



HAL
open science

État des lieux de la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés : étude rétrospective multicentrique française sur une cohorte de 512 patientes (groupe de recherche FRANCOGYN)

Johan Pacelli

► To cite this version:

Johan Pacelli. État des lieux de la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés : étude rétrospective multicentrique française sur une cohorte de 512 patientes (groupe de recherche FRANCOGYN). Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02494454

HAL Id: dumas-02494454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02494454v1>

Submitted on 8 Feb 2021

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 - NoDerivatives 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 2018

N° 261

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

État des lieux de la prise en charge des cancers du col utérin localement
avancés : étude rétrospective multicentrique française sur une cohorte
de 512 patientes (groupe de recherche FRANCOGYN)

Présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2018

Par

Johan PACELLI

Né le 14 juin 1988 à Bastia (2B)

Dirigée par M. Le Professeur Marcos Ballester, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Anne-Sophie Bats, PU-PH Présidente

M. Le Docteur Eric Sauvanet, PH

M. Le Docteur Sofiane Bendifallah, MCU-PH

Remerciements

Je remercie Madame le Professeur Anne-Sophie Bats de m'avoir fait l'honneur de présider le jury. Merci pour tes conseils et ton soutien qui m'ont beaucoup aidé durant mon parcours.

Je remercie Monsieur le Docteur Eric Sauvanet d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour la confiance dont vous m'avez témoigné. Je n'aurais peut-être jamais fait de gynécologie si je n'étais pas passé dans votre bloc il y a huit ans.

Je remercie Monsieur le Docteur Sofiane Bendifallah d'avoir également accepté de faire partie du jury. Merci pour tout le savoir que tu as su me transmettre.

Je remercie mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Marcos Ballester. Merci pour votre disponibilité et votre rigueur. J'ai beaucoup appris grâce à vos précieux conseils.

Merci à mes chers co internes. Je ne peux pas tous vous citer, mais vous vous reconnaissez ! Ces cinq années n'auraient jamais été aussi plaisantes sans vous.

Merci à toutes les personnes qui ont marqué mon parcours. Merci à toutes les équipes avec qui j'ai travaillé dans les hôpitaux Robert Ballanger, André Grégoire, Delafontaine, Saint Camille, Bichat, Antoine Béclère, Cochin, Curie, Georges Pompidou et Tenon.

Un grand merci à tous mes amis, votre sincérité me va droit au cœur.

Merci à Georgio et Mutti pour votre précieux soutien et votre générosité.

Merci à toute ma famille d'être si présente à mes côtés.

Serena, Sabrina, Jordy, Jordan, je ne vous remercie pas assez souvent, voilà une bonne occasion de le faire. Je suis tellement fier de vous.

Maman, Papa, je ne vous remercierai jamais assez. Votre soutien m'est indispensable.

Ma Valou, quel beau voyage parcouru à tes côtés ! Merci d'être là.

A Hugo.

Table des abréviations

CC : Chirurgie de Clôture

CCLA : Cancer du Col utérin Localement Avancé

CIN : *Cervical Intraepithelial Neoplasia*

CNA : Chimiothérapie Néoadjuvante

EC : Ecart – type

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : *Human Papillomavirus*

IQR : Intervalle interquartile

INCa : Institut National du Cancer

FCU : Frottis Cervico Utérin

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

TEP – TDM : Tomographie par Emission de Positons associée à une Tomodensitométrie

RCC : Radio chimiothérapie Concomitante

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

SFOG : Société Française d’Oncologie Gynécologique

Table des matières

Table des abréviations	3
I) Généralités	5
1.1. Epidémiologie	5
1.2. Prévention	6
1.3. Anatomopathologie	8
1.4. Circonstances diagnostiques	9
II) Introduction	10
2.1. Le cancer du col utérin à un stade localement avancé (CCLA) : généralités	10
2.2. Le cancer du col utérin à un stade localement avancé : évaluation du statut ganglionnaire	13
2.2.1. La stadification ganglionnaire radiologique	13
2.2.2. La stadification ganglionnaire chirurgicale	14
2.3. Le cancer du col utérin à un stade localement avancé : prise en charge thérapeutique	16
2.4. Problématiques	18
2.5. Objectif	18
III) Matériels et méthodes	19
3.1. Population étudiée	19
3.2. Traitement et suivi	20
3.3. Analyses statistiques	20
IV) Résultats.....	21
4.1. Caractéristiques générales de la population étudiée	21
4.2. Modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire dans le bilan pré-thérapeutique (TEP TDM et lymphadénectomie cœlioscopique)	23
4.3. Modalités de prise en charge thérapeutique dans la population globale	24
4.4. Modalités de prise en charge thérapeutique selon les modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire	25
4.5. Modalités de prise en charge thérapeutique selon le statut ganglionnaire	27
4.6. Modalités de prise en charge thérapeutique en fonction de la stadification FIGO initiale	29
V) Discussion :	31
5.1. Evaluation du statut ganglionnaire	31
5.2. Modalités de prise en charge thérapeutique	34
Conclusion.....	38
Références bibliographiques	39
Annexe 1	45
Annexe 2	46
Résumé :.....	47

I) Généralités

1.1. Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus fréquent et la quatrième cause de décès par cancer chez les femmes dans le monde. 528 000 nouveaux cas de cancers du col utérin ont été rapportés en 2012 au niveau mondial, causant 266 000 décès. Des disparités géographiques existent puisque près de 90% de ces décès se produisent dans les pays en voie de développement (1).

Le cancer du col de l'utérus représente également un problème de santé publique dans les pays dits développés. On y estime son incidence à plus de 58 000 nouveaux cas par an, responsables d'environ 24 000 décès. Dans l'union Européenne, on estime son incidence à plus de 33 000 nouveaux cas en 2012, responsables d'environ 13 000 décès (2). La survie à 5 ans, tous stades confondus, était de 62% entre 2000 et 2007, allant de 57% en Europe de l'Est à 67% dans le nord de l'Europe. La survie relative diminue avec l'âge au moment du diagnostic, allant de 51% pour les femmes âgées de 15 à 44 ans, à 34% pour les femmes de plus de 75 ans. En Europe, la survie a significativement augmenté entre les années 1999-2001 et 2005-2007 passant de 61% à 65% (3).

En France, le cancer du col utérin représente la 12^{ème} cause de cancers chez les femmes, mais reste le deuxième cancer de la femme jeune. En 2017, son incidence a été estimée à 2840 nouveaux cas, responsables de 1080 décès, le plaçant à la 10^e cause de décès par cancer chez la femme. La survie à 5 ans était de 63% pour les cas diagnostiqués entre 2005 et 2010, tandis que la survie à 10 ans s'élevait à 59%. En France, la survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 85% pour les femmes âgées de moins de 45 ans au moment du diagnostic (entre 2005 et 2010), et s'élève à 29% pour les femmes âgées de plus de 75 ans. Le taux d'incidence est de 6 pour 100 000 femmes en 2017. Le taux de mortalité a fortement diminué depuis 1980 (- 3,2% par an

en moyenne), avec toutefois un ralentissement de cette diminution depuis le début des années 2000. Paradoxalement, la survie à 5 ans tend à diminuer au cours du temps, passant de 68% pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993, à 63% pour celles diagnostiquées entre 2005 et 2010. L'hypothèse évoquée pour expliquer ce phénomène est liée au développement du dépistage : grâce au dépistage, il y a moins de cancers diagnostiqués au stade invasif ; les cancers invasifs restants sont alors principalement des cancers de mauvais pronostic, notamment des cancers agressifs au développement rapide apparus entre deux dépistages ou des cancers avancés diagnostiqués chez des femmes non dépistées. La France occupe le 9^{ème} et le 10^{ème} rang des pays de l'union européenne ayant respectivement les plus faibles taux d'incidence et de mortalité, derrière notamment la Finlande, l'Italie, et le Royaume-Uni. Dans le monde, les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Afrique et en Mélanésie, et les plus faibles en Australie, Nouvelle Zélande et en Asie occidentale (4).

Ces disparités géographiques, en termes d'incidence et de mortalité, sont en lien avec les prévalences d'infection au papillomavirus humain (HPV), avec un défaut d'accès au dépistage et au traitement des lésions pré cancéreuses, mais également en lien avec les taux de couverture vaccinale contre l'HPV.

1.2. Prévention

Le cancer du col de l'utérus est toujours précédé par des lésions pré invasives, et cette filiation obligatoire va prendre de nombreuses années (figure 1). Cette notion de longue période d'évolution pré cancéreuse a permis de décrire les anomalies cytologiques reconnues sur un prélèvement par frottis cervico-utérin (FCU). Cette notion cytologique a été évoquée pour la première fois par Monsieur Babes en 1927. Enfin, le caractère viro-induit obligatoire de ce cancer a été démontré par Monsieur zur Hausen, nobélisé en 2008.

En effet, le cancer du col de l'utérus est systématiquement la conséquence d'une infection virale à HPV (5). Cette notion de viro induction obligatoire a permis le développement au début des années 2000 de la prévention primaire : le vaccin HPV.

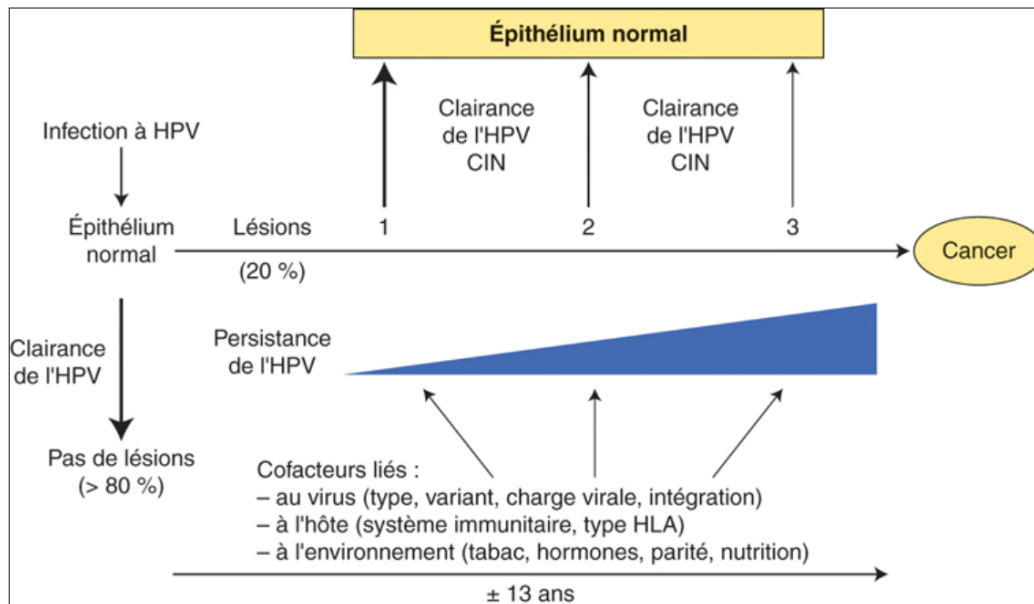


Figure 1. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (HPV : human papillomavirus, CIN : cervical intraepithelial neoplasia, HLA : human leucocyte antigen)(6).

Les recommandations françaises actuelles indiquent la réalisation d'une vaccination contre l'HPV entre 11 et 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans (7).

