

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Invasion paramétriale des cancers du col de moins de 4 cm
opérés à l'hôpital Jeanne de Flandre**

Présentée et soutenue publiquement le 05 Juin 2013 à 16h00

au Pôle Formation

Par Marie Trudel

Jury

Président : Monsieur le Professeur VINATIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur NICKERS
Monsieur le Docteur BOULANGER
Monsieur le Docteur KERDRAON
Monsieur le Docteur MERLOT

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur COLLINET

Sommaire

1.INTRODUCTION	1
2.GENERALITES	3
2.1 EPIDEMIOLOGIE	3
2.2 STADIFICATION.....	3
2.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	4
2.4 LA PARAMETRECTOMIE (ELARGISSEMENT AUX PARAMETRES) : CLASSIFICATION	5
2.5 LA TRACHELECTOMIE ELARGIE	7
2.6 COMPLICATIONS, QUALITE DE VIE.....	8
2.7 NERVE-SPARING	9
3.PATIENTES ET METHODES.....	12
3.1 LES PATIENTES	12
3.2 PROTOCOLES THERAPEUTIQUES.....	13
3.3 ANALYSES STATISTIQUES	14
4.RESULTATS	15
4.1 LES PATIENTES	15
4.2 CARACTERISTIQUES TUMORALES PRE-OPERATOIRES (TABLEAU 2).	16
4.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	18
4.4 RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DEFINITIFS (TABLEAU 4).....	23
4.5 CORRELATION IRM PRE-OPERATOIRE ET RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES FINAUX.....	28
4.6 TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	29
4.7 SUIVI (Tableau 6)	32
4.8 RECIDIVE (Tableau 7).....	35
4.9 DECES	37
5.DISCUSSION	39
5.1 INVASION PARAMETRIALE	39
5.2 FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE PRE-OPERATOIRES.....	45
5.3 APPORT DE L'IRM.....	46
5.4 PLACE DE LA CURIETHERAPIE NEO ADJUVANTE.....	49
5.5 CHIRURGIE MOINS RADICALE : ETUDES PROSPECTIVES REALISEES, ETUDES EN COURS.....	52
5.6 OPTIONS THERAPEUTIQUES POSSIBLES POUR LA PRESERVATION DE LA FERTILITE.....	61

6.CONCLUSION.....	64
7.ANNEXES	66
BIBLIOGRAPHIE.....	70

1.INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est la troisième cause de cancer chez la femme dans le monde et la quatrième cause de décès par cancer (1).

Le stade précoce du cancer du col est défini par des lésions de moins de 4cm, sans atteinte paramétriale et avec une extension de moins du tiers supérieur du vagin, équivalent dans la classification de FIGO aux stades IA, IB1 et IIA1(2). Grâce à une meilleure efficacité du dépistage, nous observons une augmentation du nombre de femmes diagnostiquées à un âge plus jeune et en âge d'avoir des enfants, et donc avec un désir fort de garder une fertilité. En effet, près de 45% de tous les cancers du col surviennent chez des patientes de moins de 45 ans (3). D'autre part, l'âge moyen des femmes primipares est de plus en plus avancé.

Il n'existe pas de traitement standard des stades IB1. Les différentes options thérapeutiques sont :

- Un traitement chirurgical, le geste de référence étant une colpo-hystérectomie élargie, une ovariectomie bilatérale (optionnelle dans certaines indications bien définies en réunion pluridisciplinaire) et une lymphadénectomie pelvienne. Une alternative conservatrice est possible et est représentée par une trachélectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne (intervention de Dargent), sous certaines conditions.
- Une association radiochirurgicale, en général une curiethérapie préopératoire suivie de la chirurgie 6 à 8 semaines plus tard.
- Plus rarement, une association radiothérapie et curiethérapie.

A l'heure actuelle, aucun consensus n'a été atteint sur la possibilité d'une chirurgie moins radicale, ni sur le nerve-sparing comme traitement standard des cancers précoces.

Le geste chirurgical a montré un excellent contrôle de la maladie avec un pronostic en terme de survie relative à 5ans de 91,5 % pour les cancers de stade précoce (57,7 % lorsque le cancer est diagnostiqué à un stade régional ; 17,2 % pour un stade métastatique) (4), au prix d'une morbidité non négligeable qui peut affecter la qualité de vie des patientes, en particulier sur le plan urinaire et sexuel.

Dans le cadre d'une désescalade thérapeutique se pose la question de la possibilité d'hystérectomie simple non élargie, voire d'une chirurgie conservatrice, comme traitement possible pour les cancers de stade précoce.

Nous rapportons ici les résultats d'une série rétrospective monocentrique. 70 patientes ont été prises en charge par chirurgie ou par association radiothérapie-chirurgie pour des tumeurs du col de moins de 4cm.

Le but de cette étude est d'évaluer l'incidence de l'invasion paramétriale dans cette population et d'essayer de définir les caractéristiques des patientes potentiellement éligibles à une chirurgie moins radicale.

2.GENERALITES

2.1 EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie ainsi que l'apparition il y a une cinquantaine d'années d'un test cytologique de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU), ont permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. En France, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence, avec 3068 cas estimés pour l'année 2005. Le pic d'incidence est à 40 ans. Pour l'année 2005, le cancer du col de l'utérus est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1067 décès estimés. Le pic de mortalité est à 50 ans (5).

2.2 STADIFICATION.

La Société Française d'Oncologie Gynécologique SFOG et le Réseau Régional de Cancérologie Onco Nord Pas de Calais (6) ont bâti des référentiels et des schémas de prise en charge des cancers du col.

Le protocole de traitement des cancers du col utérin de type histologique épidermoïde et adénocarcinome se base sur le stade et la présence de métastases ganglionnaires.

La stadification se fait selon la nomenclature de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (6) (ANNEXE 1).

2.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Pour les cancers du col de moins de 4cm, selon le stade et l'envahissement ganglionnaire, plusieurs options thérapeutiques sont proposées, selon le Réseau Régional de Cancérologie Onco Nord Pas de Calais (6) (ANNEXE 2).

Traitements non chirurgicaux (6)

Radiothérapie

_ externe RTE :

- 45GY en moyenne en 5 à 6 semaines par fraction de 1.8 Gy par séance en IMRT / Tomothérapie
Champ : pelvien seul ou pelvi-lomboaortique, surdosages locaux possibles (atteinte paramétriale et/ou ganglionnaire pelvienne)
- En association avec la chimiothérapie = radio-chimiothérapie concomitante (RT-CT)
Actuellement : Cisplatine 40mg/m²/j, 1fois/semaine pendant les 5-6 semaines de la RTE

Alternative : 5FU-Cisplatine à dose complète, toutes les 3 semaines.

_ curiethérapie :

- Seule (petit volume) ou en complément, à 45Gy d'une RT(-CT) externe pour une tumeur de gros volume
- En interstitiel dans certaines récurrences, dose variable.

Chimiothérapie

_ concomitante à la radiothérapie

_ métastatique.

2.4 LA PARAMETRECTOMIE (ELARGISSEMENT AUX PARAMETRES) : CLASSIFICATION

Le paramètre est une densification du tissu conjonctif pelvien situé au-dessus de l'uretère qui le sépare du paracervix, il contient les artères et veines utérines, et quelques lymphatiques. Il s'étend de la paroi pelvienne latérale au bord latéral du col. Le paracervix est la partie située sous l'uretère, il contient les artères vaginales, les plexus veineux et les lymphatiques utéro-vaginaux.

L'atteinte paramétriale dans le cancer du col se fait soit par extension latérale le long du ligament cardinal, soit par contact direct avec la tumeur, soit par embole lymphovasculaire (7).

Cette atteinte est un des facteurs de risque associé à un mauvais pronostic (8)

Les indications actuelles de la paramétrectomie sont les stades IA2 avec emboles vasculaires sur pièce de conisation et les stades IB1 (2).

Le but de cette paramétrectomie est de retirer les lésions occultes sous formes d'emboles ou de ganglions atteints (2).

La paramétrectomie consiste en l'exérèse des moyens de fixité de l'utérus, qui sont sectionnés au plus près des parois pelviennes. La partie supérieure du vagin est sectionnée.

D. Querleu propose en 2008 (8) une nouvelle classification des hystérectomies radicales, se basant sur l'extension latérale de la résection. Il décrit 4 types d'hystérectomie radicale, allant de A à D.

Le type A consiste en une résection minimale du paracervix. Cette résection est une hystérectomie extrafasciale, sans libération de l'uretère. Le paracervix est sectionné médialement par rapport à l'uretère, qui n'est pas disséqué, mais latéralement par rapport au col. Les ligaments utérosacrés et vésicoutérins ne sont pas sectionnés à distance de l'utérus. La résection vaginale est a minima, environ moins de 10mm, sans emporter le paracolpos. Les nerfs hypogastriques sont complètement préservés. Certaines études évaluent la sécurité carcinologique de cette chirurgie dans la prise en charge de cancers du col invasifs de moins de 2cm, sans métastase lymphatique et sans embole, et de cancers plus avancés après curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie.

Le type B ou colpohystérectomie élargie de type proximal (ancien type II de Piver) consiste en une section transversale du paracervix au niveau de l'uretère. C'est actuellement le traitement standard des stades IB et IIA, qu'on appelle également hystérectomie élargie modifiée. Le sous-type B1 résèque partiellement les ligaments utéro sacrés et vésicoutérins. L'uretère est disséqué et éloigné latéralement, permettant une section du paracervix au niveau du tunnel urétéral. Le sous-type B2 correspond au sous-type B1 avec retrait des ganglions lymphatiques latéraux paracervicaux.

Le type C ou colpohystérectomie élargie de type distal consiste en une section du paracervix à la jonction vasculaire iliaque interne. La section du ligament utérosacré se fait au niveau du rectum et du ligament vésicoutérin au niveau de la vessie.

L'uretère est complètement mobilisé. 15 à 20 mm du vagin est retiré, accompagné du paracolpos. Le sous-type C1 correspond à l'identification systématique des nerfs externes du plexus hypogastrique inférieur et à leur préservation, technique décrite sous le terme de nerve-sparing. Le ligament sacrotérin est sectionné après individualisation et séparation des nerfs hypogastriques. Le sous-type C2 sectionne complètement le paracervix, incluant la partie caudale de la veine utérine. Il n'y a pas de préservation des fibres nerveuses autonomes. Ce sous-type correspond au type III de Piver.

Le type D consiste en une résection étendue latéralement. Le sous-type D1 résèque tout le paracervix jusque la paroi latérale pelvienne avec résection des vaisseaux hypogastriques. Le sous-type D2 résèque en plus les fascias et structures musculaires adjacentes.

2.5 LA TRACHELECTOMIE ELARGIE

La trachélectomie radicale par voie vaginale a été décrite par Dargent en 1994. Elle consiste en l'exérèse du col, des paramètres, du fond vaginal, en laissant le corps utérin et les annexes, le tout combiné à une lymphadénectomie pelvienne (9).

Cette technique a été adaptée à la laparotomie, à la coelioscopie et au robot. Le but est de maintenir une fertilité à la patiente, sans diminuer la survie globale et la survie sans récurrence.

Les critères de sélection des patientes sont stricts :

- Information éclairée de la patiente,
- Désir fort de garder une fertilité,

- Age maximum de 40-45 ans,
- Taille tumorale inférieure à 2cm,
- Stade FIGO : IA1 avec embolie, IA2, IB1 de moins de 2cm (10)
- Carcinome de type épidermoïde.
- Statut ganglionnaire négatif.

La présence d'embolie comme seul facteur de risque n'est pas une contre-indication formelle à cette procédure (3).

Ces critères peuvent être élargis, en incluant une chimiothérapie néoadjuvante, dans certaines indications bien précises (9).

Ces 20 dernières années, les résultats oncologiques ont confirmé que le taux de récurrence est inférieur à 5% et les résultats obstétricaux prometteurs (3). Une méta-analyse de 2008 (11) sur plus de 900 patientes traitées dans le monde par trachélectomie élargie montre que le taux de récurrence est de l'ordre de 4% et le taux de mortalité de 2%.

2.6 COMPLICATIONS, QUALITE DE VIE

La paramérectomie est source d'une morbidité importante, essentiellement urinaire. Il s'agit de sténoses, fistules urétérales (4%), de rétention urinaire plus ou moins persistante (3 à 5%), d'infections urinaires (8%) (12), que la chirurgie soit coelioscopique ou par laparotomie. Ces complications peuvent être particulièrement délicates à prendre en charge et invalidantes pour les patientes. Les complications sont classifiées le plus souvent selon le glossaire de Chassagne (13). Dans l'étude

de Bergmark et Al. (14), les patientes ayant subi une colpohystérectomie élargie avaient à 5 ans 8.9 fois plus de risque d'avoir des mictions incomplètes, 21.8 fois plus de risque de développer une dysurie, en comparaison aux patientes ayant subi une hystérectomie totale simple. Chen et Al. (15), quant à eux, ont noté une augmentation significative de l'incontinence urinaire de 9.4%, ainsi qu'un bilan urodynamique perturbé à 6 mois chez 53% des patientes. Hsu a questionné 91 patientes opérées 2 ans auparavant. Il a été retrouvé 70.3% de constipation, 43% d'incontinence urinaire, 42% de dysurie, 22% de pollakiurie (16).

La morbidité sexuelle n'est pas nulle, avec entre 7 et 62% d'arrêt de la vie sexuelle, 56% de baisse de la libido, 62% de défaut de lubrification et 26 à 30% de dyspareunies (17).

L'enjeu thérapeutique depuis ces 10 dernières années est de réduire la mortalité de la pathologie cervicale tout en améliorant la qualité de vie des patientes (18).

2.7 NERVE-SPARING

L'hystérectomie élargie et la lymphadénectomie pelvienne entraînent un certain nombre de morbidités, notamment sur le plan urinaire et sexuel. Ces complications peuvent être reliées à des lésions nerveuses pelviennes. La lymphadénectomie pelvienne peut entraîner des lésions du nerf génitofémoral et du nerf obturateur. L'hystérectomie totale élargie peut être responsable de lésions des nerfs hypogastriques (fibres sympathiques), des nerfs splanchniques pelviens (fibres parasympathiques), et des branches vésicales du plexus pelvien. S'est donc développé le concept de préservation nerveuse dit « nerve-sparing » au cours de

l'hystérectomie totale élargie. Cette technique a été décrite par de nombreuses équipes (19)(20)(21). Les trois temps forts de cette préservation nerveuse sont la dissection du ligament utéro-rectal et du ligament utéro-sacré pour la préservation du nerf hypogastrique, l'identification de la veine utérine profonde et du paracervix permettant de faciliter la préservation du plexus hypogastrique inférieur et enfin la dissection du ligament utéro-vésical et de la partie terminale de l'uretère afin de permettre la préservation des branches vésicales du plexus hypogastrique inférieur. Cette procédure semble présenter de nombreux avantages en terme de morbidité urinaire (22).

Cibula et Al. (23) ont étudié la qualité de vie des patientes avec et sans nerve sparing. La qualité de vie est dégradée pour les deux groupes mais il existe une différence significative en ce qui concerne la fréquence du transit, l'incontinence urinaire, la dysurie et la qualité de vie sexuelle.

