui est insuffisant pour la construction d'un nomogramme. Kong et al. a publié en 2016 un premier nomogramme prédictif d'infiltration paramétriale microscopique chez des patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade FIGO IB traitées par hystérectomie radicale (122). Les facteurs identifiés grâce à l'analyse multivariée étaient : le volume tumoral et la rupture de l'anneau stromal cervical sur l'IRM, le taux de marqueur tumoral SCC, et le statut ménopausé ou non. Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective de faible effectif, développée sur une population avec un taux élevé d'envahissement paramétrial (21,5 %) par rapport à ceux

retrouvés dans la littérature, et ce d'autant plus que les patientes étaient toutes de stade IB a priori. Les critères retenus dans ce modèle sont pertinents mais peuvent s'avérer difficiles à utiliser dans la pratique quotidienne (le marqueur SCC n'est pas réalisé systématiquement dans le bilan initial car son taux varie selon le type histologique tumoral et une IRM pelvienne n'est pas accessible dans les zones à faibles ressources). Enfin, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'obtenir une validation externe de ce nomogramme avant son utilisation.

Enfin, le dernier élément en faveur de notre hypothèse qu'il existe un sous-groupe de patientes à faible risque d'envahissement paramétrial pouvant bénéficier d'une chirurgie moins radicale, est le ganglion sentinelle pelvien. Comme indiqué plus haut, Benedetti-Panici et al. ont identifié des ganglions lymphatiques paramétriaux chez 93% des patientes de stade FIGO \leq IIA de leur série (7). De nombreux auteurs ont donc conclu que le paramètre est le premier site métastatique des cancers du col utérin. La technique du ganglion sentinelle a été développée avec succès dans de nombreux autres cancers gynécologiques, et son application dans les cancers du col utérin de stade précoce pourrait remettre en cause cette théorie. En effet, Salvo et al. retrouvaient que seulement 4 % des ganglions sentinelles sont localisés dans les paramètres (123). Ces résultats sont confirmés par d'autres auteurs, et notamment Wuntakal et al. qui décrivent que la plupart des ganglions sentinelles prélevés sont de localisation iliaque et / ou obturatrice (124) De plus, la moitié des récurrences chez les patientes atteintes d'un cancer du col de stade précoce traitées par chirurgie radicale sont éloignées (125–127). Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire pelvienne n'était pas significativement associée à un envahissement paramétrial dans l'analyse multivariée, ce qui va dans le sens de cette description des localisations des ganglions sentinelles. Les patientes à faible risque n'ont donc aucun bénéfice à être traitées par chirurgie radicale. Nous pouvons également penser que la généralisation du ganglion sentinelle pelvien pourrait diminuer la morbidité de la chirurgie radicale liée à la lymphadénectomie pelvienne et / ou para-aortique.

VII. CONCLUSION :

Nous rapportons ici les résultats d'une importante série rétrospective multicentrique française. Nous avons pu identifier un sous-groupe de patientes à très faible risque d'atteinte paramétriale parmi les patientes traitées pour un cancer du col de stade IIA ou moins par une chirurgie élargie. Ces résultats viennent appuyer les données de la littérature qui indiquent qu'il existe probablement un sous-groupe de patientes ne bénéficiant pas d'une chirurgie élargie aux stades précoces de cancer du col. La question de savoir si l'on peut surseoir à l'exérèse des paramètres chez ces patientes à faible risque nécessite des données prospectives de niveau de preuve supérieur. Les approches chirurgicales moins radicales sont devenues courantes pour certaines tumeurs solides, il est temps de réévaluer la nécessité d'une résection radicale des tumeurs cervicales précoces. Les résultats de plusieurs essais internationaux en cours devraient permettre dans les années à venir une modification de la prise en charge chirurgicale de certains cancers du col précoces.