Actuellement en France, pour les jeunes femmes âgées de 16 à 23 ans, on estime le taux de couverture vaccinale « complète » entre 13,2 et 25,3% (8). Les plus hauts taux de couverture en Europe sont au Portugal et au Royaume-Uni, respectivement à hauteur de 87 et 86% (9, 10). En Australie, grâce à la vaccination quadrivalente (ciblant les HPV 16, 18, 6 et 11) des filles dans les écoles, permettant une couverture évaluée entre 71 et 79%, les condylomes ont quasiment disparu chez les jeunes femmes et hommes âgés de moins de 21 ans. De plus,

l'incidence des néoplasies intra cervicales (CIN) de grades 2 et 3 chez les filles de moins de 18 ans vaccinées commence également à diminuer (11).

La vaccination contre l'HPV ne dispense pas du dépistage des lésions pré cancéreuses par FCU. Il est recommandé d'effectuer ce prélèvement à 25 ans, renouvelé à 26 ans, puis tous les trois ans jusqu'à 65 ans (12). La population cible du dépistage est d'environ 17 millions de femmes en France. Il existe cependant des barrières importantes au dépistage, puisqu'on estime que plus de 40% des femmes n'ont pas réalisé de FCU dans les trois ans (13). L'organisation d'un programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus est ainsi une priorité du Plan cancer 2014-2019. Enfin, le tabac, l'exposition in utero au *diéthylstilbestrol*, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'immunodépression, les contraceptifs oraux, les rapports sexuels à un âge précoce et les partenaires sexuels multiples sont associés au cancer du col de l'utérus.

1.3. Anatomopathologie

L'organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît trois catégories histologiques de cancer du col utérin : les carcinomes épidermoïdes et leurs précurseurs, les tumeurs d'origine glandulaires et leurs précurseurs, et enfin les autres tumeurs épithéliales comprenant notamment les carcinomes adénosquameux, les carcinomes à cellules claires, les carcinomes indifférenciés ou les tumeurs neuroendocrines.

Les carcinomes épidermoïdes sont le type histologique le plus fréquent (entre 70 et 80% des cancers du col utérin) (14), cependant leur part devrait diminuer dans les prochaines années avec le développement de la vaccination. Ils comprennent certains sous types histologiques comme les carcinomes épidermoïdes kératinisés, non kératinisés, basaloïdes, verruqueux ou papillaires.

Les adénocarcinomes sont le deuxième type le plus fréquent (entre 15 et 20% des cas) (14). Ils peuvent être macroscopiquement endocervicaux mais aussi exocervicaux. Ils comprennent certains sous types histologiques comme les adénocarcinomes mucineux, endométrioïdes ou à cellules claires.

A noter enfin les autres types de tumeurs primaires comme les sarcomes, les lymphomes, les mélanomes malins et les tumeurs embryonnaires.

1.4. Circonstances diagnostiques

Du fait d'une évolution naturelle longue, les cancers du col utérin peuvent rester asymptomatiques durant de nombreuses années. Ainsi, ils sont le plus souvent découverts grâce au dépistage par le FCU, ce qui conduit alors à la réalisation de biopsies dirigées par un examen colposcopique, complété si besoin par une conisation. La réalisation d'un FCU tous les trois ans est recommandée mais ne protège pas du risque de faux négatifs inhérents à cet examen (15). De plus, certaines tumeurs cervicales, dites d'intervalle, apparaissent dans les trois ans suivant un frottis normal. Ainsi, le suivi gynécologique annuel avec un examen du col sous spéculum est primordial.

La tumeur peut également être révélée par des symptômes cliniques évocateurs. Les métrorragies post coïtales constituent le symptôme le plus fréquent (16). Les autres signes pouvant révéler un cancer du col utérin sont les métrorragies spontanées, les leucorrhées inhabituelles, ou les douleurs pelviennes inexplicables. D'autres signes sont possibles, témoignant d'un stade plus avancé de la maladie (17) : un retentissement urinaire par envahissement vésical ou obstacle urétéral, un retentissement digestif en cas d'extension postérieure rectale, ou des signes en rapports avec des localisations métastatiques à distance.

II) Introduction

2.1. Le cancer du col utérin à un stade localement avancé (CCLA) : généralités

La classification la plus utilisée pour la stadification des cancers du col est celle de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), qui a été révisée en 2009 (annexe 1). Elle repose sur un examen clinique qui cherche à déterminer la taille tumorale, l'extension aux organes de voisinage et les signes cliniques en faveur d'une extension métastatique. Pour une évaluation clinique optimale, l'examen peut se faire sous anesthésie générale.

Selon la classification FIGO, les tumeurs localement avancées s'étendent des stades IB2 à IVA. Ainsi, sont considérées comme localement avancées, les tumeurs de plus de 4cm, ou s'étendant au-delà du col utérin, donc à fortiori atteignant les paramètres, la paroi pelvienne, le tiers inférieur du vagin ou les organes de voisinage. A noter qu'un cancer du col responsable d'une hydronéphrose ou d'un dysfonctionnement rénal est de stade IIIB. La classification FIGO est un élément pronostique majeur. Les survies relatives à 5 ans varient en fonction du stade de la maladie. Elles sont estimées à hauteur de 84-93% ; 73-75%, 59-68% et 35% respectivement pour les stades I ; II ; III et IV (18).

Une étude suédoise parue en 2014 analysait les données épidémiologiques de 18 472 cas de cancers du col utérin (19). La proportion de cancers au stade 1 a continuellement augmenté entre 1914 et 2004, tandis que la proportion de stade 2 a franchement augmenté avant 1960 puis a franchement chuté après 1960. La proportion de stades 3 et 4 a initialement chuté pour se stabiliser à partir des années 1970 respectivement autour de 15% et 10%. En 2004, la proportion des cancers du col utérin était majoritairement au stade 1, à hauteur de 55%. Les stades 2 représentaient environ 23% des cancers du col de l'utérus (figure 2).

Cette étude s'est également intéressée à l'âge au moment du diagnostic en fonction du stade. En 2004, les cancers du col de l'utérus étaient diagnostiqués en moyenne à 50, 58, 65 et 65 ans respectivement pour les stades 1, 2, 3 et 4.

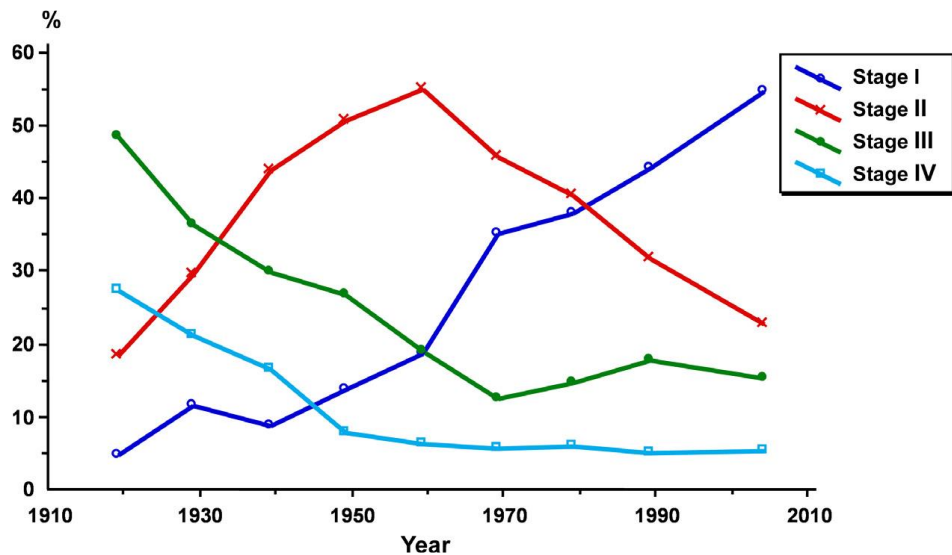


Figure 2. Distribution des 18 472 cancers du col utérins en fonction du stade de la maladie, pris en charge entre 1914 et 2004 à Radiumhemmet (Stockholm) (19). (stage : stade, year : année).

L'examen clinique, permettant une stadification selon la FIGO, doit être complété par des examens d'imagerie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est actuellement la référence pour l'évaluation de l'extension loco régionale, et ce quel que soit le stade FIGO. Cet examen radiologique permet de donner des informations comme l'extension au corps utérin, la mesure de la distance entre la tumeur et l'orifice interne du col et le degré d'invasion stromale (figure 3). Cependant, l'extension aux paramètres a été beaucoup étudiée et reste moyenne, avec une sensibilité variant de 38 à 100% selon les études, et une bonne spécificité supérieure à 90% (20, 21). Par ailleurs, la sensibilité de l'IRM pour évaluer l'extension ganglionnaire est décevante, variant de 16 à 64 % selon les études. La spécificité est meilleure, variant de 69 à 99% (20).

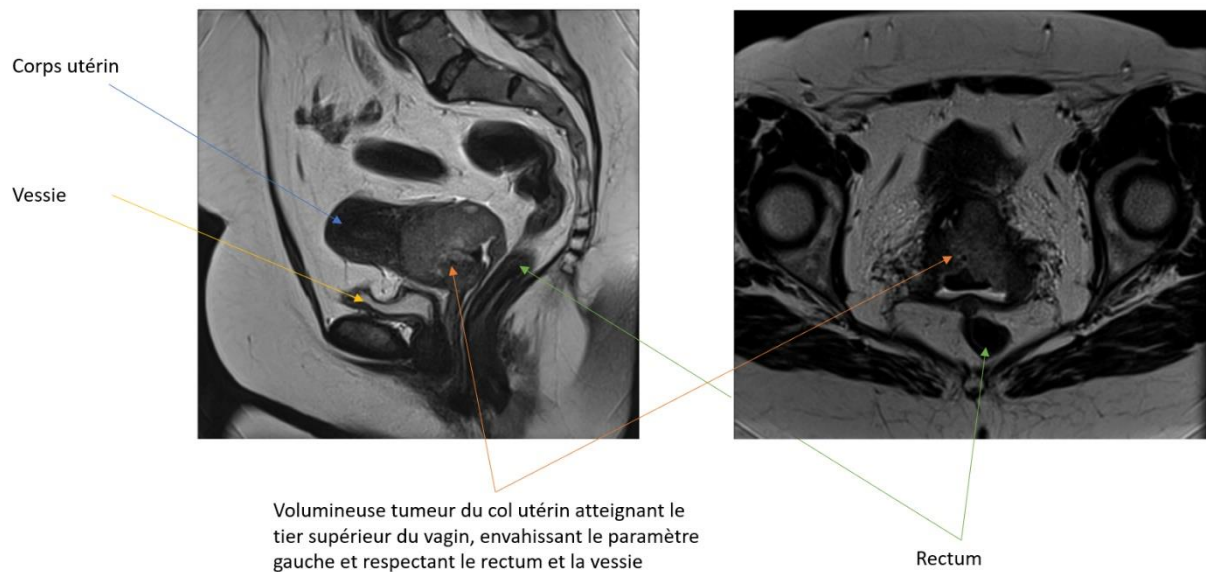


Figure 3. Imagerie par résonance magnétique pelvienne en coupe sagittale (à gauche) et en coupe axiale (à droite). Cancer du col de l'utérus à un stade FIGO IIB.