Liang en 2010 (24) a comparé la fonction urinaire de 82 patientes ayant bénéficié de la technique du nerve sparing à 81 patientes n'ayant pas bénéficié de cette technique. Il a trouvé une différence significative, sur la sensation de réplétion vésicale, sur le taux de miction complète et sur le nombre de jours nécessaires pour obtenir un résidu post mictionnel inférieur à 50mL.

Dans le cadre des cancers du col de stade précoce, le traitement chirurgical a prouvé son efficacité sur le plan carcinologique. La colpohystérectomie élargie est un geste technique difficile, nécessitant un apprentissage. C'est un geste également réservé à des équipes chirurgicales spécialisées. Par les modifications trophiques tissulaires qu'elle engendre, la curiethérapie peut renforcer la complexité de l'intervention. Outre la difficulté opératoire, la paramétrectomie en elle-même est tributaire d'une morbidité urinaire et sexuelle, indépendamment des techniques développées sur la préservation nerveuses.

Depuis quelques années, certaines équipes (6;25-31) réfléchissent à une désescalade thérapeutique, permettant de diminuer la complexité technique de la chirurgie, de réduire la morbidité afin d'améliorer la qualité de vie des patientes, tout en gardant le contrôle de la maladie. La problématique est donc de connaître l'incidence de l'invasion paramétriale dans les cancers du col débutants, afin d'évaluer la faisabilité d'un traitement moins radical, tout en restant efficace sur le plan carcinologique. Le deuxième enjeu est de trouver les critères de sélection des patientes potentiellement éligibles à ce traitement moins radical.

3.PATIENTES ET METHODES

3.1 LES PATIENTES

Cette étude rétrospective regroupe 70 patientes traitées pour un cancer du col utérin de moins de 4cm entre avril 1996 et février 2012. Le recueil des données s'est fait en étudiant les dossiers médicaux des patientes.

135 patientes ont été prises en charge pour un cancer du col utérin à l'Hôpital Jeanne de Flandre.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Tumeur prouvée histologiquement par biopsie ou conisation.
- Réalisation d'une colpohystérectomie élargie ou d'une trachélectomie élargie.
- Evaluation de la taille tumorale à 4cm de grand axe maximum, par le chirurgien, ou par l'imagerie (IRM, TDM, échographie).

81 patientes ont donc été étudiées.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Dossier incomplet (1 patiente)
- Découverte histologique sur pièce d'hystérectomie (3 patientes)
- Cancer sur col restant (2 patientes)
- Types histologiques rares ne répondant pas à la prise en charge standard :
 - Contingent neuroendocrine (2 patientes)
 - Composante vitreuse (1 patiente)
 - Carcinome à cellules claires (1 patiente)
 - Carcinosarcome (1 patiente)

Au total, 70 patientes ont été retenues pour l'analyse des résultats, 46 patientes avec une tumeur de moins ou égale à 2cm, 24 patientes avec une tumeur entre 2 et 4cm.

3.2 PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Tous les dossiers étaient discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'évaluation du statut ganglionnaire par lymphadénectomie pelvienne était le premier temps opératoire.

Puis la colpohystérectomie ou trachélectomie élargie était réalisée dans le même temps opératoire, ou après un délai minimal de 6 semaines après la fin de la curiethérapie. En 1998 et 1999, la chirurgie était effectuée sans délai pré-établi après la curiethérapie.

Les différentes voies d'abord étaient la laparotomie, la voie vaginale coelio-assistée et la coelioscopie, plus ou moins robot-assistée à partir de juin 2008.

Les indications de curiethérapie néoadjuvante sont :

- Tumeur de plus de 2cm,
- Invasion paramétriale suspectée par l'imagerie

La présence d'embolies n'est pas une indication de curiethérapie pré opératoire.

Les contre-indications à la curiethérapie pré opératoire sont :

- Refus de la patiente,
- Utérus polyfibromateux,
- Incapacité technique (impossibilité de cathétériser le col utérin).

Les indications de radiothérapie post opératoire sont discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les principaux critères pris en compte sont :

- Marges non in sano
- Taille finale supérieure à 2cm (taille prédictive inférieure ou égale à 2cm)
- Age jeune
- Absence de curiethérapie pré opératoire
- Invasion paramétriale.

3.3 ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse des survies a été réalisée par la méthode de Kaplan Meyer, à partir de la date de la lymphadénectomie. Elles ont été comparées en analyse univariée par le test du Log-Rank. Les variables qualitatives sont reportées en pourcentage, les variables quantitatives sont reportées en moyenne et intervalle de confiance. Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée statistiquement comme significative.

4.RESULTATS

4.1 LES PATIENTES

70 patientes ont été incluses dans notre série.

Le Groupe 1 inclut toutes les patientes ayant une taille tumorale prédictive inférieure à 2cm, ou égale à 2cm et n'ayant pas reçu de curiethérapie néo-adjuvante.

Le Groupe 2 inclut toutes les patientes ayant une taille tumorale prédictive supérieure à 2cm, ou égale à 2cm et ayant reçu une curiethérapie néo-adjuvante.

Les caractéristiques cliniques des patientes sont décrites dans le Tableau 1.

	GROUPE 1 (≤ 2CM)	GROUPE 2 (2-4CM)	TOTAL
	n= 46	n=24	n=70
Age (IC)	41,7 (39,3-44,1)	46 (40,9-51)	43,3 (40,9-45,7)
BMI (IC)	23,63 (22,1-25,1)	25,5 (22,6-28,4)	24 (22,7-25,3)
Parité	2	3	2,4
Biopsie	43 (93,5%)	23 (95,8%)	66 (94,3%)
Conisation	35 (76,1%)	13 (54,2%)	48 (68,6%)

Moyenne (intervalle de confiance)

Tableau 1 - Caractéristiques cliniques des patientes

46 patientes avaient une tumeur de taille égale ou inférieure à 2cm.

L'âge moyen des patientes était de 43 ans (41-45). La parité moyenne des patientes était de 2.4.

94.3% des patientes ont eu une biopsie. 68.6% ont eu une conisation. 2 conisations ont été réalisées en plus d'une biopsie posant déjà le diagnostic.

4.2 CARACTERISTIQUES TUMORALES PRE-OPERATOIRES (TABLEAU 2).

Dans 70% des cas, il s'agissait d'un carcinome épidermoïde, dans 24.3% des cas d'un adénocarcinome. Une forme mixte a été diagnostiquée (carcinome épidermoïde et adénocarcinome), un adénocarcinome micro invasif, un carcinome adénoquameux, un carcinome in situ.

Des embolies étaient présents dans 63.2% des cas renseignés (non renseigné : 20.8%). Le plus grand axe tumoral moyen lors de la conisation était de 14mm. Les marges post-conisation étaient atteintes dans 72.1% des cas. La profondeur moyenne était de 6mm (non renseignée dans un tiers des cas).

Une IRM pré-opératoire a été réalisée dans 81.4% des cas, 3 fois en pré conisation, 54 fois en post conisation. Aucun résidu tumoral n'a été retrouvé en imagerie dans un tiers des cas. La taille moyenne retrouvée était de 10.8mm. Une invasion paramétriale proximale a été suspectée 11 fois.

Au terme du bilan pré-opératoire, 82.6% des tumeurs étaient de stade IB1, 7.3% de stade IIBproximal, 4.3% de stade IIA, 2.9% de stade IA1 ou IA2.

La taille prédictive moyenne tumorale était de 17.4mm. 50 patientes avaient une taille prédictive inférieure ou égale à 2cm.

		GROUPE 1 (≤ 2CM)	GROUPE 2 (2-4CM)	TOTAL
		n= 46	n=24	n=70
Conisation		35 (76,1%)	13 (54,2%)	48 (68,6%)
	Emboles présents	14 (56%)	10 (76,9%)	24 (63,2%)
	Prof: moyenne (IC)	4,85 (4,05-5,65)	9,4 (4,2-14,6)	6 (4,5-7,5)
	Taille: moyenne (IC)	11,2 (9,7-12,7)	22,1(17,7-26,5)	14 (11,9-16,1)
	Marges atteintes	20 (62,5%)	11 (100%)	31 (72,1%)
	Multifocalité	8 (25%)	3 (27,3%)	11 (25,6%)
IRM		33 (71,7%)	24 (100%)	57 (81,4%)
	Présence tumeur	8 (21,2%)	18 (81%)	26 (34,3%)
	Taille: moyenne (IC)	12,1 (9,9-14,3)	22,4 (17,2-27,6)	10,8 (7,3-14,3)
	Invasion paramétriale	1 (3,1%)	10 (43,5%)	11 (20%)
Stade				
	IA1	2 (4,4%)	0	2 (2,9%)
	IA2	2 (4,4%)	0	2 (2,9%)
	IB1	40 (89%)	17 (70,9%)	57 (82,6%)
	IIA	1 (2,2%)	2 (8,3%)	3 (4,3%)
	IIB proximal	0	5 (20,8%)	5 (7,3%)
Taille prédictive: moyenne (IC)		12 (10,1-13,9)	29 (26,5-31,5)	17,4 (14,8-20)

Moyenne (intervalle de confiance)

Tableau 2 - Caractéristiques tumorales pré-opératoires

prof : profondeur

4.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.

Traitements néo-adjuvants et chirurgie (Tableau3).

			GROUPE 1 (≤ 2CM)	GROUPE 2 (2-4CM)	TOTAL
			n=46	n=24	n=70
Curie néo-adj			0	17 (70,8%)	17 (24,3%)
Type de chir					
	Robot		8 (17,4%)	5 (20,8%)	13 (18,6%)
	Coelio		12 (26,1%)	0	12 (17,1%)
	Voie vaginale		17 (37%)	3 (12,5%)	20 (28,6%)
	Laparo		6 (13%)	15 (62,5%)	21 (30%)
	TE		3 (6,5%)	1 (4,2%)	4 (5,7%)
AB			24 (52,2%)	20 (83,3%)	44 (62,9%)
Temps opératoire moyenne (IC)			270,6 (243,6- 297,6)	251,7 (208- 295,3)	265,8 (243,6- 288)
Nombre de ganglions prélevés moyenne (IC)			21 (18,2-23,8)	26,3 (22,7- 29,9)	22,8 (20,5- 25,1)
Complications					
	Per-op		6 (13%)	4 (16,7%)	10 (14,3%)
	Post-op		16 (34,8%)	6 (25%)	22 (31,4%)
		G Id	12	4	16
		G II	1	0	1
		G IIIb	3	2	5
Nb jours d'hospitalisation moyenne (min- max)			7 (4-14)	6,7 (4-10)	6,9 (4-14)
Nb jours de sondage moyenne (min- max)			3,1 (1-26)	3,2 (1-10)	3,3 (1-26)

Tableau 3 - Traitements néo-adjuvants et chirurgie

TE : Trachélectomie Elargie, AB : Annexeomie Bilatérale

Curiethérapie néo-adjuvante

17 patientes ont reçu une curiethérapie néoadjuvante, soit 70.8% des patientes du groupe 2, et 24.3% de l'ensemble des patientes.

7 patientes ayant une tumeur entre 2 et 4cm n'ont pas reçu de curiethérapie néoadjuvante pour les raisons suivantes :

- Refus de la patiente,
- Choix en réunion multidisciplinaire d'une chimiothérapie néo adjuvante car décision de trachélectomie
- Difficultés opératoires lors de la lymphadénectomie pelvienne première ayant abouti à une laparoconversion et à la réalisation du geste radical dans le même temps,
- Utérus polyfibromateux,
- Sténose du col.

Une curiethérapie n'a pas été complète (25 Grays) par non coopération de la patiente.

Sur les 9 patientes avec une taille tumorale prédictive égale à 2 cm, 3 ont reçu une curiethérapie néo-adjuvante. Pour ces 3 patientes, aucune n'a présenté de résidu tumoral sur la pièce finale d'hystérectomie, ni de récurrence.

Sur les 6 patientes avec une taille tumorale prédictive égale à 2cm et n'ayant pas reçu de curiethérapie néo-adjuvante, 3 ont présenté un résidu tumoral infiltrant sur la pièce finale d'hystérectomie, une patiente a présenté une récurrence. Il s'agit d'une patiente de 62 ans. Un adénocarcinome papillaire a été diagnostiqué sur biopsie. L'IRM retrouvait une tumeur mesurée à 2cm. L'examen final de la pièce d'hystérectomie retrouvait une tumeur de 22mm de grand axe et de 8mm de

profondeur, atteignant l'isthme et le myomètre. Il n'y a pas eu de traitement adjuvant. La patiente a présenté une récurrence 2 ans plus tard, traitée par radio-chimiothérapie concomitante. La patiente est décédée 4 ans plus tard d'un carcinome rénal à cellules claires.

Chimiothérapie néo-adjuvante

Une patiente a bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante composée de 3 cures de TAXOTERE EPURIBICINE CISPLATINE. Cette patiente de 28 ans, nullipare s'est vue découvrir en septembre 2010 un adénocarcinome infiltrant multifocal de 38mm sur conisation. L'IRM retrouvait un doute sur une tumeur résiduelle avec une suspicion d'invasion paramétriale. Devant le jeune âge de la patiente, son désir de garder une fertilité, il a été décidé de réaliser une chimiothérapie néoadjuvante, puis une lymphadénectomie pelvienne par coelioscopie suivie d'une trachélectomie élargie par voie basse. L'examen anatomopathologique définitif ne retrouvait ni résidu tumoral infiltrant, ni envahissement ganglionnaire ni paramétrial. Avec un recul de 22 mois, la patiente ne présente pas de récurrence.

Chirurgie

Une annexectomie bilatérale a été réalisée chez 44 patientes (taux= 62.9%).

Toutes les patientes ont eu une lymphadénectomie pelvienne.

30% des colpohystérectomies ont été réalisées par laparotomie, dont 62.5% des tumeurs de plus de 2cm, 28.6% ont été réalisées par voie basse, 18% par

coelioscopie robot-assistée et 17.1% par coelioscopie. 4 trachélectomies ont été réalisées.

Le temps opératoire moyen était de 265.8 minutes, soit 4 heures 20 minutes. La durée d'intervention était significativement plus longue par robot, en moyenne 358 minutes ($p=0,001$), ceci s'expliquant par la durée du docking, et par l'apprentissage de cette technique récente.

Nous avons pu relever 10 complications per-opératoires, soit un taux de 14.3% : 4 plaies vésicales, une plaie rectale et une plaie urétérale, 4 hémorragies ayant nécessité une transfusion.

22 complications post-opératoires ont été observées, soit un taux de 31.4%. Selon la classification de Dindo et Clavien (ANNEXE 3) (25), il y eu 16 complications de grade I (dysurie, incontinence urinaire, dyspareunies), une complication de grade II (thrombose veineuse profonde), 5 complications de grade IIIb (un abcès, une sténose urétérale, un hématome, un lymphocèle surinfecté). Le taux de morbidité urinaire est de 21.4%, le taux de complications urinaires de grade III est de 5.71%. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les différents abords chirurgicaux. Néanmoins, 55% des patientes opérées par voie vaginale ont décrit des complications essentiellement dysuriques ou une incontinence urinaire. La laparotomie, voie d'abord la plus utilisée, présente le taux de complications le plus bas (avec 19%), ce sont surtout des complications consécutives à la perte sanguine (la nécessité d'une transfusion s'est posée uniquement en cas de laparotomie), des complications thrombo-emboliques, et moins dysuriques.