VIII. BIBLIOGRAPHIE :

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 (IARC) : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. 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.
3. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol*. août 1989;34(2):206-11.
4. Burghardt E, Pickel H. Local spread and lymph node involvement in cervical cancer. *Obstet Gynecol*. août 1978;52(2):138-45.
5. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. avr 1987;156(4):988-96.
6. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. *Baillières Clin Obstet Gynaecol*. déc 1988;2(4):879-88.
7. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cuttillo G, Rabitti C, Congiu M, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer*. 15 mai 2000;88(10):2267-74.
8. Ercoli A, Delmas V, Gadonneix P, Fanfani F, Villet R, Paparella P, et al. Classical and nerve-sparing radical hysterectomy: an evaluation of the risk of injury to the autonomous pelvic nerves. *Surg Radiol Anat SRA*. août 2003;25(3-4):200-6.
9. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Hanprasertpong J, Kasemsarn P, Soonthornthum T, Leelahakorn S, et al. Sexual dysfunction in Thai women with early-stage cervical cancer after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2007;17(5):1104-12.
10. Donovan KA, Taliaferro LA, Alvarez EM, Jacobsen PB, Roetzheim RG, Wenham RM. Sexual health in women treated for cervical cancer: characteristics and correlates. *Gynecol Oncol*. févr 2007;104(2):428-34.
11. Carter J, Sonoda Y, Baser RE, Raviv L, Chi DS, Barakat RR, et al. A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual, and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. nov 2010;119(2):358-65.
12. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*. janv 2001;80(1):3-12.
13. Fujii S, Takakura K, Matsumura N, Higuchi T, Yura S, Mandai M, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. oct 2007;107(1):4-13.
14. Fujii S. Original film of the Okabayashi's radical hysterectomy by Okabayashi himself in 1932, and two films of the precise anatomy necessary for nerve-sparing Okabayashi's radical

- hysterectomy clarified by Shingo Fujii. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* avr 2008;18(2):383-5.
15. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg.* déc 2005;201(6):913-7.
 16. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJW, den Bakker MA, Burger CW, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol.* mai 2007;105(2):475-80.
 17. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.* juill 2009;114(1):93-9.
 18. Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Seki N, Hongo A, Hiramatsu Y. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. *Gynecol Oncol.* sept 2011;122(3):491-4.
 19. Urrutia C, Santos C, Zevallos A, López A, Montoya A, Sánchez M, et al. [Parametrial involvement in cervical cancer IB1 patients treated with radical hysterectomy in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* sept 2014;31(3):431-6.
 20. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.
 21. Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. [Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* févr 2002;30(2):139-46.
 22. Kjaer SK. Risk factors for cervical neoplasia in Denmark. *APMIS Suppl.* 1998;80:1-41.
 23. HCSP. Vaccination contre les infections à papillomavirus humains. Données actualisées [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 juill [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
 24. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana-Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. Institut de Veille Sanitaire. 2013 [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-1989-2007>
 25. Monsonego J. Infections à papillomavirus: État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer Science & Business Media; 2007. 264 p.
 26. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* oct 2005;15(5):727-46.
 27. Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care.* déc 2006;12(17 Suppl):S462-472.
 28. Boulanger J-C, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot J-P, Gondry J. [Epidemiology of HPV infection]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2004;32(3):218-23.

29. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 juin 2004;324(1):17-27.
30. de Villiers E-M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. oct 2013;445(1-2):2-10.
31. IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 10 - Cervix Cancer Screening [Internet]. IARC. 2005 [cité 19 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/>
32. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 31 août 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
33. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. nov 2010;11(11):1048-56.
34. Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap P-S, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. avr 2015;137(1):47-54.
35. Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Charlot J-F, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 15 janv 2008;122(2):428-32.
36. Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 15 janv 2008;122(2):424-7.
37. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 12 févr 1998;338(7):423-8.
38. Dalstein V, Riethmuller D, Prétet J-L, Le Bail Carval K, Sautière J-L, Carbillet J-P, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer*. 1 sept 2003;106(3):396-403.
39. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. avr 1993;12(2):186-92.
40. Conférence de Consensus sur le Dépistage du Cancer du Col Utérin (1990 L, Renaud R, Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française, éditeurs. Conférence de Consensus sur le Dépistage du Cancer du Col Utérin: XXXIIIe congrès de la Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française, Lille, 5-6-7-8 septembre 1990. Paris u.a.: Masson; 1990.
41. Anaes. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002 [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf
42. Anaes. Evaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/HPV_synth.pdf
43. InCa - Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale - décembre 2016 [Internet]. [cité 25 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.e->

cancer.fr/content/download/178357/2343480/file/Conduite_a_tenir_devant_une_femme_ayant_u
ne_cytologie_cervico_uterine_anormale_Reco_mel_20170123.pdf