La classification FIGO ne prend pas en compte la dissémination ganglionnaire ou systémique. La dissémination ganglionnaire classiquement décrite est progressive : des chaînes du pelvis (iliaque externe et obturatrice), vers les chaînes iliaques communes et para aortiques. Les chaînes ganglionnaires para-aortiques sont exceptionnellement touchées sans atteinte pelvienne associée primitivement (skip métastases) (22). Avec le stade FIGO, l'envahissement ganglionnaire est le deuxième facteur pronostique majeur du cancer du col. Le taux de survie à 5 ans est compris entre 80 et 100% pour les stades IB et IIB sans atteinte ganglionnaire et diminue de 47 à 78% lorsqu'il y a une atteinte ganglionnaire pelvienne (23). Une atteinte ganglionnaire lombo aortique est encore plus péjorative, se traduisant par une survie à 5 ans de l'ordre de 20% dans les stades IB-IIA (24). Ainsi, la connaissance du statut ganglionnaire initial est un élément fondamental, conditionnant les modalités de prise en charge thérapeutique.

2.2. Le cancer du col utérin à un stade localement avancé : évaluation du statut ganglionnaire

2.2.1. La stadification ganglionnaire radiologique

La tomographie par émission de positons associée à une tomodensitométrie classique (TEP-TDM) a permis un apport majeur pour l'évaluation de la dissémination métastatique ganglionnaire et systémique.

La détection d'adénopathies pelviennes ou lombo aortiques a une sensibilité de 54 à 84 % et une spécificité de 95 à 100 % (25 - 27). Toutefois, cet examen demeure insuffisant pour détecter les micrométastases (faux négatifs). Ainsi, le taux global de faux négatifs en lombo aortique serait de l'ordre de 12 % pour les stades localement avancés (28).

Les sociétés savantes françaises recommandent la réalisation d'une TEP- TDM à partir du stade FIGO IB2 pour la Haute Autorité de Santé (HAS) (29) et à partir du stade FIGO IB1 pour la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG) (30). En raison de la très bonne spécificité de cet examen d'imagerie, il n'est pas recommandé d'effectuer de stadification ganglionnaire chirurgicale si la TEP- TDM montre une dissémination ganglionnaire au niveau lombo aortique. Dans ce cas, les champs d'irradiation seront d'emblée étendus en lombo aortique. En revanche, la sensibilité de la TEP - TDM est encore imparfaite. Le taux de faux négatifs en lombo aortique est estimé à 22% en cas de ganglion pelvien envahi et à 9 % en l'absence de ganglion pelvien envahi. Dans ces cas, l'évaluation du statut ganglionnaire peut se faire de manière chirurgicale. Cela permettra de connaître avec certitude le statut ganglionnaire lombo aortique afin d'adapter le traitement en incluant un champ d'irradiation lombo aortique si nécessaire (28).

2.2.2. La stadification ganglionnaire chirurgicale

La stadification chirurgicale permet d'évaluer la dissémination ganglionnaire sur la base d'un examen anatomopathologique. Tous les gestes de stadification ganglionnaire chirurgicale peuvent être réalisés par voie laparoscopique, qui est désormais validée. Les différents gestes de lymphadénectomie présentent de rares mais graves complications per opératoires, à type de plaies vasculaires, nerveuses, urétérales ou digestives. La cœlioscopie a permis de réduire de façon significative la morbidité de la lymphadénectomie et la durée des suites opératoires. De plus, elle limite les adhérences post opératoires qui sont pourvoyeuses de complications graves (entérites radiques) en cas de laparotomie suivie d'une radiothérapie (31, 32). Ainsi, en raison de la faible valeur prédictive négative des techniques d'imagerie pour l'évaluation du statut ganglionnaire, cette évaluation peut se faire de manière chirurgicale dans la prise en charge initiale des cancers du col utérin à un stade localement avancé (33, 34).

Les tumeurs de stade avancé sont associées à une atteinte ganglionnaire dans 30 à 50% des cas au niveau pelvien et 10 à 25% des cas au niveau lombo aortique (28). L'étendue de la lymphadénectomie à réaliser lors de la stadification chirurgicale n'est pas consensuelle. Pour certains, la lymphadénectomie doit se limiter à l'aire para-aortique puisque les chaînes ganglionnaires pelviennes sont incluses systématiquement dans le champ d'irradiation (31). Pour d'autres, la lymphadénectomie doit comprendre les chaînes pelviennes, elle permettrait de mieux adapter la radio chimiothérapie et de prélever les ganglions envahis qui risquent de ne pas être totalement stérilisés par les champs d'irradiation (35, 36). Ces attitudes restent cependant discutées car à ce jour, il n'y a pas d'études randomisées montrant un intérêt sur la survie.

Des lignes directrices de cette gestion chirurgicale émergent de plusieurs sociétés savantes : la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (37), l'Institut National du Cancer (NCI) (38), la Société Européenne d'Oncologie Gynécologique (ESMO) (39), la Société Allemande d'Oncologie Gynécologique (AGO) (40), la Société Japonaise d'Oncologie Gynécologique (KSGO) (41), l'Institut National du Cancer (INCa) (29) et la SFGO (30).

La SFGO indique de manière optionnelle la réalisation d'une « lymphadénectomie iliaque commune et aortique endoscopique première sauf en cas d'adénopathies caractérisées à l'imagerie ». Selon les référentiels de l'INCa, il est indiqué que « les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-TDM) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première ». Enfin, selon les dernières recommandations de l'ESMO parues en août 2017, la question concernant la stadification ganglionnaire n'est pas tranchée. Il est mentionné que la stadification ganglionnaire chirurgicale lombo aortique fait l'objet de débats. Dans certaines équipes, on utilise principalement la PET-TDM pour l'évaluation du statut ganglionnaire alors que dans d'autres équipes on a recours plus systématiquement à une stadification chirurgicale lombo aortique.

2.3. Le cancer du col utérin à un stade localement avancé : prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des CCLA a évolué à partir des années 1999-2000 en faveur de la radio chimiothérapie concomitante (RCC). En effet, en 1999 et 2000 sont parus cinq études randomisées (42-46) démontrant un bénéfice en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG).

D'après le dernier rapport de l'INCa en janvier 2010 (29), les recommandations nationales indiquent que le traitement de référence des cancers du col utérin des stades IB2 à IVA, est la radio chimiothérapie concomitante. La radiothérapie externe s'étale sur 5 semaines, au niveau pelvien +/- en lombo aortique si une atteinte ganglionnaire est diagnostiquée dans cette zone. La curiethérapie utéro vaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe. La chimiothérapie la plus souvent employée est à base de sels de platine, administrée de manière hebdomadaire pendant la radiothérapie, soit 5 à 6 cures.

Cependant, la question concernant les indications et les modalités de la chirurgie de clôture (CC) fait débat. Les recommandations de l'INCa (29) indiquent que « les indications et modalités de la chirurgie de complément (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne) sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement ». Quant aux recommandations de la SFOG (30), il est indiqué en option la possibilité de réaliser une « chirurgie complémentaire (colpo-hystérectomie éventuellement élargie et lymphadenectomie pelvienne et aortique ou exentération) en cas de reliquat tumoral opérable et sans extension extra pelvienne (TEP-TDM post thérapeutique récent) ».

Même si un bénéfice sur la SSR a pu être suggéré en faveur de la CC, le bénéfice sur la SG reste incertain (47-49). De plus, cette chirurgie de clôture après RCC expose à des

complications post opératoires plus ou moins sévères, à type de lymphœdèmes, d'abcès, de fistules digestives, urinaires ou vasculaires, de péritonites, ou encore de décès (50, 51).

D'autres schémas thérapeutiques sont décrits dans la littérature, comme la chimiothérapie néo adjuvante (CNA) suivie d'une prise en charge chirurgicale. Cette modalité thérapeutique a été comparée à la radiothérapie seule, dans une méta analyse parue en 2003 (52). Elle montrait une réduction significative du risque de décès à hauteur de 35%. La CNA a également été comparée à une prise en charge chirurgicale seule, dans une méta analyse parue en 2012 (53). Elle montrait un bénéfice en termes de SSR et de SG dans le groupe CNA. Un essai randomisé publié en 2018, comparant CNA suivie d'une hystérectomie radicale à RCC chez 633 patientes prises en charge pour un cancer du col utérin de stade IB2-IIIB. Cette étude confirme la supériorité de la RCC, avec une probabilité de survie sans maladie à 5 ans estimée à 76 % contre 69 % respectivement dans le bras RCC versus chirurgie. Pour ce qui est de la toxicité à 24 mois, la seule différence significative concernait la toxicité vaginale, plus grande dans le bras RCC. Enfin, un autre essai randomisé de phase III en cours a également pour objectif de comparer la CNA à la RCC (54).

Les dernières recommandations européennes parues en août 2017 (39) indiquent que la RCC est le traitement de référence des CCLA (stades FIGO IB2 à IVA). La chimiothérapie la plus couramment utilisée est le cisplatine hebdomadaire à la dose de 40 mg/m². Cependant, comme indiqué dans l'algorithme de prise en charge (annexe 2), une place est laissée à d'autres séquences thérapeutiques : 1) RCC avec des champs d'irradiation à adapter en fonction de la stadification ganglionnaire ; 2) CNA suivie d'une prise en charge chirurgicale ou par radiothérapie ; 3) Chimiothérapie plus ou moins associée à de la radiothérapie suivie d'une exentération pelvienne pour les stades IVA. De plus, une place est laissée à la prise en charge chirurgicale en première intention pour les stades IIA.

2.4. Problématiques

D'après les recommandations nationales et internationales, les patientes présentant un CCLA (FIGO IB2 à IVA) doivent bénéficier d'une IRM pelvienne pour évaluer l'extension loco régionale de la tumeur et d'une TEP – TDM pour évaluer la dissémination lymphatique et systémique. L'évaluation chirurgicale du statut ganglionnaire devrait être réalisée en cas de TEP – TDM normale, et être limitée aux aires lombo aortiques. Concernant la prise en charge thérapeutique, il est recommandé d'effectuer une RCC avec irradiation pelvienne plus ou moins étendue en lombo aortique en cas de dissémination ganglionnaire dans cette zone.

Cependant, certains éléments de cette prise en charge restent toujours débattus. Premièrement, la place de la stadification ganglionnaire chirurgicale ainsi que son extension (lombo aortique seule ou associée à une lymphadénectomie pelvienne). Deuxièmement, la place de la chirurgie de clôture après radiochimiothérapie concomitante.

2.5. Objectif

Face à ces éléments non consensuels, aussi bien dans l'évaluation du statut ganglionnaire que dans le schéma thérapeutique, l'objectif de notre étude était de réaliser une évaluation des pratiques françaises sur une période de 17 ans, concernant la prise en charge des CCLA.

III) Matériels et méthodes

3.1. Population étudiée

Nous avons recueilli les données de patientes ayant un cancer du col utérin prouvé histologiquement, à un stade FIGO IB2 à IVA. Ces patientes ont été incluses rétrospectivement. Elles ont été prises en charge entre janvier 1999 et janvier 2015 dans un des neuf établissements du groupe de recherche FRANCOGYN (centres hospitalo-universitaires de Tenon, Créteil, Reims, Rennes, Lille, Tours, Poissy, Marseille Nord et Jean Verdier). Toutes les patientes ont signé un consentement éclairé, permettant l'utilisation de leurs informations médicales à des fins de recherche. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique du Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) (CEROG 2016-GYN-0502).