La réalisation d'une curiethérapie néo-adjuvante n'a pas influencé de façon significative le taux de complications. Dans ce groupe de patientes ayant reçu une curiethérapie, le taux de complications est de 47%, la morbidité urinaire de 29.4%.

La durée moyenne du séjour était de 6.9 jours. La durée moyenne du sondage urinaire était de 3.3 jours.

4.4 RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES DEFINITIFS (TABLEAU 4)

		GROUPE 1 (≤ 2CM)	GROUPE 2 (2-4CM)	TOTAL
		n=46	n=24	n=70
Tumeur présente		22 (47,8%)	13 (54,2%)	35 (50%)
Taille moyenne (IC)		13 (9,7-16,3)	18,3 (11,6-25)	15 (11,7-18,3)
Taille déf moyenne (IC)		14,5(12,4-16,6)	19,7 (15,1-24,3)	16,3 (14,1-18,5)
Type histo				
	CEI	14 (63,6%)	8 (61,5%)	22 (31,4%)
	ADK	7 (31,8%)	2 (15,4%)	9 (12,9%)
	Carcinome adénosquameux	1 (4,6%)	2 (15,4%)	3 (4,3%)
	CEI + ADK	0	1 (7,7%)	1 (1,4%)
Multifocalité		1 (4,5%)	2 (16,7%)	3 (8,8%)
Emboles présents		5 (31,3%)	5 (55,6%)	10 (40%)
Engainement périnerveux		0	2 (33,3%)	2 (13,3%)
Marges atteintes		2 (9%)	0	2 (6,5%)
Prof moyenne (IC)		6,7 (4,5-8,9)	9,8 (3,7-15,9)	7,7 (5,2-10,2)
N+		1 (2,2%)	0	1 (1,4%)
Invasion ovarienne		0	0	0
Invasion paramétriale		0	1 (7,7%)	1 (1,4%)
Invasion vaginale		2 (9%)	1 (7,7%)	3 (4,3%)

Tableau 4 - Résultats anatomopathologiques définitifs

ADK: Adénocarcinome, CEI: Carcinome Epidermoïde Infiltrant, prof : profondeur

Taille tumorale définitive

8 patientes avaient initialement une taille tumorale prédictive inférieure à 2cm et ont eu au final une taille tumorale supérieure à 2cm. Parmi ces 8 patientes, une patiente n'avait pas de taille tumorale estimée par IRM et n'avait pas eu de conisation. Sur les 8 patientes, 4 ont reçu une radiothérapie adjuvante.

Une seule récurrence est survenue parmi ce groupe de 8 patientes, traitée par radiochimiothérapie concomitante.

Résidu tumoral

35 patientes n'ont présenté aucun résidu tumoral infiltrant sur la pièce définitive d'hystérectomie ou de trachélectomie, soit 50% des patientes. Il a été retrouvé par ailleurs 1 CIN1, 6 CIN3 et 2 adénocarcinomes in situ.

La taille moyenne tumorale sur la pièce d'hystérectomie était de 16.3mm. 40% des résidus présentaient des emboles. Les marges étaient atteintes dans 6.5% des cas. La profondeur moyenne retrouvée était de 7.7mm.

Dans le groupe des 17 patientes ayant reçu une curiethérapie néo-adjuvante, 8 avaient un résidu tumoral infiltrant sur la pièce finale d'hystérectomie, soit un taux de réponse complète de 53%. Parmi les 10 patientes qui ont eu une conisation et une curiethérapie, deux ont présenté un résidu tumoral infiltrant, mais une des deux patientes n'a pas eu de curiethérapie complète (25Gy). Parmi les 7 patientes n'ayant pas eu de conisation mais ayant effectué une curiethérapie, 6 ont présenté un résidu tumoral infiltrant.

48 patientes ont eu une conisation. Parmi des 48 patientes, 12 patientes avait une conisation in sano. Un seul résidu a été retrouvé, résidu de 28mm, non vu en IRM, la patiente a reçu une chimiothérapie adjuvante. Aucune récurrence n'a été notée dans le cas de conisation in sano.

Envahissement ganglionnaire

Il a été retrouvé un envahissement ganglionnaire, soit un taux d'envahissement de 1.4%, ce qui paraît normal, puisque dans cette série, les patientes sont incluses si leur statut ganglionnaire est négatif.

Il s'agit d'une patiente de 31 ans, mère de 4 enfants. Le diagnostic de carcinome épidermoïde infiltrant avait été fait sur pièce de conisation en octobre 2000, la lésion mesurait 15mm. L'IRM ne retrouvait ni tumeur résiduelle, ni invasion paramétriale, classant la tumeur au stade IB1. La patiente a reçu comme traitement une lymphadénectomie pelvienne coelioscopique et d'une colpohystérectomie élargie de type proximale par voie basse, sans annexectomie bilatérale.

L'examen anatomopathologique définitif ne retrouvait pas de tumeur résiduelle sur la pièce d'hystérectomie, mais retrouvait une micrométastase de 2mm iliaque gauche. Après réunion multidisciplinaire, il n'y a pas eu de traitement complémentaire. Après un recul de plus de 9 ans, il n'est pas survenu de récurrence.

Invasion paramétriale

Il a été retrouvé une invasion paramétriale, soit un taux d'invasion de 1.4%. Le taux d'invasion paramétriale dans le groupe des cancers de taille inférieure ou égale à 2cm est donc nul.

Il s'agit d'une patiente de 36 ans, mère de trois enfants. Le diagnostic de carcinome épidermoïde infiltrant bien différencié kératinisant a été fait sur biopsies en août 2011. L'IRM retrouvait une lésion de 29mm avec une extension aux paramètres proximaux de façon bilatérale, classant la tumeur au stade IIBproximal. Il a donc été préconisé en réunion de concertation multidisciplinaire de réaliser une lymphadénectomie pelvienne par voie coelioscopique avec examen extemporané. En cas de négativité de celui-ci, une curiethérapie serait organisée avec traitement chirurgical 6 semaines après la fin du traitement néo-adjuvant. Une lymphadénectomie a donc été débutée par voie coelioscopique mais devant les difficultés opératoires, à savoir une difficulté d'exposition, et des difficultés anesthésiques, une laparoconversion a été décidée, au cours de laquelle une lymphadénectomie pelvienne bilatérale ainsi qu'une colpohystérectomie élargie de type C ont été réalisées. Les résultats anatomopathologiques définitifs étaient en faveur d'un carcinome épidermoïde infiltrant non kératinisant mesurant 29mm de grand axe, avec présence d'emboles. Le paramètre droit était infiltré avec marges d'exérèse saines. La cytologie péritonéale ainsi que le curage pelvien sont revenus négatifs. La patiente a bénéficié d'une radiothérapie post opératoire. Avec un recul de 19 mois, il n'a pas été noté de récurrence.

Dans le groupe des tumeurs de taille comprise entre 2 et 4cm traitées par curiethérapie néo-adjuvante, il n'a été noté aucune invasion paramétriale.

Invasion ovarienne

Il n'a été noté aucune invasion ovarienne.

Invasion vaginale

Nous avons pu noter 3 invasions vaginales, dont 2 chez des patientes avec une tumeur de taille prédictive inférieure ou égale à 2cm.

La première patiente était âgée de 44 ans au moment du diagnostic fait en mai 1996 sur biopsie. Il s'agit d'un carcinome épidermoïde. Il n'a été réalisé ni conisation, ni IRM. A l'examen clinique, la tumeur mesurait moins de 2cm. Une lymphadénectomie pelvienne suivie d'une colpohystérectomie de type B par voie basse ont été réalisées. A l'examen anatomopathologique final, la tumeur mesurait 35mm de grand axe, 17mm de profondeur avec une effraction isthmique et vaginale, classant la tumeur au stade IIA. Le traitement adjuvant a consisté en une radiothérapie et une curiethérapie. Malheureusement, le suivi n'a pas été effectué à Jeanne de Flandre.

La deuxième patiente était âgée de 43 ans. Le diagnostic de carcinome épidermoïde a été posé en août 2005 sur pièce de conisation. La lésion mesurait 2mm avec une profondeur de 2mm, classant la tumeur au stade IA1. Il n'y avait pas d'embolie. L'IRM ne retrouvait pas de tumeur résiduelle. La colpohystérectomie a été réalisée par coelioscopie, sans annexectomie bilatérale, et s'est compliquée d'une appendicite congestive nécessitant une réintervention. La pièce finale retrouvait un carcinome épidermoïde de 8mm de grand axe et de 1mm de profondeur. L'invasion vaginale mesurait 5*1mm et a nécessité une reprise chirurgicale. Une surveillance rapprochée a été décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Malheureusement, la patiente a présenté une récurrence centro-pelvienne de 4cm diagnostiquée en décembre 2007, traitée par radiochimiothérapie.

La troisième patiente était âgée de 72 ans. Un adénocarcinome a été diagnostiqué sur biopsie. L'IRM retrouvait une tumeur de 30mm. Après une lymphadénectomie pelvienne négative, une curiethérapie a été réalisée, puis, 9 jours plus tard, une colpohystérectomie élargie par voie basse, sans annexectomie bilatérale. La pièce finale retrouvait un carcinome adénosquameux de 35mm de grand axe et de 25mm de profondeur. Il n'a pas été réalisé de traitement complémentaire. La patiente n'a malheureusement pas été suivie à Jeanne de Flandre.

4.5 CORRELATION IRM PRE-OPERATOIRE ET RESULTATS

ANATOMOPATHOLOGIQUES FINAUX.

L'IRM précédée ou non d'une conisation sous-estime la taille tumorale de 3mm en moyenne ($p=0.01$). Dans le cas d'une IRM réalisée après conisation, la taille est sous-estimée de 2.6mm en moyenne. Dans le cas où l'IRM est réalisée sans conisation préalable, la taille est sous-estimée de 4mm en moyenne. Mais ces deux derniers résultats sont à la limite de la significativité (respectivement $p=0.0594$ et 0.0562).

Dans le cas d'une IRM réalisée après conisation, le taux de détection du résidu tumoral, et donc la sensibilité de l'IRM est de 12,5%. La spécificité est de 84% et la valeur prédictive négative de 69,6%.

L'IRM a détecté 11 invasions paramétriales. Parmi ces 11 patientes, 3 n'ont pas reçu de traitement néo adjuvant, et une seule au final avait une invasion paramétriale. Aucune patiente n'a eu d'invasion paramétriale non détectée par l'IRM.

4.6 TRAITEMENTS ADJUVANTS

Chimiothérapie adjuvante

Une patiente a reçu une chimiothérapie adjuvante. La patiente avait refusé la curiethérapie néoadjuvante. Les résultats anatomopathologiques définitifs ont retrouvé un adénocarcinome infiltrant de 36mm de grand axe, sans invasion paramétriale ni ganglionnaire. Le traitement adjuvant a consisté en une radiochimiothérapie. La patiente a présenté une récurrence centro-pelvienne 9 mois plus tard, traitée par chimio- et hormonothérapie. La patiente est décédée un an plus d'une hémorragie pelvienne.

Radiothérapie adjuvante (Tableau 5)

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4	Patiente 5	Patiente 6	Patiente 7	Patiente 8	Patiente 9	Patiente 10
Age	25	39	36	36	51	44	36	48	36	32
Conisation	oui	non	oui	oui	oui	non	oui	non	non	oui
Histo	CEI	ADK	CIN3	CEI	CEI	CEI	ADK	ADK	CEI	ADK
Emboles	oui	nr	non	oui	non	nr	non	nr	nr	oui
Profondeur	nr	nr	4,5	4	3	nr	5	nr	nr	6
IRM	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui
Taille pré-op	15	14	0	3,5	10	nr	20	36+ invasion paramétriale	28+invasion paramétriale	25
Stade	IB1	IB1	IB1	IA2	IB1	IIA	IB1	IIB	IIB	IB1
Traitement	TE pas d'AB	CHE Coelio AB	CHE Laparo pas d'AB	CHE coelio pas d'AB	CHE voie vaginale AB	CHE voie vaginale AB	CHE Robot AB	Refus curieth CHE Robot AB	CHE Laparo AB	CHE Robot AB
Résidu	5mm	20mm	0 ADK in situ	28mm	15mm	35mm + invasion vaginale	17mm	36mm pas d'invasion paramétriale	29mm pas d'invasion paramétriale	13mm
Taille finale	20	20	7	31,5	25	35	27	36	29	38
Marges	non in sano	saines	saines	saines	saines	saines	saines	saines	saines	saines
Emboles	nr	oui	non	oui	oui	non	non	oui	oui	nr
Autres TT adj	non	non	non	non	non	non	non	CT	non	non
Issue	Récidive à 26 mois Décès à 35 mois	Récidive à 64 mois évolutive à 72 mois	pas de signe de récidive à 113 mois	pas de signe de récidive à 11 mois	pas de signe de récidive à 22mois	nr	pas de signe de récidive à 36 mois	récidive à 7 mois décès à 22mois	pas de signe de récidive à 17mois	pas de signe de récidive à 37 mois

Tableau 5 - Radiothérapie post opératoire

ADK : Adénocarcinome, CEI : Carcinome Epidermoïde Infiltrant, CIN3 : Cervical Intraepithelial Neoplasia,

TE : Trachélectomie Elargie, AB : Annexectomie Bilatérale, CHE : ColpoHystérectomie Elargie, nr : non renseigné, CT : ChimioThérapie

10 patientes ont reçu une radiothérapie post opératoire, 7 dans le groupe 1, 3 dans le groupe 2.

L'âge moyen des patientes était de 38 ans.

6 patientes sur 10 avaient eu une conisation.

Le type histologique était équitablement réparti entre carcinome épidermoïde et adénocarcinome.

Seule une patiente n'avait pas eu d'IRM pré-opératoire. En imagerie, une invasion vaginale et 2 invasions paramétriales étaient suspectées.

Une patiente était de stade IA2 multifocal, 6 patientes de stade IB1, une patiente de stade IIA et 2 patientes de stade IIBproximal.

Aucune patiente n'a reçu de curiethérapie pré-opératoire, car certaines tumeurs avaient une taille prédictive inférieure à 2cm ou car une patiente a refusé la curiethérapie.

D'un point de vue chirurgical, 3 patientes n'ont pas eu d'annexectomie bilatérale. Il y a eu une trachélectomie, 2 colpohystérectomies élargies par coelioscopie, 2 par laparotomie, 2 par voie basse, 3 par robot.

Toutes les patientes présentaient une taille définitive supérieure à 2cm, sauf une patiente qui ne présentait pas de résidu tumoral infiltrant, mais un adénocarcinome in situ avec marges limites.

Seules deux patientes présentaient des marges d'exérèse limites.

Des embolus tumoraux étaient présents chez 5 patientes (dans un cas, leur présence n'était pas renseignée).

Une patiente a reçu une radio-chimiothérapie concomitante.

3 patientes ont récidivé et 2 sont décédées de leur récurrence.

Le suivi moyen global est de 3 ans et 4 mois. Le suivi moyen sans récurrence est de 3 ans, le taux de survie sans récurrence est de 75%.