44. Bourdillon F, Ifrah N. Editorial. Dépistage du cancer du col de l'utérus : des évaluations pour mieux l'organiser. BEH n°2-3, 2017 [Internet]. [cité 25 avr 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/pdf/2017_2-3_0.pdf
45. Avis du Comité Technique et du HCSP relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Séance du 9 mars 2007 [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20140710_vachpvdonneesactualisees.pdf
46. HCSP. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à HPV des jeunes filles. 28 septembre 2012 [Internet]. [cité 25 août 2016]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspra20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf
47. Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants - Chapitre 3 : introduction au cancer invasif du col de l'utérus [Internet]. IARC. 2004 [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=2&chap=3>
48. Classification OMS histologique des tumeurs du col utérin [Internet]. IARC. [cité 12 avr 2016]. Disponible sur: <http://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php?lang=2>
49. Kamina. Anatomie clinique 3e édition. Tome 4 : organes urinaires et génitaux - pelvis - coupes du tronc. In: Maloine, éditeur. 2016. p. 160.
50. Höckel M, Horn L-C, Fritsch H. Association between the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis and local tumour spread in stage IB-IIB cervical carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* oct 2005;6(10):751-6.
51. Touboul C, Fauconnier A, Zareski E, Bouhanna P, Darai E. The lateral infraureteral parametrium: myth or reality? *Am J Obstet Gynecol.* sept 2008;199(3):242.e1-6.
52. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, Köhler C, Raspagliesi F, Querleu D, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection. *Gynecol Oncol.* août 2011;122(2):264-8.
53. HAS - Cancer invasif du col utérin. Janvier 2010 [Internet]. [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf
54. Meigs J. Carcinoma of the cervix - the Wertheim operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1944;78:195-8.
55. Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma uterin (based on 500 operative cases). *Am J Obstet Dis Women Child.* 1912;66:169-232.
56. Okabayashi H. Radical abdominal hysterectomy for cancer of the cervix uterin. *Surg Gynecol Obstet.* 1921;33:335-41.
57. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* août 1974;44(2):265-72.

58. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* mars 2008;9(3):297-303.
59. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* nov 2009;115(2):314-315; author reply 315-316.
60. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Pham CT, Zafrani Y, Du villard P, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15):2558-61.
61. Chauvergne J, Lhommé C, Rohart J, Héron JF, Ayme Y, Goupil A, et al. [Neoadjuvant chemotherapy of stage IIb or III cancers of the uterine cervix. Long-term results of a multicenter randomized trial of 151 patients]. *Bull Cancer (Paris).* déc 1993;80(12):1069-79.
62. Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir GW, Trudeau M, Clark BG, et al. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 1993;27(4):871-8.
63. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar T, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* févr 1995;13(2):444-51.
64. Thomas G, Dembo A, Fyles A, Gadalla T, Beale F, Bean H, et al. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* sept 1990;38(3):446-51.
65. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* mars 1979;5(3):317-22.
66. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 15 avr 1999;340(15):1154-61.
67. 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.* 15 avr 1999;340(15):1137-43.
68. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1999;17(5):1339-48.
69. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 15 avr 1999;340(15):1144-53.
70. 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.* avr 2000;18(8):1606-13.