Toutes les patientes ont bénéficié d'une évaluation pré thérapeutique incluant un examen clinique, et un bilan radiologique avec une IRM voire une TEP – TDM. Une cystoscopie et / ou une proctoscopie ont été réalisées s'il y avait une suspicion d'atteinte vésicale ou rectale à l'IRM. Selon les indications, les patientes ont eu une stadification ganglionnaire chirurgicale par laparoscopie incluant une lymphadénectomie lombo aortique exclusive ou une lymphadénectomie complète (lymphadénectomie pelvienne + lombo aortique). Les données cliniques, chirurgicales, anatomopathologiques et concernant la prise en charge thérapeutique ont été collectées : âge, indice de masse corporelle (IMC), procédure chirurgicale, type de lymphadénectomie, stade FIGO clinique, compte rendu anatomopathologique (type histologique, grade et taille tumoraux) et les modalités de traitement. Toutes les patientes ont été classées selon la classification FIGO 2009 après l'analyse anatomopathologique finale.

3.2. Traitement et suivi

Les modalités de traitement ont été décidées après une RCP dans chaque centre, sur la base des recommandations de l'INCa et les protocoles de prise en charge de chaque centre. Selon les indications, certaines patientes ont bénéficié d'une stadification ganglionnaire chirurgicale, et d'autres d'une prise en charge thérapeutique d'emblée. Les séquences thérapeutiques pouvaient varier : 1) prise en charge chirurgicale première +/- associée à une radiothérapie et chimiothérapie, 2) Radiochimiothérapie concomitante +/- associée à une chirurgie de complément.

3.3. Analyses statistiques

Les données ont été gérées avec une base de données Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA). Les variables quantitatives ont été analysées à l'aide de moyennes (écart-type) ou de médianes (intervalles interquartiles). Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide des effectifs et de pourcentages.

IV) Résultats

4.1. Caractéristiques générales de la population étudiée

Nous avons inclus 512 patientes prises en charge entre 1999 et 2015 pour un CCLA (stades FIGO IB2 à IVA). L'âge médian au moment du diagnostic était de 51 ans (IQR = 43-62). La moitié des patientes étaient ménopausées. Le suivi médian était de 36 mois (IQR = 17-60). Les caractéristiques cliniques de ces patientes sont reportées dans le tableau 1.

	Patientes (n=512)
Age (années) - médiane (IQR)	51 (43-62)
Ménopause - n	264 (51%)
BMI (kg/m ²) - moyenne (EC)	26,2 (5,7)
Parité - moyenne (EC)	2,63 (2,1)
Tabac – n	62 (12%)
VIH – n	7 (1,4%)
Suivi (mois) – médiane (IQR)	36 (17-60)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques de la population de l'étude

Concernant les types histologiques, nous avons observé une grande majorité de carcinomes épidermoïdes (81%), puis respectivement 14 % et 2 % d'adénocarcinomes et de carcinomes adénoquameux. A noter enfin 4% d'autres types histologiques comprenant les carcinomes à cellules claires, mucosécrétants et à petites cellules (figure 4).

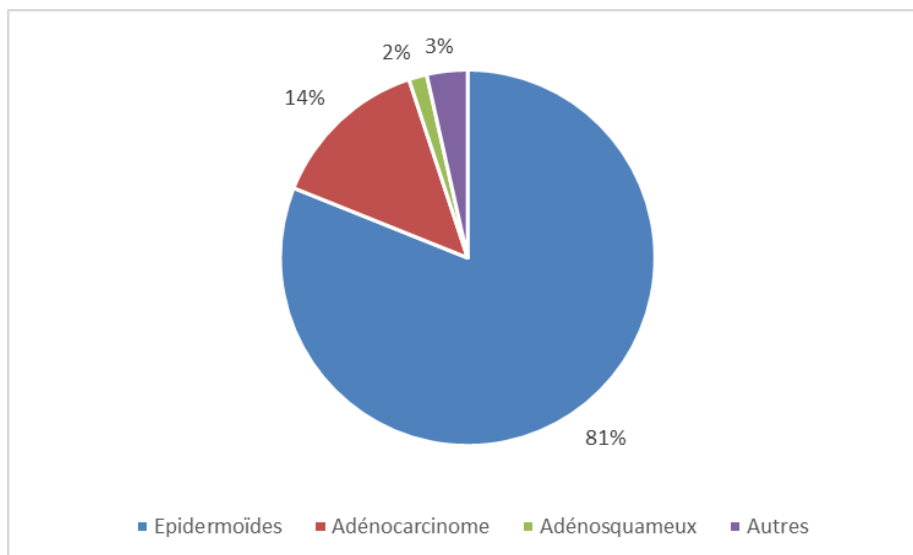


Figure 4. Types Histologiques de la population globale

Concernant la stadification FIGO selon l'IRM initiale, nous avons observé une grande majorité de stades IIB (68%), suivis par les stades IB2 et IIA respectivement à hauteur de 16 % et 14 %, puis enfin 6 cas de stades IIIB et 2 cas de stades IVA (figure 5).

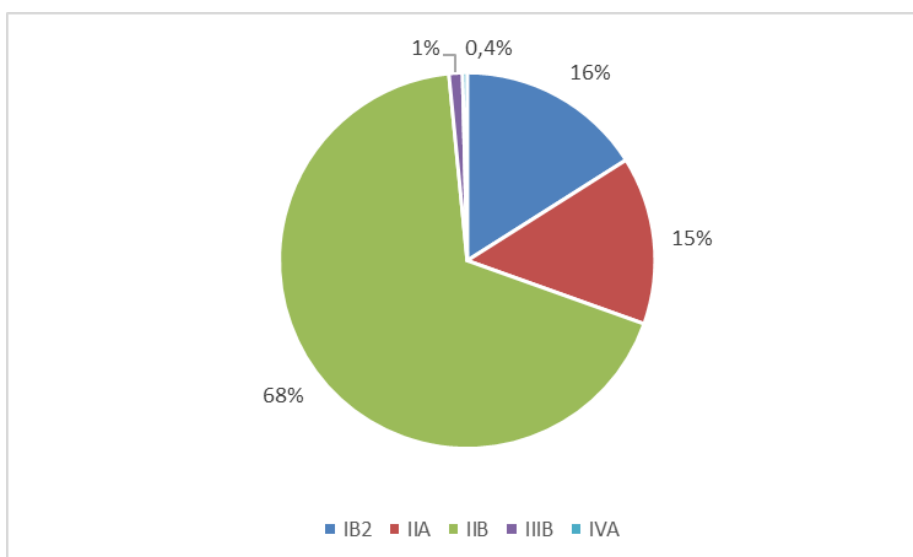


Figure 5. Classification FIGO de la population globale, selon l'IRM initiale

4.2. Modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire dans le bilan pré-thérapeutique (TEP TDM et lymphadénectomie cœlioscopique)

Parmi les 512 patientes incluses dans notre étude, 311 patientes (61%) ont eu une TEP – TDM pour évaluation radiologique du statut ganglionnaire, et 183 patientes (36%) n'ont pas eu cette imagerie. Pour 18 patientes, l'information sur la réalisation d'une TEP – TDM était manquante.

Parmi les 311 patientes ayant eu une TEP-TDM, celle-ci a retrouvé une atteinte ganglionnaire dans 33% des cas, avec une dissémination pelvienne, lombo aortique, ou les deux associées dans respectivement 80%, 6% et 14% des cas.

Deux cent sept patientes (67%) ont eu une TEP – TDM qui s'est avérée normale. 75% de ces patientes (n=155) ont eu une stadification ganglionnaire chirurgicale, par lymphadénectomie pelvienne, lombo aortique ou les deux associées, dans respectivement 12%, 46% et 40% des cas. Pour trois patientes, l'information sur le type de stadification ganglionnaire chirurgicale était manquante.

Parmi les 183 patientes n'ayant pas eu de TEP – TDM, 90 patientes (49%) ont eu une stadification ganglionnaire chirurgicale par lymphadénectomie pelvienne, lombo aortique ou les deux associées dans respectivement 22%, 22% et 56% des cas.

A noter enfin, parmi les 512 patientes incluses dans notre étude, 93 patientes (18%) n'ont pas eu d'évaluation du statut ganglionnaire ; ni par imagerie (TEP TDM) ni chirurgicale (lymphadénectomie lombo-aortique et/ou pelvienne).

Ces résultats sont reportés dans la figure 6.

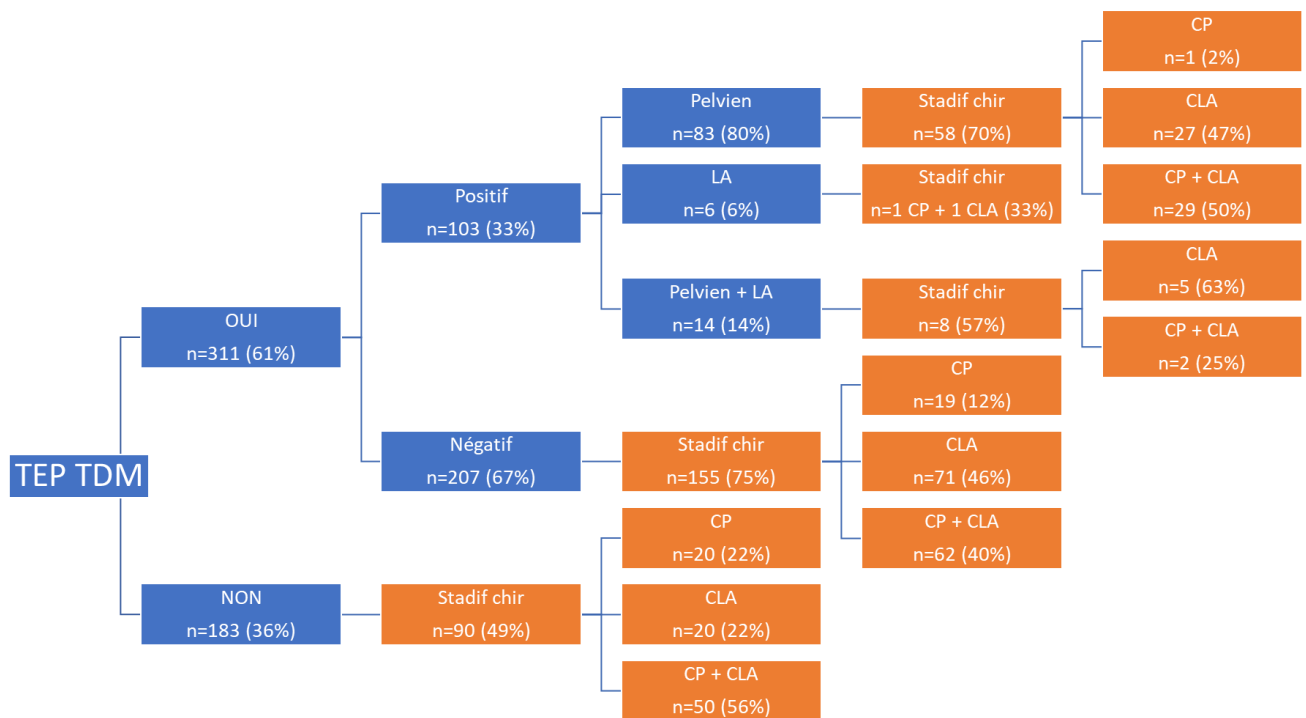


Figure 6. Organigramme présentant les différentes modalités de stadification ganglionnaire pour les 512 patientes atteintes d'un cancer du col utérin à un stade localement avancé (stades IB2 à IVA) (stadif chir : stadification ganglionnaire chirurgicale, LA : lombo aortique, CP : curage pelvien, CLA : curage lombo aortique).