4.7 SUIVI (Tableau 6)

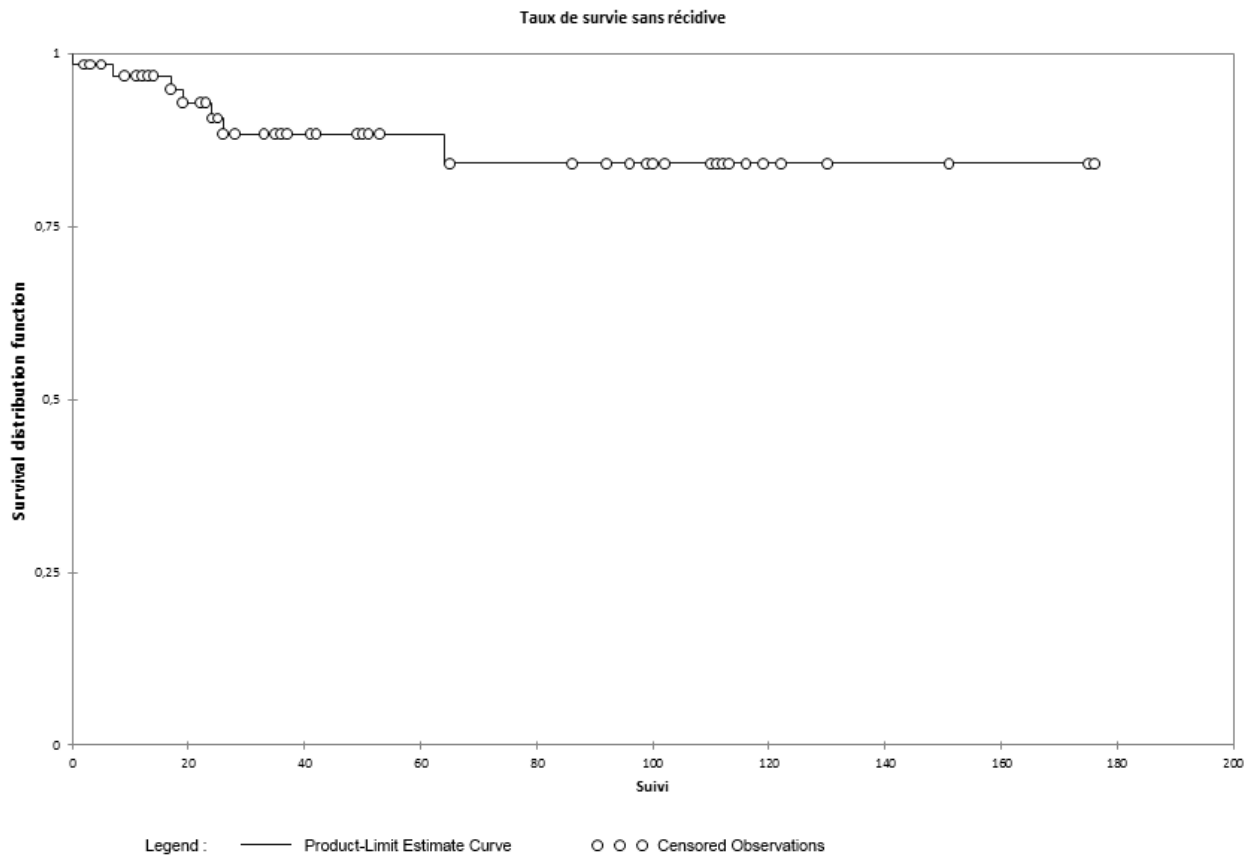
	GROUPE 1 (≤ 2CM)	GROUPE 2 (2-4CM)	TOTAL
	n=46	n=24	n=70
Suivi:moyenne (IC)	60,1 (44,8-75,4)	40 (25,9-54,1)	57,3 (45,5-69,1)
	nr: 4 (8,7%)	nr: 2 (8,3%)	nr: 6 (8,6%)
Récurrence	4 (8,7%)	4 (16,7%)	8 (11,4%)
	Centro-pelvienne	4	4
	A distance	1	3
Décès	3	3	6
	Lié au cancer	1	1
			2

Tableau 6 - Suivi, récurrence et décès

Le suivi moyen des patientes était de 4 ans et demi. 6 patientes (8.6%) ont été perdues de vue. 34 patientes (53.1%) ont été suivies 3 ans au minimum et 23 (35.9%) au moins 5 ans.

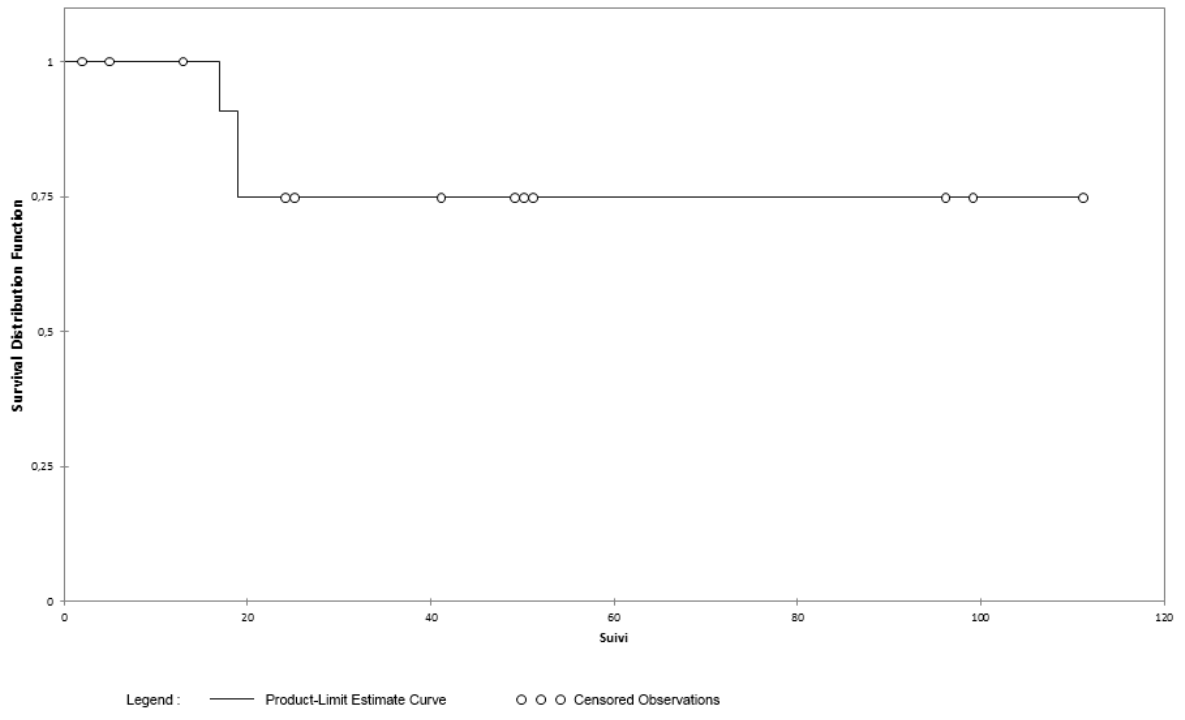
Le taux de survie sans récurrence à 3 et 5 ans est de 85.5%.

Le taux de survie sans récurrence est de 100% pour les 11 patientes ayant une tumeur de moins de 2cm, ayant eu une conisation in sano et sans résidu tumoral à l'examen anatomopathologique définitif.



Le taux de survie sans récurrence à 3 et 5 ans des patientes ayant reçu une curiethérapie néo-adjuvante est de 75% et un taux de récurrence de 17.6%. Toujours chez ces patientes ayant reçu une curiethérapie néo-adjuvante, aucun critère tel que la taille, la présence d'un résidu à l'examen anatomopathologique final, le type histologique, la présence d'embolies n'a été retrouvé comme facteur de risque de récurrence statistiquement significatif.

Taux de survie sans récurrence en cas de curiethérapie néoadjuvante



4.8 RECIDIVE (Tableau 7)

		RECIDIVE 1	RECIDIVE 2	RECIDIVE 3	RECIDIVE 4	RECIDIVE 5	RECIDIVE 6	RECIDIVE 7	RECIDIVE 8
Age		25	39	43	32	48	62	39	34
Histologie		CEI bien différencié kératinisant	ADK mucineux	CEI	CEI	ADK mucineux	ADK papillaire	CEI	CEI
Traitement		TE + RT	CHE coelio (AB) + RT	CHE Coelio (pas d'AB)	curieth + CHE laparo (AB)	refus curieth + CHE robot (AB)+ RT-CT	CHE voie vaginale (AB)	curieth+ CHE laparo (AB)	curieth + CHE laparo (pas d'AB)
Taille tumorale									
	Prédictive	15	14	2	28	36	20	30	36
	Finale	20	20	10	19 (0 résidu)	36	22	12	12
Profondeur		nr	7	1	0	18	8	nr	nr
Marges		Envahies	Saines	Envahie (invasion vaginale)	Saines	Saines	nr	saines	saines
Emboles									
	Conisation	nr	nr	non	oui	nr	nr	oui	nr
	Pièce d'hystérectomie	nr	oui	non	non	oui	nr	oui	non
Stade		IB1	IB1	IA1	IB1	IB1	IB1	IB1	IIB
Type de récurrence		Centro pelv	Centro pelv	Centro pelv	Centro pelv puis 2ème centro pelv + M1 hépatiques	Centro pelv	Centro pelv	centro pelv puis à distance	centro pelv + péritonéale
Traitement récurrence		CT	CT puis palliatif	RT-CT	RT-CT	CT + hormonot hérapie	RT-CT	RT-CT puis palliatif	pelvectomie + RT-CT
Survie sans récurrence		26	64	26	19	7	24	17	19
Issue		décès choc septique 35 mois	récurrence évolutive 72 mois	pas de signe de récurrence 73 mois	CT en cours 65 mois	décès hémorragie 22 mois	décès autre cancer 74 mois	évolutif 22 mois	pas de signe de récurrence 24mois

Tableau 7 : Récurrences

ADK: Adénocarcinome, CEI: Carcinome Epidermoïde Infiltrant, TE: Trachélectomie Elargie, AB: Annexectomie Bilatérale, CHE: ColpoHystérectomie Elargie, nr: non renseigné, CT: ChimioThérapie, RT: RadioThérapie

8 récurrences ont été retrouvées, dont 4 dans le groupe des tumeurs de moins de 2cm. L'âge moyen est de 40 ans (min:25 – max:62).

Le délai de survenue est en moyenne à 2 ans et un mois. Le délai minimal est de 7 mois, le délai maximal de 5 ans et 4 mois.

Il s'agit dans 5 cas d'un carcinome épidermoïde et dans 3 cas d'un adénocarcinome.

Sur le plan chirurgical, 3 patientes n'ont pas eu d'annexectomie. Une patiente a eu une trachélectomie élargie. La colpohystérectomie élargie était réalisée par coelioscopie dans deux cas, par laparotomie dans 3 cas, par robot et par voie vaginale dans un cas chacun.

3 curiethérapies néo-adjuvantes ont été réalisées, une patiente a refusé la curiethérapie pour cette indication.

Une patiente avait une invasion vaginale. Aucune patiente n'avait d'invasion paramétriale.

Les marges étaient saines dans 5 cas (un cas n'était pas renseigné).

3 patientes ont reçu une radiothérapie dont une radio-chimiothérapie concomitante.

Toutes les patientes ont eu une récurrence centro-pelvienne. Une patiente a eu des métastases hépatiques, une patiente une carcinose péritonéale.

Pour le traitement de leur récurrence, toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie, 5 une radio-chimiothérapie concomitante, une patiente a subi une pelvectomie, et enfin une hormonothérapie a été prescrite pour une patiente.

Deux patientes (2.9% des 70 patientes et 25% des récurrences) sont décédées de leur récurrence. Une patiente est décédée d'un autre cancer. Trois patientes ont une récurrence toujours évolutive. Deux patientes n'ont pas de signe de nouvelle récurrence.

En analyse univariée, le seul facteur de risque pré-opératoire retrouvé de façon significative ($p= 0.0499$) est la taille tumorale, avec un odds ratio à 1.073 et un intervalle de confiance compris entre 1 et 1.15.

L'âge, le type histologique, la réalisation d'une conisation, la présence d'embolies, la profondeur d'invasion lors de la conisation ne sont pas des facteurs de risque statistiquement significatifs.

La présence de tissu tumoral sur la pièce d'hystérectomie, qu'il y ait eu conisation, traitement néo-adjuvant ou pas, est un facteur de risque de récurrence statistiquement significatif ($p=0.02$). Le taux de survie à 3 et 5 ans chute de 96% à 75%.

4.9 DECES

6 décès (8.6% des 70 patientes) ont été retrouvés, 2 par suite directe d'une récurrence du cancer du col, 3 d'un autre cancer (1 carcinome rénal à cellules claires, une tumeur gliale frontale gauche, 1 adénocarcinome pulmonaire lobaire supérieur droit). Une patiente est décédée d'une complication d'une cirrhose alcoolique.

Le premier décès directement lié à une récurrence du cancer est survenu chez une patiente de 25 ans, nullipare. Le diagnostic de carcinome épidermoïde a été posé sur une conisation réalisée en 1999. Les marges étaient non ni sano. L'IRM post-conisation ne trouvait pas de tumeur résiduelle. La tumeur a été classée de stade IB1. Sur la pièce de trachélectomie élargie persistait un carcinome de 5mm en

marges non saines. Une radiothérapie adjuvante a donc été décidée. Une récurrence centro-pelvienne a été diagnostiquée en août 2001, après un délai de 23 mois, récurrence traitée par chimiothérapie. La patiente est décédée d'un choc septique en mai 2002.

Le deuxième décès directement lié au cancer concerne une patiente de 48 ans. Les biopsies réalisées pour métrorragies ont permis le diagnostic d'adénocarcinome infiltrant. L'IRM retrouvait une lésion de 36mm avec suspicion d'invasion paramétriale. La patiente avait refusé la curiethérapie néoadjuvante. Une colpohystérectomie élargie de type C a donc été réalisée. Les résultats anatomopathologiques définitifs ont retrouvé un adénocarcinome de 36mm de grand axe, sans invasion paramétriale ni ganglionnaire. Le traitement adjuvant a consisté en une radio-chimiothérapie concomitante. La patiente a présenté une récurrence centro-pelvienne 9 mois plus tard, traitée par chimiothérapie et hormonothérapie. La patiente est décédée un an plus tard d'une hémorragie pelvienne.

5.DISCUSSION

5.1 INVASION PARAMETRIALE

De nombreuses études (7 ; 26-31) ont évalué l'invasion paramétriale dans les cancers du col précoces (*Tableau 8*). Si les paramètres ne sont pas envahis, la valeur oncologique de la paramérectomie pourrait être remise en cause.

Dans notre série, le taux d'invasion paramétriale est de 1.4%, ce qui est concordant avec les données de la littérature, qui situent ce taux entre 0 et 1.94% (7 ; 26-31). De plus, dans le groupe des tumeurs de moins de 2cm et dans le groupe des tumeurs de taille située entre 2 et 4 cm avec curiethérapie adjuvante, l'incidence de l'invasion paramétriale est nulle.

Covens et Al. (26) ont rapporté en 2002, 842 cancers du col de stades IA1, IA2 et IB1. Ils retrouvaient 33 cas d'atteinte paramétriale, soit 4%. Ils définissaient un sous-groupe à bas risque (tumeurs de moins de 2cm, absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne et profondeur d'invasion de moins de 10mm). Dans ce sous-groupe, le risque d'atteinte paramétriale n'est que de 0.6%, soit 3 cas sur 536 patientes.