71. 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.
72. Haie-Meder C, Fervers B, Chauvergne J, Fondrinier E, Lhommé C, Guastalla JP, et al. [Standards, options and recommendations: concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: a critical analysis of the literature and update of SOR]. *Bull Cancer (Paris).* oct 1999;86(10):829-41.
73. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2005;16(7):1100-8.
74. Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, Haie-Meder C, Bataillard A, Lhommé C, et al. [Standards, options and recommendations for the management of patients with invasive cancer of the cervix uterus (non-metastatic stage), abridged version]. *Gynecol Obstet Fertil.* août 2002;30(7-8):631-48.
75. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer.* 1 juin 1992;69(11):2796-806.
76. Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iiB cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol.* juill 2001;82(1):11-6.
77. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* août 1999;74(2):245-51.
78. Gerbault AL, Kunkler IH, Kerr GR, Haie C, Michel G, Prade M, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix--the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* févr 1992;23(2):66-73.
79. Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* avr 1999;73(1):106-10.
80. Hopkins MP, Morley GW. Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol.* juin 1991;164(6 Pt 1):1520-1527; discussion 1527-1529.
81. Lelièvre L, Camatte S, Le Frère-Belda M-A, Kerrou K, Froissart M, Taurelle R, et al. [Sentinel lymph node biopsy in cervical and endometrial cancers: a feasibility study]. *Bull Cancer (Paris).* avr 2004;91(4):379-84.
82. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2012;23 Suppl 7:vii27-32.
83. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.

84. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol.* avr 1995;57(1):3-6.
85. Landoni F, Bocciolone L, Perego P, Maneo A, Bratina G, Mangioni C. Cancer of the cervix, FIGO stages IB and IIA: patterns of local growth and paracervical extension. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* sept 1995;5(5):329-34.
86. Winter R, Haas J, Reich O, Koemetter R, Tamussino K, Lahousen M, et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* févr 2002;84(2):252-7.
87. Puente R, Guzman S, Israel E, Poblete MT. Do the pelvic lymph nodes predict the parametrial status in cervical cancer stages IB-IIA? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* oct 2004;14(5):832-40.
88. Silva-Filho AL, Reis FM, Traiman P, Pedrosa MS, Miranda D, Triginelli SA. Clinicopathological features influencing pelvic lymph node metastasis and vaginal and parametrial involvement in patients with carcinoma of the cervix. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(2):92-6.
89. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol.* oct 2006;103(1):53-7.
90. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* janv 2002;84(1):145-9.
91. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 15 sept 2007;110(6):1281-6.
92. Chang S-J, Bristow RE, Ryu H-S. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* juill 2012;126(1):82-6.
93. Yamazaki H, Todo Y, Okamoto K, Yamashiro K, Kato H. Pretreatment risk factors for parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* oct 2015;26(4):255-61.
94. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Nick AM, Coleman RL, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? *Gynecol Oncol.* nov 2010;119(2):183-6.
95. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* janv 2014;132(1):254-9.
96. Xie X, Song K, Cui B, Jiang J, Zhang Y, Wang B, et al. Significance of the Factors Associated With Parametrial Involvement in Stage IB to IIA Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 22 févr 2016;
97. dos Reis R, Frumovitz M, Milam MR, Capp E, Sun CC, Coleman RL, et al. Adenosquamous carcinoma versus adenocarcinoma in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol.* déc 2007;107(3):458-63.