4.3. Modalités de prise en charge thérapeutique dans la population globale

Comme indiqué dans la figure 7, parmi les 512 patientes incluses dans notre étude, 459 patientes (90%) ont bénéficié d'une RCC en première intention. Parmi ces 459 patientes, 50% (n=231) ont eu une CC. Neuf patientes ont été prises en charge en première intention par radiothérapie plus ou moins associée à une curiethérapie ou une CC. Quarante-quatre patientes ont bénéficié d'une prise en charge thérapeutique chirurgicale en première intention, dont la moitié par colpohystérectomie élargie. Ces patientes avaient un âge médian de 51 ans (IQR=43-61). Selon l'IRM initiale, la classification FIGO de ces 44 patientes était : IB2 = 12 patientes (27%), IIA = 15 patientes (34%) et IIB = 17 patientes (39%). Concernant le traitement adjuvant, 22 patientes (50%) ont eu une RCC après la prise en charge chirurgicale, 6 patientes (14%) ont eu une curiethérapie adjuvante, et pour 16 patientes (36%) l'information concernant le traitement adjuvant était manquante.

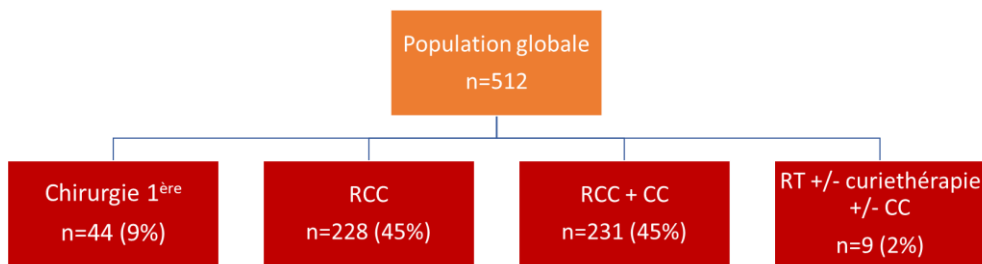


Figure 7. Organigramme de prise en charge thérapeutique, pour les 512 patientes atteintes d'un cancer du col utérin à un stade localement avancé. (RCC : radio chimiothérapie concomitante, CC : Chirurgie de clôture, RT : radiothérapie)

4.4. Modalités de prise en charge thérapeutique selon les modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire

Parmi les 311 patientes (61%) ayant bénéficié d'une TEP-TDM, 223 patientes (72%) ont eu une stadification ganglionnaire chirurgicale complémentaire. Les modalités de prise en charge dans ce groupe de patientes étaient les suivantes : chirurgie première dans 4% des cas (n=10), RCC dans 48% des cas (n=107), RCC puis CC dans 47% des cas (n= 105) et radiothérapie CC pour une patiente.

Parmi les 311 patientes (61%) ayant bénéficié d'une TEP-TDM, 88 patientes (28%) n'ont pas eu de stadification ganglionnaire chirurgicale complémentaire. Les modalités de prise en charge dans ce groupe de patientes étaient les suivantes : chirurgie première dans 11% des cas (n=10), RCC dans 49% des cas (n=43), RCC puis CC dans 36% des cas (n= 32) et radiothérapie puis CC dans 3% des cas (n=3).

Parmi les 183 patientes (36%) n'ayant pas eu de TEP-TDM, 90 patientes (49%) ont eu une stadification ganglionnaire chirurgicale. Les modalités de prise en charge dans ce groupe de patientes étaient les suivantes : chirurgie première dans 2% des cas (n=2), RCC dans 48% des cas (n=43), et RCC avec CC dans 50% des cas (n=45).

Parmi les 183 patientes (36%) n'ayant pas eu de TEP-TDM, 93 patientes (51%) n'ont pas eu également de stadification ganglionnaire chirurgicale. Les modalités de prise en charge dans ce groupe de patientes étaient les suivantes : chirurgie première dans 19% des cas (n=18), RCC dans 30% des cas (n=28), RCC puis CC dans 45% des cas (n=42), radiothérapie externe plus ou moins associée à une curiethérapie dans 5% des cas (n=5).

Au total (figure 8), quatre modalités de prise en charge thérapeutique ont été constatées en fonction des modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire. Ces quatre modalités sont relativement homogènes en proportion dans chaque groupe, hormis dans les deux groupes de patientes n'ayant pas eu de stadification ganglionnaire chirurgicale, où la proportion de traitement chirurgical en première intention est plus élevée.

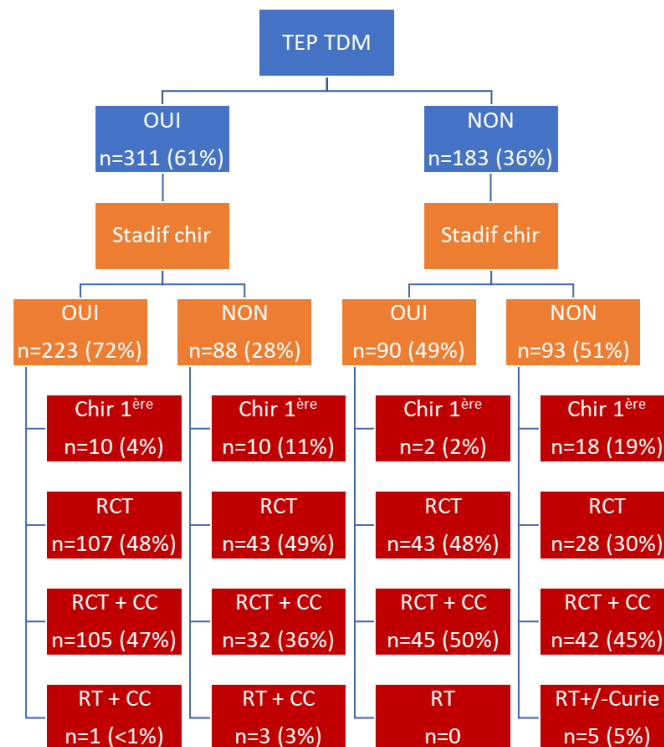


Figure 8. Organigramme présentant les modalités de prise en charge thérapeutique en fonction des modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire, pour les 512 patientes de notre étude (stadif chir : stadification ganglionnaire chirurgicale, chir 1^{ère} = traitement chirurgical premier, RCC = radio chimiothérapie, CC = chirurgie de clôtüre, RT = radiothérapie, curie = curiethérapie).

4.5. Modalités de prise en charge thérapeutique selon le statut ganglionnaire

Comme indiqué dans la figure 9, parmi les 512 patientes incluses dans notre étude, 166 patientes (32%) avaient une dissémination ganglionnaire détectée dans le bilan pré thérapeutique (soit une TEP-TDM seule, soit une évaluation chirurgicale seule, soit les deux associées). 108 patientes (65%) avaient une dissémination ganglionnaire pelvienne et 58 patientes (35%) avaient une dissémination ganglionnaire lombo aortique.

Pour les patientes qui avaient une dissémination ganglionnaire pelvienne, les modalités thérapeutiques étaient les suivantes : prise en charge chirurgicale dans 3% des cas (n=3), RCC dans 60% des cas (n=64), et RCC suivie d'une CC dans 38% des cas (n=41). Pour les patientes qui avaient une dissémination ganglionnaire lombo aortique, les modalités de prise en charge étaient les suivantes : chirurgicale dans 3% des cas (n=2), RCC dans 74% des cas (n=43) et RCC suivie d'une CC dans 22% des cas (n=13).

Dans la population globale étudiée, 134 patientes (26%) ont eu une évaluation du statut ganglionnaire (soit par TEP – TDM seule, soit chirurgicale seule, soit les deux associées) qui s'est avérée normale. Dans ce groupe de patientes, les modalités thérapeutiques étaient les suivantes : prise en charge chirurgicale dans 10% des cas (n=13), RCC dans 38% des cas (n=51), RCC puis CC dans 49% des cas (n=66), et radiothérapie plus moins associée à une curiethérapie ou une CC dans 3% des cas (n=4).

Enfin, parmi les 512 patientes étudiées, 93 patientes (18%) n'ont eu aucune évaluation du statut ganglionnaire, que ce soit par TEP – TDM ou par coelioscopie. Dans cette population, les modalités de prise en charge étaient les suivantes : 19% (n=18) de traitements chirurgicaux, 30% (n=28) de RCC seule, 45% (n=42) de RCC puis CC, 5% (n=5) de radiothérapie plus ou moins curiethérapie.

Par ailleurs, pour 119 patientes (23%) incluses dans notre étude, certaines informations étaient manquantes, concernant les résultats de la TEP TDM, le type de lymphadénectomie réalisée ou leur résultat.

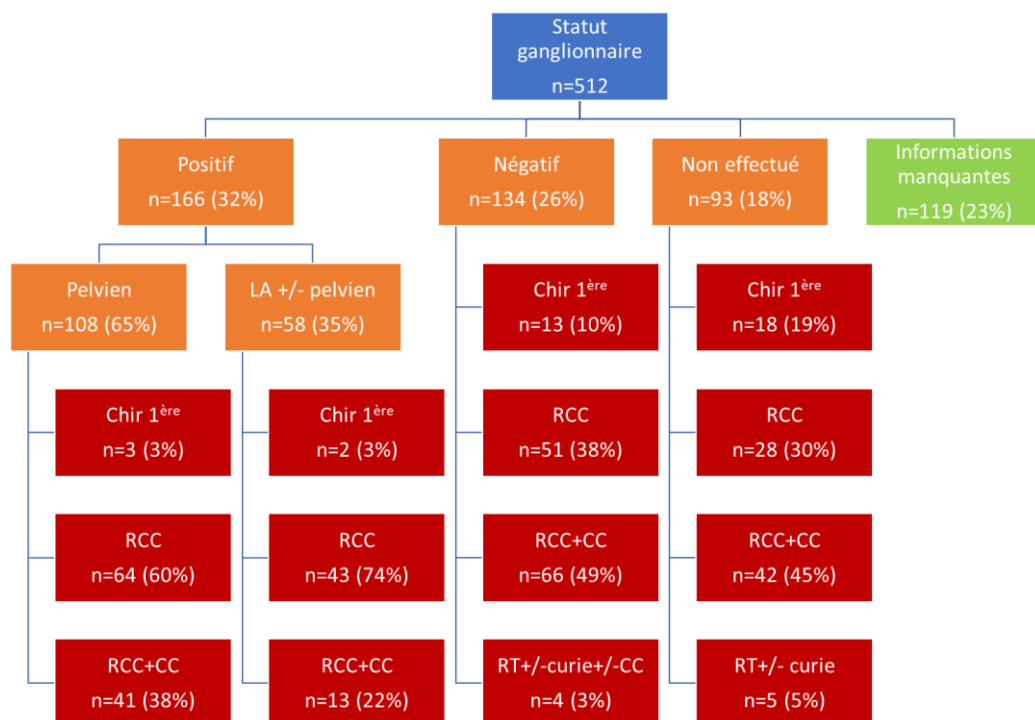


Figure 9. Organigramme des différentes modalités de prise en charge thérapeutique en fonction du statut ganglionnaire caractérisé après le bilan pré thérapeutique (LA = lomboaortique, chir 1^{ère} = traitement chirurgical en première intention, RCC = radio chimiothérapie concomitante, CC = chirurgie de clôture, RT = radiothérapie, Curie = curiethérapie)

4.6. Modalités de prise en charge thérapeutique en fonction de la stadification FIGO initiale

Parmi les 512 patientes étudiées, 82 patientes (16%) avaient une stadification FIGO initiale IB2. Parmi ces patientes, les modalités thérapeutiques étaient les suivantes : chirurgie première dans 15% des cas (n=12), RCC dans 34% des cas (n=28), RCC puis CC dans 50% des cas (n=41), et RT associée à de la curiethérapie et une CC dans 1% des cas (n=1).