Wright et Al. (27) reprenaient 594 hystérectomies élargies, pour des cancers de stade IA1 à IIA. Ils retrouvaient une atteinte paramétriale dans 10.8% des cas et celle-ci était un facteur pronostique sur la survie globale et sur la survie sans récurrence. Cette atteinte était statistiquement plus élevée dans le cas de tumeurs de plus de 2cm (84.4% des invasions paramétriales correspondaient à des tumeurs de plus de 2cm). Ils ont également étudié un sous-groupe de tumeurs sans atteinte ganglionnaire pelvienne, de moins de 2cm et sans embolie. Le risque n'était plus que de 0.4% avec un taux de récurrence de 0.7%.

Stegeman et Al. (28) ont étudié dans deux centres 103 cas de cancer du col avec caractéristiques favorables (diamètre maximal de la tumeur de 2cm, profondeur d'invasion du chorion de moins de 10mm, absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne), chez des femmes de moins de 45 ans. Seuls 2 cas, soit 1.94%, avaient une invasion paramétriale.

M.K. Kim et Al. (29) ont mené une étude rétrospective dont l'objectif était de déterminer l'incidence de l'atteinte paramétriale dans les cancers du col débutants de stade IB1 ayant bénéficié d'une chirurgie radicale sans traitement néo adjuvant. Ils ont également comparé les cancers avec envahissement du chorion de moins ou plus de 5mm. Cette étude ne différenciait pas les types histologiques. La durée de suivie était de 57 mois en moyenne. La taille moyenne de la tumeur était de 22.9mm. Le taux d'invasion paramétriale était de 9.6%, soit 36 patientes sur les 375 patientes incluses, toutes avaient une tumeur dont la profondeur d'invasion dépassait 5mm, soit 15.36% dans ce sous-groupe. Toujours dans ce sous-groupe, le taux d'envahissement ganglionnaire était de 23%, soit 54 sur les 235 patientes. 24 récurrences ont été observées (10.2%). Chez les 140 patientes ayant une tumeur avec 5mm ou moins d'invasion du chorion, il n'a été retrouvé aucune invasion paramétriale, un envahissement ganglionnaire pelvien était retrouvé dans 5 cas, soit 3.6%. Il a été noté 3 récurrences, 2 récurrences vaginales traitées par radio chimiothérapie, et une récurrence sur adénopathie subclavière, traitée par chimiothérapie. La différence était statistiquement significative entre les deux groupes, sur le taux d'invasion paramétriale, le taux d'envahissement ganglionnaire pelvien, et sur le taux de survie sans récurrence à 5 ans, de 97.5% pour le sous-groupe d'invasion du chorion inférieur ou égal à 5mm, et de 87.3% pour le 2^{ème} sous-groupe. Dans cette étude, le risque d'invasion paramétriale est donc très faible pour les

patientes présentant un cancer du col de stade 1B1 avec une profondeur d'invasion stromale inférieure à 5mm..

Chang S-J et Al. (7) ont mené une étude rétrospective, afin d'identifier des facteurs de risque d'invasion paramétriale, et de définir un sous-groupe considéré en pré-opératoire comme à faible risque d'invasion paramétriale, en vue d'une chirurgie moins radicale pour les stades IB1. Ont été exclues de l'étude les patientes ayant eu un traitement néo adjuvant, les sarcomes, les tumeurs neuroendocrines. Sur les 317 cas, il a été observé 5.4% d'invasion paramétriale, soit 17 cas. En analyse univariée, une tumeur de taille supérieure à 3cm, le curage pelvien positif, la présence d'embolies lymphovasculaires et une invasion stromale plus profonde sont des facteurs de risque d'envahissement paramétrial. En analyse multivariée, il apparaît qu'une taille tumorale supérieure à 3cm et la présence d'adénopathies pelviennes envahies sont des facteurs indépendants d'invasion paramétriale, avec respectivement un odds ratio à 3.80 et 3.02 (95% IC). 2 facteurs pré-opératoires sont statistiquement significatifs associés à une atteinte paramétriale, à savoir une taille supérieure à 3cm et un taux d'Ag SCC supérieur à 1.40ng/ml. Le taux d'envahissement paramétrial quand la taille tumorale est inférieure à 3cm et que le taux d'Ag SCC est inférieur à 1.40ng/ml est de 1.1% (soit 2/185 « bas risque »). A l'inverse, chez les 132 patientes présentant soit une taille tumorale supérieure à 3cm, soit un taux d'Ag SCC supérieur de 1.4ng/ml, le taux d'invasion paramétriale est de 11.4%. Le risque d'invasion paramétriale est 3.8 fois plus important en cas de tumeur de taille supérieure à 3cm. Dans cette étude, la taille tumorale ainsi que le taux d'Ag SCC sont fortement prédictifs d'une invasion paramétriale des cancers de stade 1B1.

L. Smith et Al. (30) se sont intéressés quant à eux à un sous groupe bien spécifique de patientes, à savoir des patientes de moins de 40 ans, sans ligature tubaire,

présentant un cancer du col de stade IA1 ou IB1 de moins de 2cm, de type épidermoïde, sans embole, ayant bénéficié d'une hystérectomie élargie. Sur les 53 cas retenus, il n'y avait aucune invasion paramétriale, ni aucune atteinte ganglionnaire pelvienne. La profondeur d'invasion était en moyenne de 4mm, donc très proche des stades IA2, et 51 sur les 53 patientes avaient une profondeur d'invasion inférieure à 10 mm. Les taux de survie globale et sans récurrence ne sont pas indiqués.

M. Frumovitz et Al. (31) ont étudié 350 cas de cancer du col, de stade IA2 et IB1. 27 invasions paramétriales ont été observées, ces invasions paramétriales sont statistiquement associées avec des tumeurs de plus de 2cm, de haut grade, avec embolies et adénopathies pelviennes positives. Le taux d'invasion paramétriale était de 8% en cas de stade IB1, en comparaison avec 2% pour les stades IA2. Seul 4% (10) des tumeurs de moins de 2cm avait une invasion paramétriale, contre 14% (17) pour les tumeurs de plus de 2cm. Après contrôle des facteurs de confusion, les auteurs ont retrouvé 2 facteurs statistiquement associés à cet envahissement paramétrial, la taille tumorale supérieure à 2cm, et la présence d'embolies lymphovasculaires. Dans le sous-groupe des 125 tumeurs de moins de 2cm et sans embole, il n'était pas retrouvé d'invasion paramétriale.

J. Kodama et Al. (32) ont identifié dans leur étude regroupant 200 patientes ayant un cancer du col de stade IB1 3 facteurs prédictifs indépendants associés à une non invasion paramétriale. En effet, ils ne retrouvent aucun envahissement paramétrial chez les patientes de moins de 50 ans, avec une tumeur envahissant moins de 10mm le chorion, et sans embole sur pièce de conisation. De plus, 80% des patientes ayant une invasion paramétriale avait une tumeur de plus de 2cm et une profondeur d'invasion stromale de plus de 10mm.

Gemer et Al (33) retrouvaient 58 invasions paramétriales chez 530 patientes d'une étude rétrospective multicentrique, présentant un cancer du col de stade I à IIA, n'ayant pas reçu de chimiothérapie néo adjuvante, soit un taux d'invasion paramétriale de 10.9%. Dans le groupe des patientes ayant une tumeur de moins de 2cm et ne présentant pas d'embolie, le taux chutait à 1.8%. Dans le groupe des tumeurs de moins de 2cm sans embolie ni envahissement ganglionnaire, le taux chutait à 0%.

Au total, les critères qui paraissent les plus discriminants dans la littérature sont une tumeur de moins de 2cm, chez des patientes de moins de 45 ans, sans embolie ni atteinte ganglionnaire pelvienne, dont la profondeur d'invasion stromale est inférieure à 10mm et, dans le cas des carcinomes épidermoïdes, un taux d'Ag SCC inférieur à 1.40ng/ml. Les taux d'invasion paramétriale se situe entre 0 et 1.94%. Le critère le plus fréquemment retrouvé comme statistiquement significatif est la taille ≤ 2 cm. La présence d'embolies, l'envahissement ganglionnaire, la profondeur d'invasion stromale ne sont pas toujours retrouvés comme tels (33).

	Stade FIGO	Nb total de patientes	Caractéristiques du groupe choisi (n)	Invasion paramétriale (%)
Covens 2002 (26)	IA1 IA2 IB1	842	≤2cm, N ^{-a} , prof. inv. ^b <10mm (536)	3 (0.6%)
Wright 2007 (27)	IA1 jusque IIA	594	≤2cm, embole-, N- (270)	1 (0.4%)
Stegeman 2007 (28)	IA1 IA2 IB1	206	≤2cm, prof. Inv. <10mm, âge<45 ans (103)	2 (1.94%)
Kim 2010 (29)	IB1	375	Prof. Inv. ≤5mm (140)	0
Chang 2012 (7)	IB1	317	≤3cm, SCC≤1.4ng/ml (185)	2 (1.1%)
Smith 2012 (30)	IA2 IB1	507	≤2cm, embole-, épidermoïde, âge<40 ans (53)	0
Frumovitz 2009 (31)	IA2 IB1	350	≤2cm, embole- (125)	0
Kodama 2011 (32)	IB1	200	âge<50 ans, prof. Inv.≤10mm, embole- (68)	0

Tableau 8- Revue de la littérature des cas de cancer du col à bas risque.

5.2 FACTEURS DE RISQUE DE RÉCIDIVE PRE-OPERATOIRES

Dans notre étude, le fait que nous n'ayons qu'une invasion paramétriale et le faible effectif de la série ne nous a pas permis d'analyser les facteurs de risque d'invasion paramétriale. Nous nous sommes donc intéressés aux facteurs de risque pré-opératoires de récurrence.

Le taux de survie sans récurrence à 3 et 5 ans est de 85.5%. Le taux de survie sans récurrence est de 100% pour les 11 patientes ayant une tumeur de moins de 2cm, ayant eu une conisation in sano et sans résidu tumoral à l'examen anatomopathologique définitif. Le taux de récurrence dans notre étude est de 11.4%, avec un délai moyen de survenue de 25 mois, pour un suivi moyen de 54 mois. Ces résultats sont concordants avec la littérature (34).

En analyse univariée, seule la taille tumorale prédictive était un facteur de risque de récurrence statistiquement significatif avec un odds ratio de 1.073.

Nous n'avons eu qu'une patiente avec un envahissement ganglionnaire, sous la forme d'une micrométastase. Ce résultat est logique, puisque le critère d'inclusion des patientes était la réalisation d'une colpohystérectomie élargie. Dans notre protocole, la condition à la réalisation de ce geste est l'absence d'atteinte ganglionnaire, l'évaluation ganglionnaire étant le premier temps thérapeutique et pronostique des cancers du col de moins de 4cm. Nous n'avons donc pas pu étudier l'impact de l'envahissement ganglionnaire sur la récurrence, ni sur l'invasion paramétriale.

Xiong (34) a étudié la survie globale et sans récurrence à 5 ans de 432 patientes opérées d'une colpohystérectomie élargie de type B pour un cancer du col de moins

de 4cm. Le suivi moyen est de 72 mois. Le taux de récurrence global est de 14.6%, les taux de survie globale et sans récurrence sont respectivement de 98 et 93%. Le délai moyen de récurrence est de 15 mois. En analyse multivariée, seule la taille est un facteur de risque indépendant pré-opératoire de récurrence. En effet, aucune patiente avec une tumeur de taille égale ou inférieure à 2cm n'a récidivé. En analyse multivariée des facteurs post opératoires, l'envahissement ganglionnaire ainsi que la profondeur d'invasion sont des facteurs de risque de récurrence.

Dans l'étude de Gemer (33), sur 530 patientes, le taux d'invasion paramétriale est de 10.9%. Dans le groupe des tumeurs de moins de 2cm, sans embole, le taux chute à 1.8%, et dans le groupe des tumeurs de moins de 2cm, sans embole ni envahissement ganglionnaire, il est nul. Le critère le plus significatif de survie sans récurrence est la taille tumorale inférieure à 2cm.

Marchiole (35) s'est intéressé à la survie sans récurrence de 257 patientes ayant subi une trachélectomie ou une hystérectomie élargie. Le taux de récurrence est de 6.2%. Les facteurs de risque retrouvés dans cette étude sont la taille et la présence d'embolies.

5.3 APPORT DE L'IRM.

La Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique recommande une évaluation clinique pour la stadification du cancer. Mais il est maintenant reconnu et admis que l'évaluation clinique est sous-optimale, en comparaison aux données chirurgicales et anatomopathologiques. L'extension de la maladie est sous-évaluée dans 17 à 32% des cas dans les cancers de stade IB. L'IRM est considérée comme

le moyen optimal pour stadifier les cancers du col à partir du stade IB1 et plus. Le scanner quant à lui n'a pas prouvé sa précision (36).

Dans notre étude, l'IRM précédée ou non d'une conisation sous-estime la taille tumorale de 3mm en moyenne ($p=0.01$). Dans le cas d'une IRM réalisée après conisation, la taille définitive est sous-estimée de 2.6 mm en moyenne. Dans le cas où l'IRM est réalisée sans conisation préalable, la taille est sous-estimée de 4mm en moyenne. Mais ces deux derniers résultats sont à la limite de la significativité (respectivement $p=0.0594$ et 0.0562). Cette sous-estimation des tailles tumorales est en accord avec les données de la littérature (37).

Dans le cas d'une IRM réalisée après conisation, le taux de détection du résidu tumoral, et donc la sensibilité de l'IRM, est de 12,5%. La spécificité est de 84% et la valeur prédictive négative de 69,6%.

L'IRM a détecté 11 invasions paramétriales. Parmi ces 11 patientes, 3 n'ont pas reçu de traitement néo adjuvant, et une seule au final avait une invasion paramétriale. Aucune patiente n'a eu d'invasion paramétriale non détectée par l'IRM, donnée concordante avec la littérature (1-36-37).

Loubeyre et al. (1) ont mené une revue de la littérature sur l'apport de l'imagerie dans l'évaluation pré-thérapeutique des cancers du col débutants. La corrélation est bonne entre les volumes tumoraux mesurés en échographie, en PET scan et en IRM (95% de corrélation), et les constatations pathologiques. L'IRM possède une valeur prédictive négative supérieure à 90%, en ce qui concerne l'envahissement complet du chorion, c'est-à-dire supérieur au tiers du stroma cervical. L'invasion paramétriale est le critère tumoral le plus souvent évalué en imagerie. L'échographie et l'IRM ont

des performances similaires, avec des spécificités respectives de 56-100% et supérieure à 89%, et des valeurs prédictives négatives respectives de 89-99% et supérieure à 91%.

La détection en imagerie de métastases lymphatiques a été également étudiée mais les résultats sont en faveur d'une faiblesse des techniques d'imagerie pour la détection de petites métastases et de micro métastases (1).

En revanche, Epstein (36) a comparé l'échographie par voie endovaginale ou endorectale à l'IRM dans la détection des tumeurs résiduelles, l'évaluation de la taille tumorale et de l'invasion paramétriale. Ses résultats sont en faveur d'une supériorité de l'échographie. Il n'a pas trouvé que la conisation préalable influence sur les résultats des différentes méthodes d'imagerie.