98. Gemer O, Eitan R, Gdalevich M, Mamanov A, Piura B, Rabinovich A, et al. Can parametrectomy be avoided in early cervical cancer? An algorithm for the identification of patients at low risk for parametrial involvement. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. janv 2013;39(1):76-80.
99. Kodama J, Fukushima C, Kusumoto T, Nakamura K, Seki N, Hongo A, et al. Stage IB1 cervical cancer patients with an MRI-measured tumor size \leq 2 cm might be candidates for less-radical surgery. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):39-41.
100. Landoni F, Maneo A, Zarpardiel I, Zanagnolo V, Mangioni C. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. mars 2012;38(3):203-9.
101. Strnad P, Robova H, Skapa P, Pluta M, Hrehorcak M, Halaska M, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol*. mai 2008;109(2):280-4.
102. Al-Kalbani M, McVeigh G, Nagar H, McCluggage WG. Do FIGO stage IA and small (\leq 2 cm) IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2012;22(2):291-5.
103. Jung D-C, Kim M-K, Kang S, Seo S-S, Cho JY, Park N-H, et al. Identification of a patient group at low risk for parametrial invasion in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. déc 2010;119(3):426-30.
104. Togami S, Kamio M, Kobayashi H, Douchi T. Is It Possible to Perform Less Radical Surgery for Invasive Uterine Cervical Cancer? *Gynecol Obstet Invest*. 20 nov 2015;
105. Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). *Gynecol Oncol*. avr 2015;137(1):34-9.
106. Kim M-K, Kim JW, Kim MA, Kim HS, Chung HH, Park N-H, et al. Feasibility of less radical surgery for superficially invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. nov 2010;119(2):187-91.
107. Kamimori T, Sakamoto K, Fujiwara K, Umayahara K, Sugiyama Y, Utsugi K, et al. Parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical carcinoma diagnostic impact of tumor diameter in preoperative magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2011;21(2):349-54.
108. Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types. A study of 628 cases with Stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma. *Cancer*. 15 déc 1984;54(12):3035-42.
109. Kim HS, Choi CH, Lim M-C, Chang S-J, Kim YB, Kim MA, et al. Safe criteria for less radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer: a multicenter clinicopathologic study. *Ann Surg Oncol*. juin 2012;19(6):1973-9.
110. Coutant C, Cordier AG, Guillo E, Ballester M, Rouzier R, Daraï E. Clues pointing to simple hysterectomy to treat early-stage cervical cancer. *Oncol Rep*. oct 2009;22(4):927-34.
111. Klat J, Sevcik L, Simetka O, Graf P, Dvorackova J, Kraft O. What is the risk for parametrial involvement in women with early-stage cervical cancer with tumour $<$ 20 mm and with negative sentinel lymph nodes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. déc 2012;52(6):540-4.

112. Boyraz G, Basaran D, Salman MC, Ozgul N, Yuce K. Clinical and pathological characteristics related to parametrial involvement in clinical early-stage cervical cancer. *Ginekol Pol.* 2016;87(6):417-21.
113. Ozsarlak O, Tjalma W, Schepens E, Corthouts B, Op de Beeck B, Van Marck E, et al. The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. *Eur Radiol.* oct 2003;13(10):2338-45.
114. Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol.* févr 1999;72(2):183-6.
115. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* mai 2009;113(2):181-4.
116. Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol Oncol.* mars 2014;132(3):624-7.
117. Radical Versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection in Patients With Low-risk Early Stage Cervical Cancer (SHAPE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 23 mars 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930?term=early+stage+cervical+cancer+hysterectomy&rank=4>
118. Conservative Surgery for Women With Cervical Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048853?term=Conservative+Surgery+for+Women+With+Cervical+Cancer&rank=1>
119. Studying the Physical Function and Quality of Life Before and After Surgery in Patients With Stage I Cervical Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649089?term=Studying+the+Physical+Function+and+Quality+of+Life+Before+and+After+Surgery+in+Patients+With+Stage+I+Cervical+Cancer&rank=1>
120. Bendifallah S, Uzan C, Fauvet R, Morice P, Darai E. External multicentre validation of a nomogram predicting the risk of relapse in patients with borderline ovarian tumours. *Br J Cancer.* 26 nov 2013;109(11):2774-7.
121. Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Predictive Modeling: A New Paradigm for Managing Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* mars 2016;23(3):975-88.
122. Kong T-W, Kim J, Son J-H, Kang SW, Paek J, Chun M, et al. Preoperative nomogram for prediction of microscopic parametrial infiltration in patients with FIGO stage IB cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* juill 2016;142(1):109-14.
123. Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* avr 2017;145(1):96-101.
124. Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Perovic M, Coutts M, Devaja O. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* nov 2015;25(9):1663-8.