Soixante-quatorze patientes (14%) étaient initialement au stade IIA selon la classification FIGO. Dans ce groupe de patientes, les modalités thérapeutiques étaient les suivantes : chirurgie première dans 20% des cas (n=15), RCC dans 38% des cas (n=28), RCC puis CC dans 38% des cas (n=28), et RT associée à de la curiethérapie dans 4% des cas (n=3).

Trois cent quarante-huit patientes (68%) étaient initialement au stade IIB selon la classification FIGO. Dans ce groupe de patientes, les modalités thérapeutiques étaient les suivantes : chirurgie première dans 5% des cas (n=17), RCC dans 49% des cas (n=169), RCC puis CC dans 45% des cas (n=158), et RT associée à de la curiethérapie dans 1% des cas (n=4).

Six patientes étaient au stade IIIB. Les modalités thérapeutiques se répartissaient à hauteur de 50% pour la RCC ainsi que pour la RCC associée à une CC.

Enfin deux patientes étaient au stade IVA, les modalités thérapeutiques se répartissaient à hauteur de 50% pour la RCC associée à une CC et pour la RT.

Ces résultats sont reportés dans la figure 10.

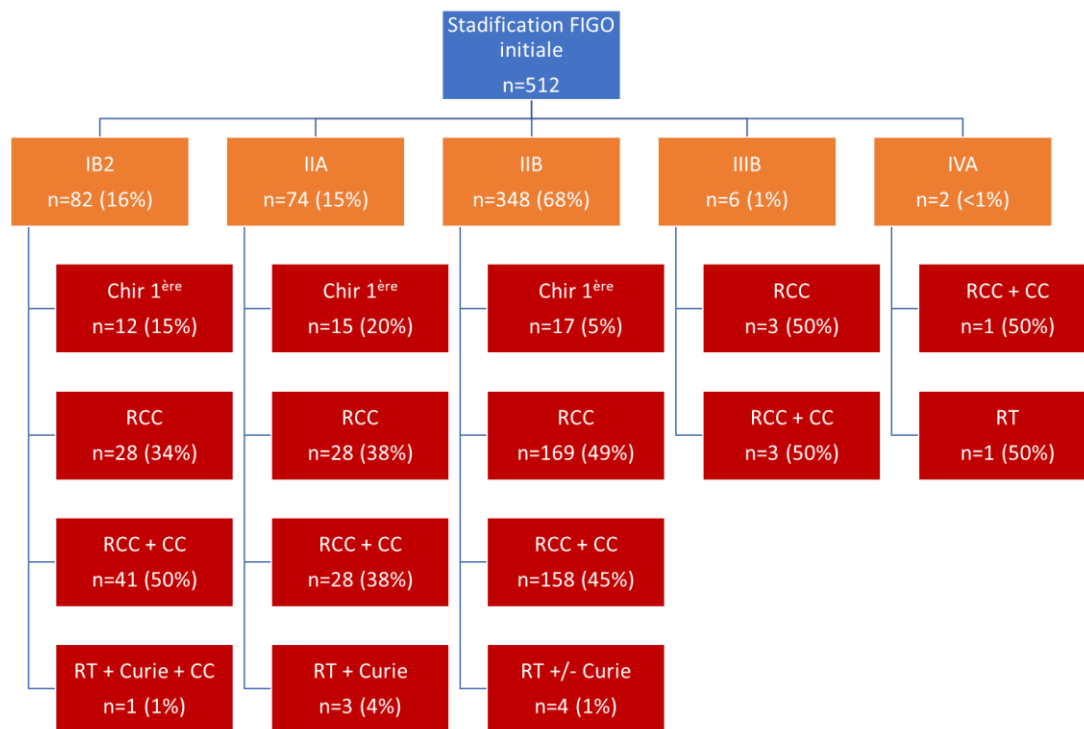


Figure 10. Organigramme des modalités thérapeutiques en fonction de la stadification initiale selon la FIGO, pour les 512 patientes incluses dans l'étude (chir 1^{ère} = traitement chirurgical en première intention, RCC = radio chimiothérapie concomitante, CC = chirurgie de clôtüre, RT = radiothérapie, Curie = curiethérapie).

V) Discussion :

Notre étude avait pour objectif d'évaluer les pratiques françaises dans la prise en charge du CCLA. Si la RCC, qui s'est imposée comme le traitement de référence depuis une vingtaine d'années, est la modalité thérapeutique principalement utilisée dans notre cohorte, il existe une grande hétérogénéité concernant les modalités d'évaluation du statut ganglionnaire. Enfin, la réalisation d'une CC est également très hétérogène et sa place reste encore à définir dans la stratégie thérapeutique.

5.1. Evaluation du statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire est un élément pronostique majeur, conditionnant les modalités de prise en charge des patientes atteintes d'un CCLA. Son évaluation peut se faire de manière radiologique, grâce à l'utilisation de la TEP – TDM. Celle-ci a une très bonne spécificité (entre 95% et 100%) mais une sensibilité moyenne (de 54% à 84%) pour la détection de métastases ganglionnaires pelviennes ou lombo aortiques (25 - 27). De plus, le taux global de faux négatifs à l'étage lombo aortique serait de l'ordre de 12 % pour les stades localement avancés, dû principalement à un défaut de détection des micro métastases (inférieures à 5mm) (28). L'évaluation du statut ganglionnaire peut également se faire de manière chirurgicale. Les lymphadénectomies pelviennes et lombo aortiques permettent d'avoir une évaluation anatomopathologique. Cependant, ces gestes chirurgicaux présentent des risques de complications per opératoires rares mais graves, à type de plaies vasculaires, nerveuses, urétérales ou digestive (32). Le développement de la coelioscopie a diminué la morbidité de ce geste chirurgical. Depuis 30 ans, la lymphadénectomie lombo aortique est la référence pour l'évaluation du statut ganglionnaire chez les patientes présentant un CCLA (55). Face à ces

éléments, les recommandations nationales et européennes indiquent la réalisation d'une lymphadénectomie lombo aortique seule en cas de TEP – TDM normale, afin d'avoir une évaluation fiable du statut ganglionnaire lombo aortique et pouvoir adapter les champs d'irradiation.

Dans la littérature, la lymphadénectomie pré thérapeutique n'a pas démontré de bénéfice clair en termes de SG et SSR pour les patientes atteintes d'un CCLA. Une étude randomisée parue en 2003, comparant la stadification ganglionnaire chirurgicale pré thérapeutique à la stadification radiologique a montré une SSR inférieure pour le groupe ayant bénéficié d'une stadification chirurgicale (56). A l'inverse, en 2008, Gold et coll. ont rapporté un bénéfice en termes de survie et de rechute lombo aortique pour les patientes sans atteinte ganglionnaire après stadification chirurgicale par rapport aux patientes sans atteinte ganglionnaire après stadification radiologique (57). Enfin, certains auteurs avancent le fait que seule une évaluation chirurgicale du statut ganglionnaire donne une information fiable et permet une prise en charge individualisée (58).

Dans notre étude, 36% des patientes n'ont pas eu de TEP – TDM. Ainsi, les recommandations nationales actuelles indiquant la réalisation d'une TEP – TDM dans l'évaluation radiologique du statut ganglionnaire ne seraient pas suivies dans plus de 30% des cas. Si on s'intéresse à deux périodes différentes de prise en charge, on s'aperçoit que 77% des patientes (n=111/144) prises en charge entre 1999 et 2007 n'ont pas eu de TEP – TDM tandis qu'entre 2008 et 2015, seulement 20% des patientes (n=72/368) n'ont pas eu cet examen d'imagerie. Ces résultats montrent une nette amélioration des pratiques qui sont devenues de plus en plus uniformes avec, ces dernières années, une quasi systématisation de la réalisation d'une TEP-TDM dans l'évaluation initiale du statut ganglionnaire. Enfin, 18% des patientes de notre cohorte n'ont eu aucune stadification ganglionnaire (radiologique ou chirurgicale) dans le bilan pré thérapeutique. Ce résultat suggère que la prise en charge thérapeutique par radio

chimiothérapie était réalisée sans connaissance du statut ganglionnaire avec un risque de sous-traitement en cas d'atteinte ganglionnaire.

Par ailleurs, les modalités de stadification ganglionnaire chirurgicale (lymphadénectomie pelvienne, lombo aortique ou les deux associées) ne sont pas consensuelles. En effet, du fait que les adénopathies pelviennes risquent de ne pas être totalement stérilisées après RCC, certaines équipes réalisent des lymphadénectomies pelviennes dans l'évaluation pré thérapeutique du statut ganglionnaire. En effet, certaines études évaluant la persistance d'un résidu tumoral ganglionnaire après RCC ont montré la persistance d'adénopathies métastatiques chez 16% des patientes. Par ailleurs, certains auteurs (59) ont montré que la taille tumorale et la persistance d'une adénopathie pelvienne étaient les principaux facteurs de risque indépendants de rechute pelvienne. A l'opposé, certaines équipes proposent la réalisation d'une lymphadénectomie lombo aortique isolée, dont le seul objectif est de guider l'étendue des champs d'irradiation ; les aires ganglionnaires pelviennes étant systématiquement incluses dans les champs d'irradiation (31) et aucun bénéfice clinique de la lymphadénectomie n'ayant été démontré.

Les résultats de notre étude montrent que les modalités de stadification ganglionnaire chirurgicale (lymphadénectomie pelvienne, lombo aortique ou les deux associées) sont très discordantes, et ce quel que soit le statut ganglionnaire identifié par la TEP – TDM (figure 6). En effet, parmi les patientes ayant eu une évaluation chirurgicale du statut ganglionnaire, 13% des patientes (n=41/326) ont eu une lymphadénectomie pelvienne isolée, 38% des patientes (n=125/326) ont une lymphadénectomie lombo aortique isolée, et 47% des patientes (n=155/326) ont eu les deux associées. Ces résultats disparates confirment les débats existant concernant l'intérêt d'une lymphadénectomie pelvienne associée à la lymphadénectomie lombo-aortique. Au total, si l'on tient compte des recommandations nationales et européennes vigues, celles-ci n'ont été suivies que pour 21% de notre cohorte. Ce résultat peut paraître

extrêmement faible mais il faut tenir compte de l'évolution des pratiques dans le temps avec l'acquisition progressive de TEP-TDM dans les différents centres et la vulgarisation des techniques chirurgicales de lymphadénectomie par voie coelioscopique conventionnelle (transpéritonéale ou rétropéritonéale) ou robot-assistée (60 - 64).