Ces résultats concordent avec l'étude de Fischerova (37) comparant l'échographie par voie endorectale à l'IRM. La différence la plus significative entre les deux examens concerne surtout la détection de tumeur résiduelle après conisation, pour des tumeurs de petite taille. Cette différence s'expliquerait par le fait que l'IRM tend à sous-estimer la taille tumorale et par sa difficulté à distinguer la tumeur de phénomènes post conisation, alors que l'échographie en associant le doppler est plus précise dans cette distinction. La sonde endorectale aurait plus d'avantages que la sonde endovaginale. Elle permettrait la visualisation du col, des paramètres, des parois rectales, de la paroi postérieure de la vessie, mais pourrait permettre une meilleure délimitation de l'envahissement vaginal. De plus, n'étant pas au contact direct de la tumeur, elle diminuerait les risques de métrorragies.

Jung (38) s'est intéressé à la construction d'un modèle prédictif d'invasion paramétriale basé sur l'IRM. 251 patientes ont été incluses. La sensibilité de l'IRM

était de 43.2% et la spécificité de 92.7%. La valeur prédictive négative de l'examen était de 82%. En identifiant un groupe à bas risque sur des critères uniquement pré-opératoires (stade FIGO IA2 ou IB1, diamètre céphalo caudal inférieur à 10mm et pas d'invasion paramétriale visible en IRM), aucune invasion paramétriale n'a été retrouvée sur l'examen anatomopathologique final, la valeur prédictive négative étant donc de 100%.

5.4 PLACE DE LA CURIETHERAPIE NEO ADJUVANTE.

Dans notre série, 17 patientes ont reçu une curiethérapie néo-adjuvante. Il n'a été retrouvé aucune invasion paramétriale, et le taux de réponse complète est de 53%, résultats en accord avec la littérature (40). Aucune patiente n'a eu de radiothérapie adjuvante.

Néanmoins, le taux de survie sans récurrence à 3 et 5 ans est plus faible que les taux donnés dans la littérature, 75% versus 95% dans l'étude de C. Uzan (39), et 83% dans l'étude de Ngô (40).

Notre taux de complications per et post-opératoires est plus élevé que dans la littérature, 47% de complications et 29.4% de complications urinaires contre 10.1% dans l'étude de Ngô (40). Ceci peut s'expliquer par le fait que dans la littérature, seules sont comptabilisées les complications de grade II et III, à savoir les sténoses et fistules urétérales en ce qui concerne les complications urinaires. Si nous enlevons les complications de grade I, notre taux de morbidité urinaire est de 11.76%.

C. Ngô et Al. (40) proposent une étude rétrospective sur 257 cancers du col de moins de 4cm, sans conisation préopératoire, avec comme traitement une curiethérapie néoadjuvante suivie d'une hystérectomie de type II de Piver avec lymphadénectomie pelvienne. 44% des patientes n'ont pas eu une réponse complète. Parmi elles, 45% avaient uniquement quelques cellules tumorales résiduelles microscopiques. 4.3% de toutes les patientes avaient une invasion paramétriale. Le taux de survie globale est retrouvé à 83%, avec un taux de récurrence locale de 13.2%. Seulement 19% des patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante. Le taux de complications était plus bas que dans la littérature, à savoir 10.1%, ceci s'expliquant par le fait que la chirurgie est moins étendue par réduction du volume tumoral. Les facteurs prédictifs d'une réponse incomplète, à savoir la persistance de lésions tumorales à l'examen anatomopathologique après la chirurgie, sont une taille tumorale > 2cm (odds ratio 2.11), l'atteinte ganglionnaire (OR 2.77), l'adénocarcinome (OR 2.51), la présence d'emboles lymphovasculaires (OR 4.35). En analyse multivariée, 3 facteurs ont été retrouvés comme influençant le taux de survie globale et le taux de survie sans récurrence, à savoir l'atteinte ganglionnaire (OR 4.53 et 8.96 respectivement), l'invasion paramétriale (OR 5.69 et 5.62) et le tabagisme (OR 3.07 et 2.63).

C. Uzan et Al. (39) ont mené une étude rétrospective concernant 162 patientes traitées par curiethérapie néoadjuvante suivie environ 6 semaines plus tard d'une colpohystérectomie élargie par coelioscopie ou laparotomie. L'indication de curiethérapie était posée quand la tumeur était de taille comprise entre 2 et 4cm, ou quand la tumeur mesurait moins de 2cm mais présentait sur la biopsie ou la pièce de conisation des emboles lymphovasculaires, ou bien encore si la présence d'embolie était inconnue. 9 patientes avaient une lésion résiduelle de plus de 5mm. Une seule

invasion paramétriale a été notée, sous forme d'embolie paramétriale, chez une patiente présentant également un envahissement ganglionnaire pelvien et lomboaortique.

Le taux d'invasion paramétriale est donc de 0.6%. Avec un recul de 39 mois en moyenne, aucune patiente ayant une tumeur de moins de 2cm n'a présenté de récurrence. Au total, il a été retrouvé 9 récurrences. Le taux de survie global et sans récurrence à 5 ans était de 95%. Aucun facteur n'a été retrouvé comme influençant statistiquement le risque de récurrence. De plus, la morbidité per et post opératoire notamment urinaire est similaire à celle retrouvée dans d'autres séries de patientes traitées sans traitement néoadjuvant (41), renforçant l'idée que les complications urétrales et vésicales sont liées à la dissection paramétriale et donc à la réalisation d'une hystérectomie radicale. Cette étude confirme le faible taux d'invasion paramétriale avec ce protocole thérapeutique.

M. Resbeut et Al. (42) ont mené une étude prospective d'octobre 1992 à décembre 1995 concernant les résultats de l'association curiethérapie- hystérectomie vaginale non élargie avec annexectomie bilatérale, correspondant à une intervention de type A, chez des patientes qui présentaient les facteurs pronostiques les plus favorables. 22 patientes ont été incluses dans l'étude. La preuve histologique était obtenue soit par biopsie en cas de lésion macroscopiquement évaluable, soit par conisation en cas de lésion infraclinique. 3 cancers étaient de stade IA2 avec embolies, pouvant être assimilés à des formes invasives de faible volume tumoral, 19 cancers étaient de stade IB1. La dimension de la tumeur variait entre 5 et 15mm. Enfin, une lymphadénectomie pelvienne première par coelioscopie permettait d'objectiver l'absence d'atteinte ganglionnaire. L'hystérectomie était réalisée 5 à 8 semaines après la curiethérapie. Dans 86% des cas, soit 19 fois sur 22, la pièce opératoire

était stérilisée. Dans tous les cas, les limites d'exérèse étaient saines. Une plaie veineuse et une plaie vésicale ont été notées comme complications per opératoires. Une seule complication tardive a été identifiée, à savoir une incontinence urinaire d'effort de grade 2. Avec un suivi médian de 29 mois, aucune récurrence n'a été déplorée.

5.5 CHIRURGIE MOINS RADICALE : ETUDES PROSPECTIVES REALISEES, ETUDES EN COURS

Biliatis et Al. (43) ont mené une étude prospective regroupant 62 femmes présentant un cancer du col de stade IB1 de moins de 500mm³, soit une taille de moins de 2cm, 9.75mm en moyenne, et une invasion du chorion de moins de 5mm (1.75mm de moyenne). Ce sont donc des stades IB1 de très petite taille. Deux traitements étaient proposés, soit une simple hystérectomie, soit une conisation, toutes les deux accompagnées d'une lymphadénectomie pelvienne. Il y a eu 57 curages pelviens, un seul est revenu positif. Le suivi moyen était de 4 ans et demi en moyenne. Il n'a pas été noté de récurrence. La profondeur d'infiltration du chorion était en moyenne de 1.55mm, soit très proche des profondeurs observées dans les stades micro invasifs.

Landoni et al. (12) ont réalisé une étude prospective comparant la morbidité, le taux de survie globale, le taux de survie sans récurrence et les récurrences chez des patientes ayant eu une hystérectomie de classe I et chez celles ayant eu une hystérectomie de classe III de la classification de Piver-Rutledge. Cette étude a été menée de 1981 à 1986 mais est parue récemment dans la littérature. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Stade FIGO 1B-IIA,

- Diamètre cervical \leq 4cm, la mesure cervicale étant effectuée par moulage lors de l'examen clinique sous anesthésie générale,
- Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome,
- âge \geq 18 ans,
- absence de contre-indication chirurgicale.

Sur les 125 patientes incluses dans l'étude, celles qui présentaient des facteurs de risque de récurrence, à savoir une invasion paramétriale, des marges non saines ($<3\text{mm}$), des embolies lymphovasculaires et des ganglions positifs, recevaient une radiothérapie adjuvante. Les auteurs ne trouvent pas de différence en termes de récurrence et de survie chez les patientes ayant une tumeur cervicale \leq 3cm, qu'elles aient subi une hystérectomie simple ou une hystérectomie radicale. Cette conclusion ne s'applique pas aux cas où la tumeur était plus grande. En analyse univariée, le facteur prédictif statistiquement significatif de survie globale est la présence de marges saines. En analyse multivariée, deux facteurs de risque préopératoires sont identifiés, le diamètre tumoral et le type histologique, ainsi que deux facteurs de risque anatomopathologiques, la présence de marges saines et la présence d'un envahissement ganglionnaire. Pour l'étude de la morbidité, urinaire en particulier, la sévérité de la morbidité chirurgicale est strictement corrélée au degré d'extension de la résection paramétriale. Néanmoins, à l'époque de l'étude, les complications post opératoires lors d'hystérectomie élargie étaient plus importantes qu'à l'heure actuelle.

Une étude prospective italienne récente menée par Palaia et Al. (44) ont sélectionné 14 patientes âgées de moins de 38 ans, avec un désir de garder une fertilité, et sans fertilité diminuée, sans contre-indication à la chirurgie, avec possibilité d'un suivi strict, présentant un cancer du col de stade FIGO inférieur ou égal au stade IB1, de taille inférieure ou égale à 2cm, sans embolie, sans extension extra-cervicale, sans

métastase. Le protocole chirurgical débutait par une lymphadénectomie pelvienne première par coelioscopie. Si les ganglions étaient positifs, une hystérectomie radicale était réalisée. Si les ganglions étaient négatifs, une trachélectomie extrafasciale était réalisée. La taille moyenne de la tumeur était de 17mm (allant de 14 à 19mm). Avec un suivi moyen de 38 mois, il n'a été noté aucune récurrence. Une patiente est décédée d'un cancer de la vessie. Une sténose cervicale a été observée chez deux patientes. 7 grossesses ont été menées, dont 3 à terme. Deux réserves nuancent cette étude, premièrement le faible effectif de l'étude, deuxièmement le manque de recul.

Deux autres études prospectives italiennes menées par Maneo (45) et Fagotti (46) ont consisté en la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et d'une conisation chez des patientes ayant un cancer du col de stade IB1. Avec un recul médian respectif de 66 et 16 mois, il a été noté une récurrence pelvienne traitée par radiochimiothérapie. 5 hystérectomies totales ont été réalisées dans les 3 à 12 ans, un adénocarcinome microinvasif a été retrouvé.

Etude	Nombre de patientes	Selection	Protocole	Résultats
Biliatis (43)	62	Volume < 500 mm ³ Taille < 2 cm Profondeur < 5 mm	Hystérectomie extrafaciale ou conisation	Taille moyenne : 9,75 mm Profondeur : 1,55 mm Suivi moyen : 4,5 ans Récidive : 0
Landoni (12)	125	FIGO IB IIA Taille ≤ 4cm	Comparaison hystérectomie A versus C	Taille ≤ 3cm : pas de différence sur la récurrence ou la survie
Palaia (44)	14	Age < 38 ans Stade ≤ IBI Taille ≤ 2cm Pas d'embol N-	Trachélectomie extrafaciale	Taille moyenne : 17 mm Suivi moyen : 38 mois Récidive : 0
Maneo (45)	36	Taille < 2cm Stade IBI	Conisation	Taille moyenne : 11,7 mm Suivi : 66 mois Récidive : 1
Fagoti (46)	17	Stade IA2 IB1 Age ≤ 45 ans Taille ≤ 20 mm	Conisation Si N+ : hystérectomie élargie ou chimio adjuvante	4 hystérectomies élargies 2 chimio adjuvantes Suivi : 16 mois Récidive : 0

Tableau 9 : Etude prospective réalisée sur la chirurgie moins radicale

L'étude SHAPE (47) est une étude prospective internationale, multicentrique, randomisée avec comme objectif principal d'étudier la faisabilité et la sécurité carcinologique d'une chirurgie non élargie chez des femmes avec un cancer du col de stade précoce et aux caractéristiques pathologiques favorables, en comparaison au groupe contrôle subissant un geste radical, avec comme critère le taux de survie sans récurrence pelvienne.

Dans le bras de l'hystérectomie simple, une attention particulière est portée quant à l'exérèse complète du col, une colpectomie maximale de 0.5cm est autorisée.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Cancer de stade IA2 ou IB1, dans le cas du stade IA2, une IRM pelvienne est indispensable en cas de diagnostic par biopsie uniquement.
- Taille tumorale de moins de 2cm,
- Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome.

Les types histologiques à haut risque, la présence de métastase lymphatique, la chimiothérapie néoadjuvante et la grossesse sont exclus. La présence d'embolies lymphovasculaires n'est pas un critère d'exclusion.

Les objectifs secondaires de l'étude sont de comparer la morbidité et la qualité de vie de ces patientes avec celles ayant subi une chirurgie radicale en étudiant le taux de survie sans récurrence extrapelvienne, le taux de survie global, la toxicité du traitement. Cette étude évalue également la sensibilité de la technique du ganglion sentinelle pelvien comme déterminant de métastase lymphatique, la survenue d'une invasion des paramètres et des marges chirurgicales.