125. Laterza RM, Uccella S, Casarin J, Morosi C, Serati M, Koelbl H, et al. Recurrence of Early Stage Cervical Cancer After Laparoscopic Versus Open Radical Surgery. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mars 2016;26(3):547-52.
126. Burghardt E. Natural history, diagnosis and treatment of microinvasive cervical cancer. *Pathol Biol (Paris).* janv 1993;41(1):66.
127. Perez CA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos AE, Mutch D, Lockett MA. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 févr 1995;31(4):703-16.

Stade I : localisation stricte au col

- **IA** : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope)
 - **IA1** : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins
 - **IA2** : envahissement du chorion supérieure à 3 mm et inférieure à 5 mm, largeur de 7 mm ou moins
- **IB** : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2
 - **IB1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
 - **IB2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

Stade II : extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

- **IIA** : extension vaginale sans atteinte des paramètres
 - **IIA1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
 - **IIA2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal
- **IIB** : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres

Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

- **IIIA** : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
- **IIIB** : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- **IVA** : extension à la muqueuse de la vessie et/ou à la muqueuse rectale
- **IVB** : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

Titre : Identification d'une population à faible risque d'envahissement paramétrial dans les cancers du col utérin de stade précoce.

Résumé :

L'objectif de notre étude était d'identifier un sous-groupe de patients à très faible risque d'envahissement paramétrial, dans les cancers du col utérin de stade précoce.

1447 patients atteints d'un cancer du col et pris en charge entre 1996 et 2016 ont été extraits des bases de données de 10 centres hospitaliers universitaires français. Les patients ayant un cancer du col de stade précoce (IIA ou moins) traités par hystérectomie ou trachélectomie élargie ont été sélectionnés. 263 patients ont été inclus pour analyse, 28 avec un envahissement paramétrial et 235 sans atteinte des paramètres sur l'analyse histologique définitive. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre les deux groupes. En analyse multivariée, un envahissement paramétrial était significativement associé avec un âge > 65 ans, une taille tumorale à l'IRM > 30 mm, et la présence d'embolies lymphovasculaires sur l'analyse anatomopathologique. Parmi les 235 patients sans atteinte ganglionnaire pelvienne, une atteinte paramétriale était retrouvée chez seulement 7.6% des patients, alors qu'elle était de 30.8% en cas d'atteinte ganglionnaire avérée. Si le statut ganglionnaire négatif était stratifié avec une taille tumorale < 30 mm et en l'absence d'embolies, le risque d'envahissement paramétrial n'était que de 0.6% (1/173 patients).

Il existe donc un sous-groupe de patients à très faible risque d'envahissement paramétrial. En appliquant les critères appropriés, nous pourrions éviter la morbidité associée à une chirurgie radicale dont ils ne bénéficient pas.

Mots clés : cancer du col, paramètre, hystérectomie radicale, paramérectomie, facteur prédictif

Title : Identification of a low risk population for parametrial invasion in patients with early stage cervical cancer.

Abstract :

The main objective of our study was to identify within patients with early stage cervical cancer a subgroup of patients with a very low risk of parametrial invasion.

Data of 1447 patients with cervical cancer treated between 1996 and 2016 were extracted from maintained databases of 10 French University hospitals. Patients with early stage (IIA or less) diseases treated with radical surgery, hysterectomy or trachelectomy, were selected for further analysis

Two hundred and sixty three patients were included for analysis, 28 with parametrial invasion and 235 without parametrial invasion on final pathology analysis. There was no difference regarding overall survival or disease free survival between the two groups. In multivariate analysis, the parameters significantly associated with parametrial invasion were an age > 65 years, a tumor measured on MRI of more than 30 mm and a lymphovascular space invasion on pathology analysis. Among the 235 patients with negative pelvic lymph nodes parametrial disease was seen in only 7.6% compared with 30.8% of those with positive pelvic nodes. If the pelvic node negative patients are further stratified into those with tumors < 30 mm and without LVSI, the risk of parametrial invasion falls off to 0.6% (1/173 patients).

There is indeed a subgroup of patients at very low risk of parametrial invasion. By applying appropriate criteria, we could spare them from the morbidity associated with radical surgery they don't benefit from.

Keywords : cervical cancer, parametrium, radical hysterectomy, parametrectomy, predictive factor

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**