5.2. Modalités de prise en charge thérapeutique

La radio chimiothérapie concomitante s'est imposée comme le traitement de référence depuis une vingtaine d'années. En effet, en 1999 et 2000 sont parues cinq études randomisées (42-46) démontrant un bénéfice en termes de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG). Dans notre étude, il existe une certaine homogénéité concernant la prise en charge thérapeutique avec 90% des patientes qui ont bénéficié d'une RCC. A noter tout de même que 9% des patientes (n=44) ont eu une prise en charge thérapeutique chirurgicale en première intention, complétée par une RCC adjuvante pour 50% d'entre elles (pour 36% d'entre elles, l'information concernant le traitement adjuvant était manquante). Nous n'avons pas pu identifier si cette prise en charge chirurgicale première était due à une sous stadification initiale. Même si l'IRM initiale indiquait des stades FIGO avancés, une discordance pouvait exister avec l'examen clinique, élément qui n'est pas disponible dans notre recueil. Les analyses histologiques définitives indiquaient également des stades FIGO avancés (IB2, IIA et IIB) pour l'ensemble de ces 44 patientes. A noter que les recommandations de certains pays, comme au Japon, indiquent la réalisation d'un traitement chirurgical premier pour les stades FIGO IIB. Ainsi, 45% des cancers du col utérin de stade FIGO IIB sont pris en charge chirurgicalement au Japon (65).

Par ailleurs, l'impact thérapeutique de la chirurgie de clôture chez des patientes traitées par RCC pour un CCLA est encore débattu. Aucune étude randomisée n'a prouvé un bénéfice en termes de survie. Une étude randomisée parue en 2003 avait pour objectif d'évaluer l'intérêt

de la CC, en comparant deux groupes de patientes prises en charge par radiothérapie seule pour un CCLA. Il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative en termes de survie (47). Un essai randomisé français paru en 2012 avait tenté d'évaluer, de manière randomisée, l'intérêt de la CC après RCC. Cette étude a été suspendue au bout de 3 ans en raison d'un nombre insuffisant d'inclusions. Les résultats préliminaires suggéraient que la CC n'avait aucun impact thérapeutique (66). Ainsi, les recommandations françaises actuelles indiquent que « les indications et modalités de la chirurgie de complément (hystérectomie jusqu'à l'exentération pelvienne) sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement » (29). Les recommandations de la SFOG (30) indiquent de manière optionnelle la possibilité de réaliser une « chirurgie complémentaire en cas de reliquat tumoral opérable et sans extension extra pelvienne ». Les recommandations européennes (39) ne mentionnent pas les modalités de la CC. Dans notre étude, la réalisation d'une CC reste très hétérogène, puisque 50% des patientes ayant bénéficié d'une RCC, ont eu une CC. Ces résultats confirment l'absence de consensus concernant la réalisation d'une CC.

Cependant, la CC est la référence dans l'évaluation du résidu tumoral post RCC. De plus, aucun facteur prédictif de résidu tumoral n'a été identifié (67). La réponse thérapeutique histologique étant un élément pronostique majeur (48), certaines équipes réalisent une CC après RCC en cas de persistance d'un résidu tumoral sur l'imagerie de contrôle (48, 68, 69, 70). L'imagerie de référence pour l'évaluation loco régionale est l'IRM. Vincens et coll. ont montré que l'IRM avait une sensibilité de 80% et une spécificité de 55% dans l'évaluation du résidu tumoral cervical après RCC (71). En effet, le remaniement tissulaire post RCC créé par l'inflammation puis la fibrose entraîne un nombre relativement élevé de faux positif sur l'IRM de contrôle. Dans notre étude, la proportion d'IRM réalisée après la RCC était de 44% et 54% respectivement dans les groupes RCC seule et RCC + CC. La taille moyenne du résidu tumoral

évalué par l'IRM de contrôle était de 9,9 mm dans les deux groupes. Cependant, les taux de persistance d'un résidu tumoral à l'IRM de contrôle entre ces deux groupes étaient respectivement de 12% et 32%. Il semble donc que, dans notre étude, la persistance d'un reliquat tumoral était un élément en faveur de la réalisation d'une CC. La taille de ce reliquat tumoral ne semblait pas influencer cette stratégie thérapeutique.

En revanche, il est important de souligner que la CC présente une morbidité importante chez des patientes traitées par RCC pour un CCLA (66). Les principales complications post opératoires observées sont des lymphœdèmes, des abcès, des fistules digestives, urinaires, vasculaires, des péritonites, ou des décès. Une étude parue en 2010 évaluait la morbidité de la CC chez 150 patientes traitées entre 1998 et 2007 par RCC pour un CCLA. 25 % des patientes ont eu des complications postopératoires dont 11 % ont nécessité une reprise chirurgicale ou radiologique. Le risque de complications était par ailleurs significativement augmenté avec l'élargissement de l'hystérectomie et la présence d'un reliquat tumoral (50).

Par ailleurs, dans notre étude, la réalisation d'une CC était très discordante quel que soit la stadification ganglionnaire réalisée, le stade FIGO initial ou le statut ganglionnaire. Concernant les modalités de prise en charge thérapeutique en fonction de la stadification ganglionnaire réalisée, les proportions sont relativement équivalentes entre les quatre groupes (figure 8). Cependant, il existe une part légèrement plus importante (n = 18) de prise en charge chirurgicale première dans le groupe n'ayant pas eu de stadification ganglionnaire (radiologique ou chirurgicale).

Concernant les modalités de traitement en fonction du statut ganglionnaire (figure 9), on a observé moins de CC au profit des RCC seules dans le groupe ayant une dissémination ganglionnaire diagnostiquée dans le bilan pré thérapeutique. Ainsi, la connaissance d'une dissémination ganglionnaire semble entraîner une diminution des CC. La dissémination

lymphatique étant un facteur pronostique péjoratif majeur, il est probable que certaines équipes aient préféré surseoir à la réalisation d'une CC, jugeant que le pronostic était davantage lié à l'atteinte ganglionnaire.

Plusieurs points forts peuvent être avancés au sujet de notre étude. Nous avons inclus 512 patientes provenant de neuf centres français différents, spécialisés en oncologie gynécologique. De nombreuses données pré et post thérapeutiques ont été recueillies. Cet échantillon est donc relativement représentatif des pratiques françaises de 1999 à 2015. Cependant, des biais existent, principalement dus au caractère rétrospectif de notre étude, avec notamment des biais de recueil inhérents à ce type d'étude. De plus, nous avons pour objectif d'évaluer les pratiques chirurgicales. Ainsi nous n'avons pas mentionné les modalités de radiothérapie (doses et champs d'irradiation), qui représentent une part prépondérante dans la prise en charge des CCLA.

Conclusion

Notre étude montre que la prise en charge des CCLA est relativement hétérogène. Si la RCC s'est imposée comme le traitement de référence, de nombreux points restent non consensuels, tant pour les modalités de l'évaluation du statut ganglionnaire, que pour la place de la chirurgie de clôtüre. Si ces interventions chirurgicales permettent d'apporter des renseignements majeurs en termes de pronostic, au prix d'une morbidité non négligeable, aucun bénéfice clinique n'a été prouvé.

Le développement d'une imagerie plus sensible et plus spécifique pour l'évaluation du statut ganglionnaire et du résidu tumoral pourrait permettre de sursoir à ces gestes chirurgicaux. L'IRM associée à la PET est une technique en cours de développement qui pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patientes atteintes d'un CCLA (72). De plus, l'association d'un traitement immunomodulateur à la RCC est également en cours de recherche (73, 74).

Références bibliographiques

- (1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible : <http://globocan.iarc.fr>
- (2) International Agency for Research on Cancer, EUCAN. Disponible : <http://eco.iarc.fr/eucan>
- (3) Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R *et al.* Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*, 2015;51: 2191–2205
- (4) Institut de veille sanitaire (InVS). Données par localisation. Cancer du col de l'utérus. Publié le 01/02/2017. Date de dernière mise à jour le 12/04/2018. Disponible : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus>
- (5) 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.*, 1999;189:12-19
- (6) Rakotomahenina H, Bonneau C, Ramanah R, Rouzier R, Brun JL, Riethmuller D. Épidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. *EMC – Gynécologie*, 2016;11(1):1-12
- (7) Institut National du Cancer (INCA). Vaccination anti-HPV et cancer du col de l'utérus. Date de dernière mise à jour : 04/07/2018. Disponible : <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Infections/Vaccination-anti-HPV-et-cancer-du-col-de-l-uterus>
- (8) Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole, de l'hépatite B et de la vaccination HPV. *Bulletin Epidemiol Hebd*, 2013;8-9:72-76
- (9) Portugal : couvertures vaccinales en 2014 des jeunes filles de 14 ans – vaccination de routine à 13 ans. Disponible : http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.dgs.pt%2Fem-destaque%2Fboletim-de-vacinacao-n9-abril-2015-pdf.aspx&ei=B2KRVefOA8ScygOu14D4CQ&usg=AFQjCNFvF0EXrQPeiCWXLrdUxC153u_0ZQ&bvm=bv.96783405,d.bGQ
- (10) Royaume Uni : Couvertures vaccinales à 12-13 ans en 2013-2014. Department of health (DoH) HPV coverage monitoring. Disponible : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/412264/HPV_Vaccine_Coverage_in_England_200809_to_201314.pdf
- (11) Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, *et al.* Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;8,346:f2032
- (12) Institut National du Cancer (INCA). Dépistage du cancer du col de l'utérus. Date de dernière mise à jour le 30/05/2018. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/De-25-a-65-ans-tous-les-trois-ans>

- (13) Haute Autorité de Santé (HAS). État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Juillet 2010. Disponible : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201011/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf
- (14) Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer*, 2004;100:1035-1044
- (15) Koss L.G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA*, 1989;261:737-743
- (16) Rosenthal AN, Panoskaltsis T, Smith T, Soutter WP. The frequency of significant pathology in women attending a general gynaecological service for postcoital bleeding. *BJOG*, 2001;108:103-106
- (17) Pretorius R, Semrad N, Watring W, Fotheringham N. Presentation of cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1991; 42:48-53
- (18) Haute Autorité de Santé (HAS). Données issues du Registre des tumeurs de l'Hérault et de l'étude Pétri. Disponible : <http://ist.inserm.fr/basisrapports/cancer-pronostic.html>
- (19) Hellman K, Hellström AC, Pettersson BF. Uterine cervix cancer treatment at Radiumhemmet: 90 years' experience. Time trends of age, stage, and histopathology distribution. *Cancer Med.*, 2014;3:284-292
- (20) Loubeyre P, Navarria I, Undurraga M, Bodmer A, Ratib O, Becker C, *et al.* Is imaging relevant for treatment choice in early stage cervical uterine cancer? *Surg Oncol.*, 2012;21:1-6
- (21) Choi SH, Kim SH, Choi HJ, Park BK, Lee HJ. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study. *J Comput Assist Tomogr.*, 2004;28:620-627
- (22) Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). *Gynecol Oncol.*, 2006;103:35-44
- (23) Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, *et al.* Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of Stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases. *Cancer*, 1999;85:1537-1546
- (24) Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer*, 2000;10:305-312
- (25) Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci.*, 2010;101:1471-1479
- (26) Chou HH, Chang HP, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, Wu TI, *et al.* (18)F-FDG PET in stage IB/IIB cervical adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010;37:728-735
- (27) Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Sakamoto S, *et al.* Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med.*, 2011;25:511-519