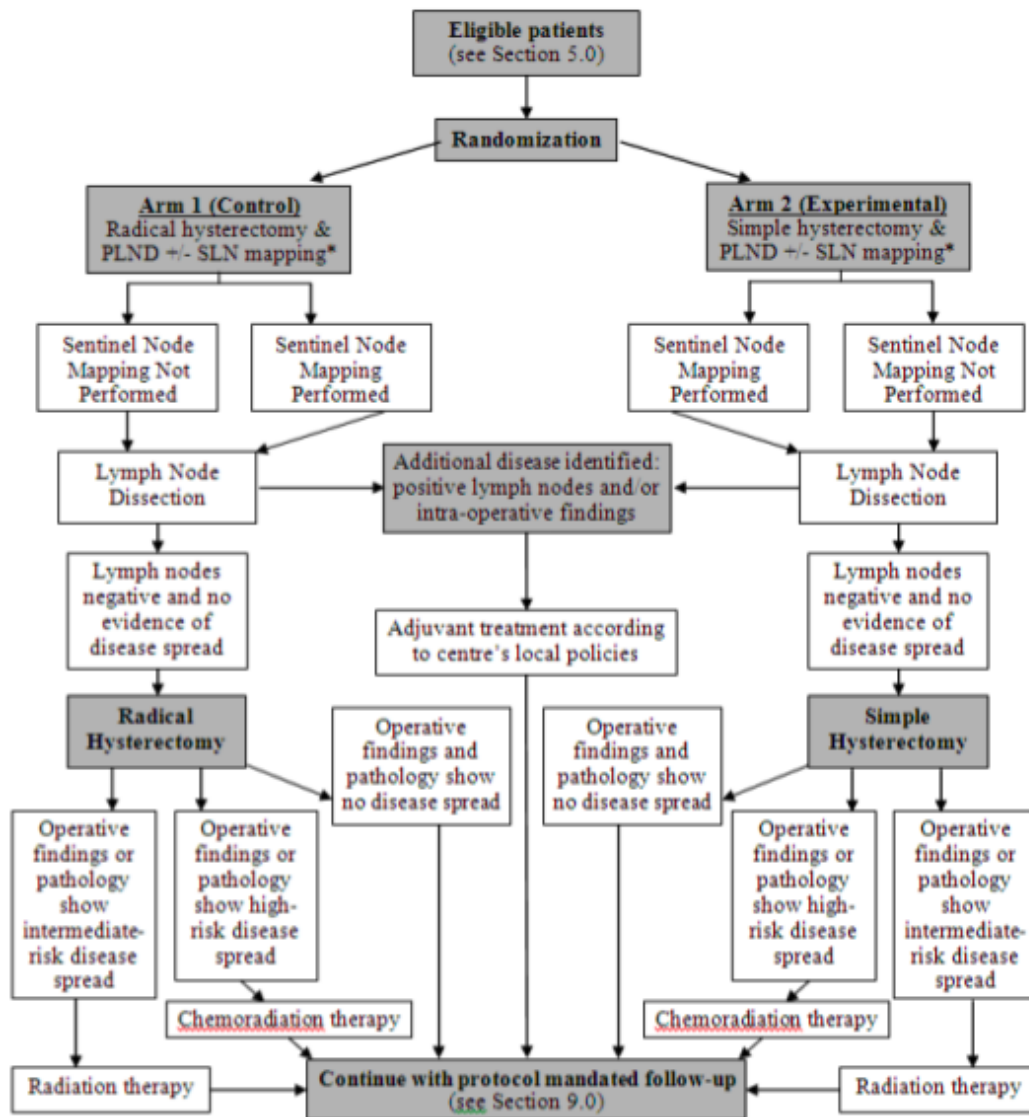


Figure 1 : schéma du protocole SHAPE(47)

Apport du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle a été proposée par certains auteurs, afin de diminuer la réalisation de la paramétrectomie, tout en conservant une stadification ganglionnaire (2)(48) . En effet, le statut ganglionnaire a un impact crucial dans la prise en charge de la patiente. S'il est positif, un curage lombo aortique est fait et la chirurgie radicale est remplacée par une radiochimiothérapie. De plus, cette technique du ganglion sentinelle limite la morbidité d'une

lymphadénectomie complète et des effets à long terme du lymphocèle et du lymphoedème (49). Les objectifs principaux de la technique du ganglion sentinelle sont donc de limiter la morbidité des curages complets, de détecter des territoires de drainage inattendus, et également de réaliser une ultrastadification. La technique de détection combinée, colorée et isotopique, est celle qui rapporte les meilleurs résultats en terme de taux de détection. Sa valeur diagnostique est également très bonne, et permet de réaliser une ultrastadification ganglionnaire pour la mise en évidence de micrométastases (50).

La sécurité carcinologique et l'efficacité de la procédure du ganglion sentinelle dépend de deux choses, à savoir le taux de détection et l'exactitude de l'examen extemporané (49).

Strnad et Al. (51) ont étudié l'atteinte du ganglion sentinelle et paramétriale dans une étude prospective regroupant 158 cancers de moins de 3 cm. Ils n'ont pas retrouvé de différence entre les tumeurs de moins de 2cm et celles mesurant entre 2 et 3 cm en ce qui concerne l'atteinte paramétriale. En revanche, aucun des ganglions sentinelles négatifs ne s'associait à une atteinte paramétriale, quelque soit la taille (0/133 patiente). En cas de ganglion sentinelle positif, le taux d'invasion paramétriale était de 28%. Le ganglion sentinelle positif est retrouvé comme le facteur de risque le plus important d'invasion paramétriale.

M. Pluta et Al. (52) ont mené une étude prospective sur l'évaluation de la faisabilité et la sécurité d'une chirurgie moins radicale, à savoir détection du ganglion sentinelle, suivie d'une lymphadénectomie pelvienne et d'une hystérectomie vaginale si le ganglion sentinelle était négatif, dans des cancers du col précoces. Si le ganglion sentinelle était positif, les patientes avaient une hystérectomie élargie suivie d'un

curage pelvien et lomboaortique. Sur les 60 patientes, il y a eu 3 vrais positifs et deux faux négatifs. Le taux de détection global du ganglion sentinelle était de 100% et pour les deux côtés de 94.2%. Il n'a pas été noté de récurrence dans les 47 mois de suivi chez les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie simple.

Rob et Al. (53) proposent quant à eux une prise en charge moins radicale afin de préserver la fertilité des patientes. 40 patientes ont été incluses dans l'étude. Celles-ci avaient une tumeur de moins de 2cm de plus grand diamètre, ou une infiltration de moins de la moitié du stroma cervical, mesuré en IRM ou en échographie. Le protocole se faisait en deux temps ; A J0, la patiente subissait une lymphadénectomie pelvienne avec technique du ganglion sentinelle et examen extemporané. Si l'examen extemporané était positif, une conversion en laparotomie avec hystérectomie élargie et curage lombo aortique bas était réalisée. Si le curage pelvien était négatif à l'examen définitif, à J7, les patientes de stade IA2 avaient une conisation large, les patientes de stade IB1 avaient une trachélectomie simple. Au total, 6 examens extemporanés sont revenus positifs. Il n'y a eu aucun faux négatif de l'examen extemporané. 10 patientes ont eu une conisation large, 24 une trachélectomie simple. Avec un recul médian de 47 mois, il a été noté une récurrence centro-pelvienne, traitée par chimiothérapie 14 mois après la chirurgie.

L'étude SENTICOL (Ganglion sentinelle dans le cancer du col) (50) est une étude prospective, longitudinale, multicentrique (7 centres) réalisée entre janvier 2005 et juin 2007. 139 patientes ont été incluses. Une double détection par radioisotope et par bleu patenté était réalisée. La détection du ganglion sentinelle s'est produite chez 136 patientes, d'où un taux de détection de 97.8%. La réalisation d'une conisation ou d'une cureithérapie n'a pas d'influence sur le taux de détection. La sensibilité est de 92%, la valeur prédictive négative 98.2%. Quand la détection est bilatérale, la

sensibilité est de 100%. Cette détection bilatérale est statistiquement plus retrouvée chez les patientes plus jeunes et en présence d'embolies. Le seul facteur de risque d'envahissement du ganglion sentinelle retrouvé est la présence d'embolie.

Martinez et Al. (49) a étudié la valeur diagnostique de l'examen extemporané du ganglion sentinelle, chez 94 patientes. Le taux de détection bilatéral était de 80.8%. Un territoire inattendu de drainage a été retrouvé dans 20.2% des cas. La sensibilité et la valeur prédictive négative était de 100% pour la détection de macrométastases, et respectivement de 88.9% et 98.8% en incluant les micrométastases .

5.6 OPTIONS THERAPEUTIQUES POSSIBLES POUR LA PRESERVATION DE LA FERTILITE.

Trachélectomie

4 patientes ont eu une trachélectomie. Une seule a récidivé et est décédée de cette récurrence. C'était la seule patiente qui présentait un résidu tumoral sur la pièce de trachélectomie, avec des marges non in sano. Cette constatation est en accord avec les données de la littérature.

En effet, Plante (3) a analysé 125 trachélectomies élargies. Avec un recul de 93 mois en moyenne, 6 récurrences sont survenues, le principal facteur retrouvé était les marges limites, inférieures à 5mm, ou envahies.

Marchiole en 2007 (35) a comparé 118 trachélectomies élargies à 139 hystérectomies élargies sur une période de 17 ans. Le taux de complications et de récurrence étaient similaires dans les deux groupes. Au total, 22 réinterventions pour complications ont été nécessaires, et le taux de récurrence global est de 6.2% soit 16 patientes.

Chimiothérapie néoadjuvante

Une patiente a reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, suivie d'une lymphadénectomie pelvienne puis d'une trachélectomie élargie. Avec un recul de 22 mois, la patiente n'a pas présenté de récurrence.

La chimiothérapie néo-adjuvante pourrait être une solution au problème des patientes jeunes, avec un fort désir de préserver leur fertilité. Les nullipares ont souvent un col de petite taille et la trachélectomie s'avère parfois impossible en cas

de tumeur supérieure à 2cm. La chimiothérapie trouverait potentiellement ici sa place en réduisant le volume tumoral (54).

Marchiole et Al. (55) ont proposé à 10 jeunes patientes une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une lymphadénectomie pelvienne par voie coelioscopique puis d'une trachélectomie élargie. 7 patientes étaient éligibles au protocole, avec une taille tumorale entre 30 et 45mm, de stade IB ou IIA1. 4 patientes ont une disparition totale de la lésion, le reste des patientes une réduction de plus de 50% du volume tumoral. Une patiente a reçu un traitement adjuvant par radiothérapie devant une lésion de 7mm localisée au niveau du paramètre droit et des marges inférieures à 3mm. Avec un recul, certes faible, de 22 mois, aucune récurrence ne s'est produite.

Maneo et Al. (56) ont mené une étude prospective portant sur l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une conisation et d'une lymphadénectomie pelvienne chez des patientes de moins de 40 ans présentant un cancer du col de moins de 3 cm, sans invasion utérine visible en hystérocopie et sans invasion ganglionnaire visible en IRM puis à partir de 2000 en TEP. Sur les 51 patientes éligibles, 30 ont refusé le protocole et ont subi une hystérectomie élargie. Dans ce premier groupe, 5 patientes (17%) avaient une lymphadénectomie pelvienne positive, 1 (3%) avait une invasion paramétriale, et une patiente, initialement sans envahissement ganglionnaire, a fait une récurrence pelvienne, cette dernière est décédée. Dans le groupe de 21 patientes ayant accepté le protocole, la chimiothérapie consistait en trois cures toutes les trois semaines. La réponse fut complète pour 5 patientes (24%), il a été observé un résidu in situ pour 2 patientes (14%), une infiltration entre 1 et 3mm pour 9 patientes (43%), une infiltration supérieure à 3mm pour 4 patientes. 5 patientes ont eu au final une hystérectomie, une par refus de poursuite du protocole, 2 car persistance d'un résidu massif et 2 car

les ganglions pelviens sont revenus positifs. Avec un suivi de 69 mois, il n'a été noté aucune récurrence. L'effectif faible de l'étude (21) ne permet pas de porter de conclusions sur cette prise en charge.

Robova en 2007 (54) a publié une courte série de 4 patientes avec une tumeur de plus de 2cm ou une invasion stromale de plus de 50%. Le protocole consistait en une chimiothérapie néoadjuvante composée de 3 cycles à 10 jours d'intervalle, puis en une lymphadénectomie pelvienne suivie d'une trachélectomie simple. 2 patientes n'avaient pas de résidu infiltrant, une patiente un résidu microinfiltrant, une patiente un résidu macroinfiltrant de 13mm. Avec un recul de deux ans, aucune récurrence n'a été notée.

Landoni et Al (57) ont présenté une étude sur la sécurité carcinologique et la faisabilité d'une chimiothérapie néo adjuvante. 11 patientes ont été incluses dans l'étude, 8 de stade IB1, 3 de stade IA2. Aucune patiente n'avait un envahissement ganglionnaire. Si la tumeur mesurait moins de 2cm, une simple conisation était effectuée. Les patientes présentant sur la pièce de conisation finale des embolus ou une profondeur supérieure à 10mm recevaient une chimiothérapie adjuvante.

Si la tumeur mesurait entre 2 et 3cm, la patiente recevait donc une chimiothérapie néo adjuvante puis une conisation. Si sur la pièce finale, la tumeur résiduelle mesurait plus de 7mm ou si la profondeur était supérieure à 3m, une chirurgie élargie était réalisée. Au final, une seule patiente a reçu un traitement adjuvant. Avec un recul médian de 20 mois, aucune récurrence n'a été retrouvée.

6.CONCLUSION

Les cancers du col de stade précoce sont de bon pronostic et le traitement chirurgical standard apporte une sécurité carcinologique. Néanmoins, et malgré les techniques chirurgicales récentes comme le nerve-sparing, la morbidité notamment urinaire, affecte la vie des patientes.

Notre étude retrouve un taux d'invasion paramétriale de 1.4% et un taux d'invasion paramétriale de 0% pour les tumeurs de moins de 2cm et les tumeurs de taille comprise entre 2 et 4cm après curiethérapie. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature.

Si les résultats des études prospectives multicentriques en cours confirment ces données, une chirurgie moins radicale pourrait être une option thérapeutique raisonnable pour ces cancers du col précoces, répondant à des critères stricts de sélection qui pourraient être :

- Taille <2cm, ou après curiethérapie si des emboles sont présents,
- Taille entre 2 et 4cm après curiethérapie,
- Profondeur d'invasion stromale <10mm,
- Carcinome épidermoïde ou adénocarcinome,
- Absence d'embolie lymphovasculaire,
- Absence d'atteinte paramétriale visualisée en imagerie,
- Age inférieur à 45 ans,
- Absence de métastase lymphatique pelvienne.

Néanmoins, il n'existe pas de nouvelles recommandations, l'élargissement aux paramètres reste le traitement standard dans la prise en charge chirurgicale des cancers du col précoces.