- (28) Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, *et al.* Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol*, 2012;13:212-220
- (29) Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD 30 cancer invasif du col utérin. Janvier 2010. Disponible : https://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
- (30) Société Française d’Oncologie Gynécologique (SFOG). Référentiel de traitement des cancers du col utérin de type histologique épidermoïde et adénocarcinome. Mars 2016. Disponible : https://sfog.fr/wp-content/uploads/2016/03/referentiel_sfog.pdf
- (31) Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, *et al.* Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.*, 2007;105:304-311
- (32) Cartron G, Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients. *Gynecol Obstet Fertil.*, 2005;33:304-314
- (33) Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cuttillo G, D’Andrea G, *et al.* Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.*, 1996;62:19-24
- (34) Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol.*, 2007;12:165-75
- (35) Lavoue V, Bats AS, Darai E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy are required to stage locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.*, 2008;109:427-428
- (36) Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard AL, Buttarelli M, Jacquemier J, Viens P, *et al.* Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer *Gynecol Oncol.*, 2006;102:74-79
- (37) NCCN Clinical Guideline in Oncology. Cervical Cancer. 2014. Disponible: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
- (38) National Cancer Institute. Cervical Cancer Treatment [Internet]. 2014. Disponible: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/cervical/Patient/page5>
- (39) 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.*, 2012;23:27-32
- (40) AGO. Cervical carcinoma. 2014. Disponible : <http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/stellungnahmen/>
- (41) Nagase S, Inoue Y, Umesaki N, Aoki D, Ueda M, Sakamoto H, *et al.* Evidence-based guidelines for treatment of cervical cancer in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2007 edition. *Int J Clin Oncol.*, 2010;15:117-24
- (42) Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, *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 paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.*, 1999;17:1339-1348

- (43) 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.*, 1999;340:1144-1153
- (44) Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.*, 1999;340:1137-1143
- (45) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, *et al.* Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.*, 1999;340:1154-1161
- (46) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, 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.*, 2000;18:1606-1613
- (47) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, *et al.* Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343-53
- (48) Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, *et al.* Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (groupe des chirurgiens de centre de lutte contre le cancer). *Gynecol Oncol.*, 2006;102:523-529
- (49) Lavoué V, Voguet L, Bertel C, Mesbah H, Williaume D, Laguerre B, *et al.* Place de la chirurgie avant et après radiochimiothérapie des cancers du col localement évolués : à propos de 102 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2011;40:11-21
- (50) Touboul C, Uzan C, Mauguén A, Gouy S, Rey A, Pautier P, *et al.* Morbidity de la chirurgie de clôtüre après radio-chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du col de stade avancé. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010;39:624-631
- (51) Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, Mourregot A, Fabbro M, Saint-Aubert B *et al.* Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: Surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol.*, 2009;114:404-409
- (52) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer*, 2003;39:2470-2486
- (53) Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012;12:CD007406
- (54) European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC. Chemotherapy followed by surgery vs radiotherapy plus chemotherapy in patients with stage Ib or II cervical cancer. EORTC Protocol 55994. Disponible : [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00039338](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00039338)
- (55) Averette HE, Donato DM, Lovecchio JL, Sevin BU. Surgical staging of gynecologic malignancies. *Cancer*, 1987;60:2010-2020

- (56) Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, *et al.* Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.*, 2003;89:160-167
- (57) Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 2008;112:1954-1963
- (58) Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic Oncology*, 2005;99:536-544
- (59) Rouzier R, Morice P, De Crevoisier R, Pomel C, Rey A, Bonnet K, *et al.* Survival in cervix cancer patients treated with radiotherapy followed by radical surgery. *Eur J Surg Oncol.*, 2005;31:424-433
- (60) Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou TH, Lambaudie E, *et al.* Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol.*, 2003;91:326-331
- (61) Querleu D. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: description of a technique. *Gynecol Oncol.*, 2008;109:81-85
- (62) Gouy S. Single-port laparoscopy and extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.*, 2011;123:329-332
- (63) Narducci F. Early experience of robotic-assisted laparoscopy for extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy up to the left renal vein. *Gynecol Oncol.*, 2009;115:172-174
- (64) Leblanc E, Narducci F, Gouy S, Morice P, Ferron G, Querleu D. Lymphadénectomies laparoscopiques dans les cancers gynécologiques. *EMC – Techniques Chirurgicales – Gynécologie* 2013;8:1-15
- (65) Mikami M, Aoki Y, Sakamoto M, Shimada M, Takeshima N, Fujiwara H, *et al.* Surgical Principles for Managing Stage IB2, IIA2, and IIB Uterine Cervical Cancer (Bulky Tumors) in Japan. *Int J Gynecol Cancer*, 2014;24:1333-1340
- (66) Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, *et al.* Results of the GYNECO 02 Study, an FNCLCC Phase III Trial Comparing Hysterectomy with No Hysterectomy in Patients with a (Clinical and Radiological) Complete Response After Chemoradiation Therapy for Stage IB2 or II Cervical Cancer. *The Oncologist* 2012;17:64-71
- (67) Lavoué V, Voguet L, Bertel C, Mesbah H, Williaume D, Laguerre B, *et al.* Place de la chirurgie avant et après radiochimiothérapie des cancers du col localement évolués : à propos de 102 cas. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2001;40:11-21
- (68) Mariagrazia D, Anna F, Gabriella F, Francesco F, Daniela S, Giuseppe D, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer: long-term outcome and complications. *Gynecol Oncol.*, 2005;99:166-170
- (69) Azria E, Morice P, Haie-Meder C, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, *et al.* Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiation therapy for stage IB2/II cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol.*, 2005;12:332-337

- (70) Houvenaeghel G, Lelievre L, Butarelli M, Jacquemier J, Carcopino X, Viens P, *et al.*
Contribution of surgery in patients with bulky residual disease after chemoradiation for advanced cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol.*, 2007;33:498-503
- (71) Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S, *et al.* Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy : correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. *Cancer*, 2008;113:2158-65
- (72) Mongula JE, Bakers FCH, Vöö S, Lutgens L, van Gorp T, Kruitwagen RFFPM, *et al.* Positron emission tomography-magnetic resonance imaging (PET-MRI) for response assessment after radiation therapy of cervical carcinoma: a pilot study
- (73) Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, *et al.*
Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol.*, 2017;35:4035-4041
- (74) Lheureux S, Butler MO, Clarke B, Cristea MC, Martin LP, Tonkin K, *et al.*
Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus-related cervical carcinoma. *JAMA Oncol.*, 2018;4:173-776

Annexe 1

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 supérieur à 3 mm et < 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

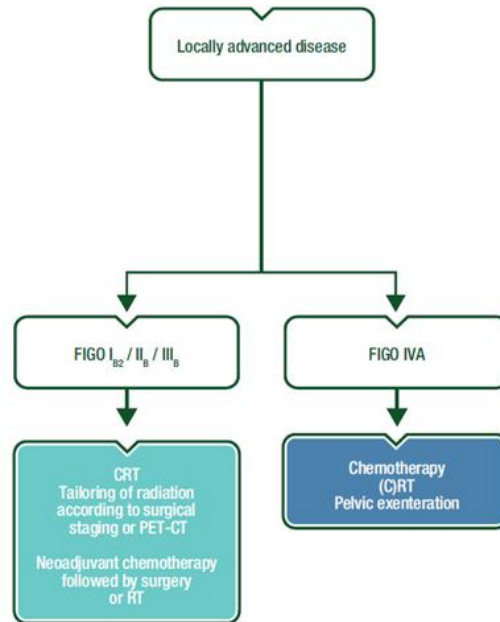
Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

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

Classification des cancers du col utérin selon la Fédération International de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), 2009.

<http://screening.iarc.fr/viaviliappendix1.php?lang=2>

Annexe 2



Algorithme de prise en charge des cancers du col utérin à un stade localement avancé, selon les dernières recommandations européennes (39)

État des lieux de la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés : étude rétrospective multicentrique française sur une cohorte de 512 patientes (groupe de recherche FRANCOGYN)

Résumé :

Concernant la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés, les recommandations actuelles indiquent la réalisation d'une lymphadénectomie lombo aortique seule en l'absence de dissémination lombo aortique diagnostiquée à la TEP - TDM. Dans le cas contraire, il est indiqué la réalisation d'une radio chimiothérapie concomitante d'emblée avec extension des champs d'irradiation au niveau lombo aortique. Certains éléments de cette prise en charge restent cependant débattus. L'objectif de notre étude est de réaliser une évaluation des pratiques françaises depuis 17 ans. Nous avons recueilli rétrospectivement les données de 512 patientes ayant un cancer du col utérin prouvé histologiquement, à un stade FIGO IB2 à IVA, prises en charge entre janvier 1999 et janvier 2015, dans l'un des neuf centres du groupe de recherche FRANCOGYN. 36% des patientes n'ont pas eu de TEP – TDM et 18% n'ont eu aucune stadification ganglionnaire pré thérapeutique. Il a été réalisé une lymphadénectomie pelvienne isolée, lombo aortique isolée ou les deux associées pour respectivement 13%, 38% et 47% des patientes. 90% des patientes ont eu une radio chimiothérapie concomitante, qui a été complétée par une chirurgie de clôture dans 50% des cas. Ainsi, certains éléments de la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés ne sont pas consensuels. Si la radio chimiothérapie est le traitement de référence, il existe une grande hétérogénéité dans l'évaluation du statut ganglionnaire. De plus, la réalisation d'une chirurgie de clôture est également très hétérogène et sa place reste encore à définir dans la stratégie thérapeutique.

Mot clés : cancers du col utérin, prise en charge, lymphadénectomie, chirurgie de clôture

Management of locally advanced cervical cancer: a French multicenter retrospective study on a cohort of 512 patients (FRANCOGYN research group)

Abstract:

Regarding the management of locally advanced cervical cancer, current recommendations indicate that para aortic lymphadenectomy alone should be performed if there is no para aortic lymph node dissemination diagnosed by PET - CT. In the opposite case, a concurrent chemoradiotherapy without lymphadenectomy is indicated with extension of the radiation fields to the para aortic area. However, some parts of this therapeutic strategy remain debated. The aim of our study was to carry out an evaluation of French practices in referent centres.

We retrospectively collected data from 512 patients with histologically proven cervical cancer, at an advanced FIGO stage (IB2 to IVA), managed between January 1999 and January 2015, in one of the nine centers of the FRANCOGYN research group.

36% of the patients did not have PET-CT and 18% had no pre-therapeutic nodal staging. Isolated pelvic lymphadenectomy, isolated para aortic lymphadenectomy, or both were performed for 13%, 38% and 47% of patients, respectively. 90% of patients had concurrent chemoradiotherapy, which was completed by total hysterectomy in 50% of cases.

Some elements of the management of locally advanced cervical cancer are not consensual. Although concurrent chemoradiotherapy is the standard of care, there is a heterogeneity in the evaluation of lymph node status. In addition, performing a hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy is also very heterogeneous and its place remains to be defined in the therapeutic strategy.

Keywords: Uterine cervical carcinoma, management, lymphadenectomy, hysterectomy

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