7.ANNEXES

ANNEXE 1 (5) : Classification clinique des cancers du col utérin selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)

Stade 0 : dysplasies (LSIL/HSIL), carcinome in situ

Stade I : lésion limitée au col

- IA : micro-invasif (défini sur pièce de conisation ou d'hystérectomie) ;
 - IA1: invasion ≤ 3 mm en profondeur et ≤ 7 mm en surface
 - IA2: $3 <$ invasion ≤ 5 mm profondeur et ≤ 7 mm en surface
- IB : invasif clinique (à partir de invasion > 5 mm profondeur ou >7 mm en surface)
 - IB1: lésion cliniquement visible ≤ 4 cm (mais nous privilégions le diamètre maximal IRM de la tumeur) SOR IB1
 - IB2: lésion cliniquement visible > 4 cm dans son plus grand diamètre clinique SOR IB2

Stade II : extension vaginale ou paramétriale limitée

_ IIA : atteinte vaginale isolée mais limitée aux 2/3 supérieurs:

- IIA1 : lésion cliniquement visible ≤ 4 cm
 - IIA2: lésion cliniquement visible >4 cm
- IIB : atteinte paramétriale mais sans fixation à la paroi pelvienne.: proximale; distale

Stade III: extension vaginale ou paramétriale étendue

- IIIA : atteinte isolée 1/3 inférieur du vagin
- IIIB : atteinte paramétriale fixée à la paroi pelvienne ou hydronéphrose ou rein muet

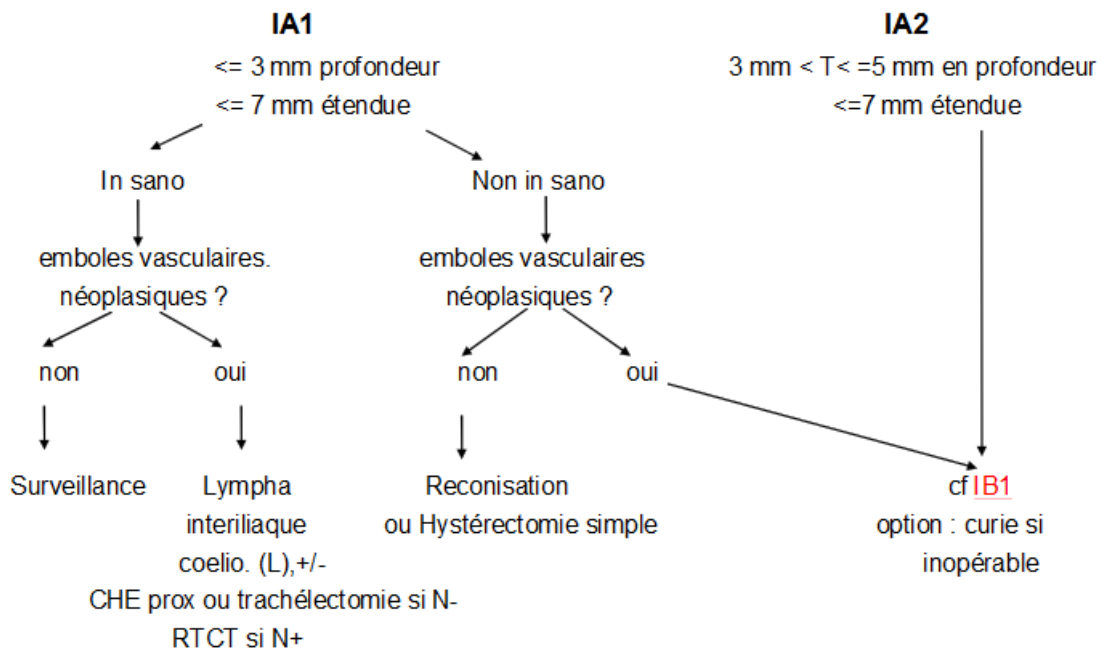
Stade IV : extension aux organes pelviens ou métastases

- IVA: atteinte muqueuse de la vessie ($>$ à œdème bulleux) et/ou du rectum
- IVB: métastases à distance

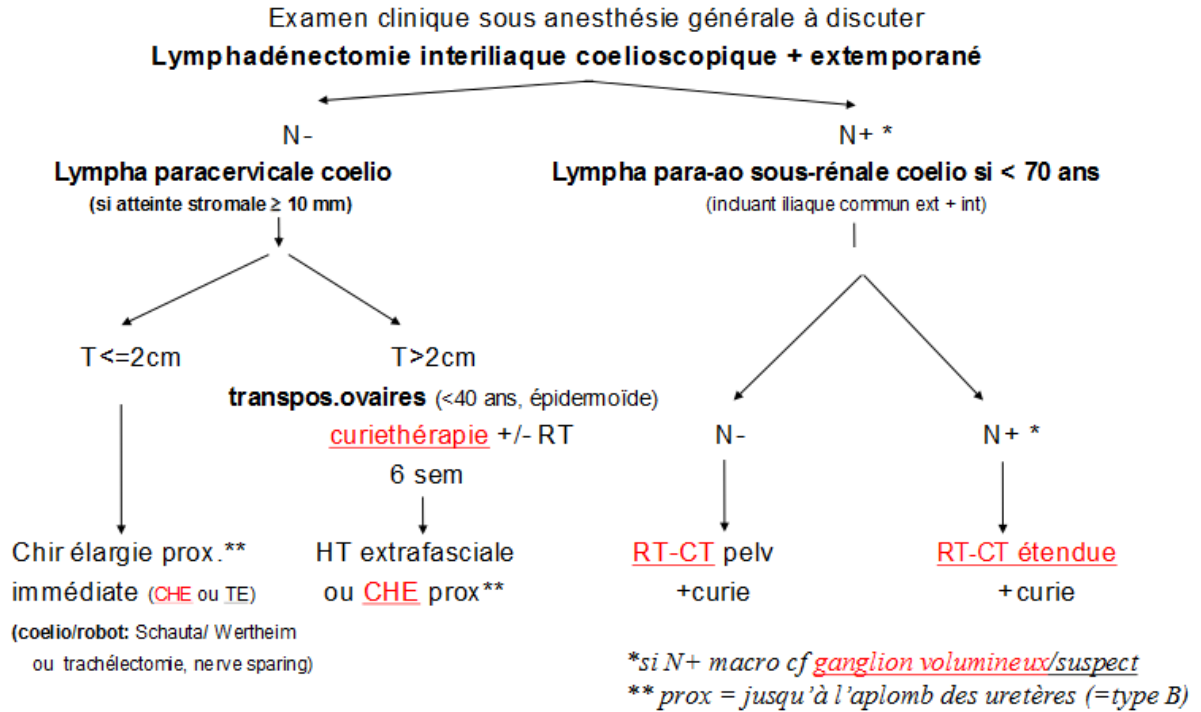
ANNEXE 2

Schémas de prise en charge des cancers du col du Réseau Régional de Cancérologie Onco Nord Pas de Calais (5)

Stade IA1



Stade IB1 IIA



ANNEXE 3

Classification des complications chirurgicales selon Dindo et Clavien (25)

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* mars 2012;21(1):e1-6.
2. Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, et al. [Is radical surgery (or parametrectomy) needed in all surgical procedure for early stage cervical cancer?]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2009;37(6):504-509.
3. Plante M, Gregoire J, Renaud M-C, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol. Oncol.* 1 mai 2011;121(2):290-297.
4. Le cancer du col de l'utérus en France, état des lieux 2010. pdf [Internet]. [cité 15 mai 2013]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9406-le-cancer-du-col-de-luterus-en-france-etat-des-lieux-2010
5. Duport N. INVS. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Actualisation 2008. [www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_3559](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_3559). 2008 mai.
6. Onco Nord-Pas-de-Calais. Réseau régional de cancérologie. Schémas de prise en charge des cancers gynécologiques [Internet]. [cité 13 mai 2013]. Disponible sur: <http://www.onco-npdc.fr/images/stories/pdf/Referentielgynecomajuin.pdf>
7. 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):82-86.
8. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* mars 2008;9(3):297-303.
9. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* mai 2010;117(2):350-357.
10. Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MFM, Branco APT. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int. J. Surg. Oncol.* 2012;2012:936534.
11. Milliken DA, Shepherd JH. Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix. *Curr. Opin. Oncol.* sept 2008;20(5):575-580.
12. Landoni F, Maneo A, Zopardiel 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):203-209.
13. Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P, et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* mars 1993;26(3):195-202.
14. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early

- cervical cancer and among population controls. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* juin 2006;16(3):1130-1139.
15. Chen G-D, Lin L-Y, Wang P-H, Lee H-S. Urinary tract dysfunction after radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* mai 2002;85(2):292-297.
 16. Hsu W-C, Chung N-N, Chen Y-C, Ting L-L, Wang P-M, Hsieh P-C, et al. Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage IB and IIA uterine cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* oct 2009;115(1):41-45.
 17. 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):358-365.
 18. Barranger E, Isnard F, Bricou A, Darai E, Delpech Y. [Quality of life after laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer: study of 22 cases]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2012;40(10):572-577.
 19. Sakuragi N, Todo Y, Kudo M, Yamamoto R, Sato T. A systematic nerve-sparing radical hysterectomy technique in invasive cervical cancer for preserving postsurgical bladder function. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005;15(2):389-97.
 20. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* juin 2001;11(3):180-186.
 21. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Solima E, Hanozet F, Zanaboni F, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy: a surgical technique for preserving the autonomic hypogastric nerve. *Gynecol. Oncol.* mai 2004;93(2):307-314.
 22. Wu J, Liu X, Hua K, Hu C, Chen X, Lu X. Effect of nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function recovery and quality of life in patients with cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* juill 2010;20(5):905-909.
 23. Cibula D, Velechovska P, Sláma J, Fischerova D, Pinkavova I, Pavlista D, et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.* mars 2010;116(3):506-511.
 24. Liang Z, Chen Y, Xu H, Li Y, Wang D. Laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy with fascia space dissection technique for cervical cancer: description of technique and outcomes. *Gynecol. Oncol.* nov 2010;119(2):202-207.
 25. 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):205-213.
 26. 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):145-149.
 27. Wright JD, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Gao F, et al. Effect of a T0 radical hysterectomy specimen on survival for early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* nov 2007;107(2):280-284.

28. 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):475-480.
29. 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):187-191.
30. 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):183-186.
31. 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):93-99.
32. 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):491-494.
33. 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.
34. Xiong Y, Liu J-H, Zheng M, Cao L-P, Liang L-Z. Use of preoperative clinicopathologic characteristics to identify patients with low-risk cervical cancer suitable for Piver class II radical hysterectomy. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 1 avr 2013;
35. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol. Oncol.* juill 2007;106(1):132-141.
36. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, Di Legge A, Ameye L, Atstupenaite V, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol. Oncol.* mars 2013;128(3):449-453.
37. Fischerova D, Cibula D, Stenhova H, Vondrichova H, Calda P, Zikan M, et al. Transrectal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging of early cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* août 2008;18(4):766-772.
38. 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):426-430.
39. Uzan C, Merlot B, Gouy S, Belghiti J, Haie-Meder C, Nickers P, et al. Laparoscopic radical hysterectomy after preoperative brachytherapy for stage IB1 cervical cancer: feasibility, results, and surgical implications in a large bicentric study of 162 consecutive cases. *Ann. Surg. Oncol.* mars 2013;20(3):872-880.

40. Ngô C, Alran S, Plancher C, Fourchette V, Petrow P, Campitelli M, et al. Outcome in early cervical cancer following pre-operative low dose rate brachytherapy: a ten-year follow up of 257 patients treated at a single institution. *Gynecol. Oncol.* nov 2011;123(2):248-252.
41. Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1 stage cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* janv 2009;35(1):98-103.
42. Resbeut M, Cravello L, Hannoun-Lévi JM, Agostini A, Alzieu C, Cowen D. [Treatment of cancers limited to the uterine cervix with simple hysterectomy using a vaginal approach after brachytherapy]. *Cancer Radiothérapie J. Société Française Radiothérapie Oncol.* juin 1998;2(3):266-271.
43. Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, Ratnavelu N, Cross P, Chattopadhyay S, et al. Small volume stage 1B1 cervical cancer: Is radical surgery still necessary? *Gynecol. Oncol.* juill 2012;126(1):73-77.
44. Palaia I, Musella A, Bellati F, Marchetti C, Di Donato V, Perniola G, et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* juill 2012;126(1):78-81.
45. Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol. Oncol.* déc 2011;123(3):557-560.
46. Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil. Steril.* 1 mars 2011;95(3):1109-1112.
47. Radical Versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection in Patients With Early Stage Cervical Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 13 mai 2013]. Disponible sur: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01658930>
48. Lecuru F, Bats A-S, Bensaid C, Achouri A, Nos C, Faraggi M, et al. Technique et résultats du prélèvement du ganglion sentinelle dans les cancers du col et du corps de l'utérus. *Emc - Tech. Chir. - Gynécologie.* oct 2012;7(1):1-10.
49. Martínez A, Mery E, Filleron T, Boileau L, Ferron G, Querleu D. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 7 mars 2013;
50. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1 mai 2011;29(13):1686-1691.
51. 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):280-284.

52. Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M Jr, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol. Oncol.* mai 2009;113(2):181-184.
53. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* nov 2008;111(2 Suppl):S116-120.
54. Robova H, Pluta M, Hrehorcak M, Skapa P, Rob L. High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* déc 2008;18(6):1367-1371.
55. Marchiole P, Tigaud J-D, Costantini S, Mammoliti S, Buenerd A, Moran E, et al. Neoadjuvant chemotherapy and vaginal radical trachelectomy for fertility-sparing treatment in women affected by cervical cancer (FIGO stage IB-IIA1). *Gynecol. Oncol.* sept 2011;122(3):484-490.
56. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* déc 2008;111(3):438-443.
57. Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombo N, et al. Chemoradiation in early cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* oct 2007;107(1 Suppl 1):S125-126.

Nom : TRUDEL

Prénom : Marie

Date de soutenance : 05 Juin 2013

Titre de la Thèse : Invasion paramétriale des cancers du col de moins de 4 cm opérés à l'hôpital Jeanne de Flandre

Thèse – Médecine – Lille 2013

Cadre de classement : DES Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : cancer du col, invasion paramétriale, colpohystérectomie élargie proximale

Résumé :

Objectif : L'objectif principal de ce travail est de déterminer le taux d'invasion paramétriale des cancers du col de moins de 4cm opérés d'une colpohystérectomie élargie proximale, avec ou sans curiethérapie néo-adjuvante, à l'Hôpital Jeanne de Flandre. Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs de risque d'invasion paramétriale et de récurrence dans le cas des patientes ayant une tumeur de moins de 2cm et dans le cas des tumeurs de taille comprise entre 2 et 4cm avec curiethérapie, afin de juger de la possibilité de sélection d'une population potentiellement éligible à une chirurgie moins élargie.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée d'avril 1996 à février 2012. 70 patientes ont été prises en charge par chirurgie ou par association radio-chirurgicale pour des tumeurs du col de moins de 4cm.

Résultats : Il a été retrouvé une seule invasion paramétriale, soit un taux d'invasion paramétriale de 1.4%. Cette invasion paramétriale a été retrouvée chez une patiente ayant une tumeur de plus de 2cm n'ayant pas reçu de curiethérapie néoadjuvante. Ce taux est de 0% pour des tumeurs de moins de 2cm, ainsi que pour les tumeurs de taille comprise entre 2 et 4cm avec curiethérapie néoadjuvante. Aucune patiente n'a eu d'invasion paramétriale non détectée par l'IRM. Le taux de morbidité urinaire est de 21.4%, le taux de complications urinaires de grade III de 5.71%. Avec un recul moyen de 4 ans et demi, le taux de survie sans récurrence à 3 et 5 ans est de 85.5%, ce taux est de 100% pour les 11 patientes ayant une tumeur de moins de 2cm, ayant eu une conisation in sano, sans résidu tumoral à l'examen anatomopathologique définitif. 8 patientes ont présenté une récurrence, soit un taux de récurrence de 11.4%, avec un délai moyen de survenue de 25 mois. 2 patientes sont décédées de leur récurrence.

Conclusion : La colpohystérectomie élargie proximale est l'un des traitements standard actuels des cancers précoces du col. Cette chirurgie implique un taux de morbidité notamment urinaire et sexuelle non négligeable. Le taux d'invasion paramétriale retrouvé dans notre étude est de 1.4%, ce qui est concordant avec les données de la littérature, qui retrouvent ce taux entre 0 et 1.94%. L'invasion des paramètres est donc très faible dans le cas de cancers du col précoces et laisse entrevoir des perspectives de désescalade thérapeutique. Néanmoins, les données de la littérature ne permettent pas actuellement de standardiser un protocole moins radical et les recommandations actuelles restent de rigueur.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur VINATIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur NICKERS, Monsieur le Docteur BOULANGER, Monsieur le Docteur KERDRAON, Monsieur le Docteur MERLOT

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur COLLINET