

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2021**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport des TEP-TDM au <sup>18</sup>F -FDG analogique et numérique dans la  
détection de l'extension ganglionnaire lombo-aortique chez les  
patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement  
avancé.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Octobre 2021 à 18h00  
Au Pôle Recherche

**Par Ana SCHAEFER – GAYON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien HUGLO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Fabrice NARDUCCI**

**Monsieur le Docteur Abel CORDOBA LARGO**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Anaïs OLIVIER**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celle-ci sont propres à leurs auteurs.

## Table des matières

<b>A- INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>B- GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>6</b>
B.1 - LE CANCER DU COL UTÉRIN.....	6
<b>B.1.1 – Épidémiologie.....</b>	<b>6</b>
<b>B.1.2 - Facteurs de risque.....</b>	<b>7</b>
<b>B.1.3 - Pathogenèse.....</b>	<b>8</b>
<b>B.1.4 - Anatomopathologie.....</b>	<b>9</b>
<b>B.1.5 – Prévention.....</b>	<b>11</b>
B.1.5.1 - Vaccination – Prévention primaire.....	11
B.1.5.2 - Dépistage.....	12
<b>B.1.6 – Diagnostic.....</b>	<b>13</b>
B.1.6.1 - Signes cliniques.....	13
B.1.6.2 - Examen clinique.....	14
B.1.6.3 - Coloscopie et biopsie cervicale.....	14
<b>B.1.7 Examens d'imagerie et classification FIGO 2018.....</b>	<b>15</b>
B.1.7.1 - Classification FIGO 2018.....	15
B.1.7.2 - Imagerie.....	17
<b>B.1.8 - Marqueurs biologiques.....</b>	<b>20</b>
<b>B.1.9 - Facteurs pronostics.....</b>	<b>21</b>
<b>B.1.10 - Principes de traitement.....</b>	<b>22</b>
B.1.10.1 Cancer du col à un stade précoce.....	22
B.1.10.1.1. Chirurgie.....	23
B.1.10.1.2 - Radiothérapie première.....	25
B.1.10.1.3 - Traitement adjuvant.....	25
B.1.10.2 - Cancer du col de l'utérus à un stade localement avancé.....	26
B.1.10.2.1 - La chimiothérapie.....	28
B.1.10.2.2 - La radiothérapie.....	29
B.2 - LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP) AU <sup>18</sup> F-FDG.....	31
<b>B.2.1 - Généralités.....</b>	<b>31</b>
<b>B.2.2 - TEP-TDM analogique et TEP-TDM numérique.....</b>	<b>35</b>
<b>B.2.3 - Dosimétrie.....</b>	<b>39</b>
<b>B.2.4 - Métabolisme.....</b>	<b>39</b>
<b>B.2.5 - Standardized Uptake Value.....</b>	<b>40</b>
<b>B.2.6 - Déroulement d'une TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG.....</b>	<b>45</b>
B.2.6.1 - Avant l'examen.....	45
B.2.6.2 - Préparation du patient à l'arrivée dans le service.....	45
B.2.6.3 - Injection du <sup>18</sup> F-FDG.....	46
B.2.6.4 - Acquisition des images.....	46
B.2.6.5 - Effets secondaires.....	47
B.2.6.6 - Contre-indications.....	47
<b>B.3 - TEP-TDM ET CANCER DU COL UTÉRIN .....</b>	<b>48</b>
<b>B.3.1 - Stadification initiale.....</b>	<b>48</b>
<b>B.3.2 - Bilan de suspicion de récurrence ou de récurrence prouvée.....</b>	<b>50</b>
<b>B.3.3 - Evaluation thérapeutique.....</b>	<b>51</b>
<b>B.3.4 - Planification de la radiothérapie.....</b>	<b>51</b>
<b>B.3.5 - Surveillance.....</b>	<b>51</b>
B.4 - RATIONNEL.....	52
<b>B.4.1 - Faux négatifs du <sup>18</sup>F-TEP-TDM.....</b>	<b>52</b>
<b>B.4.2 - Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique.....</b>	<b>53</b>
<b>B.4.3 - Perspectives.....</b>	<b>57</b>

<b>C- MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>59</b>
C.1 - OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....	59
<b>C.1.1 - Objectif principal.....</b>	<b>59</b>
<b>C.1.2 - Objectif secondaire.....</b>	<b>60</b>
C.2 - CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	60
C.3 - CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ.....	60
<b>C.3.1 - Critères d'inclusion.....</b>	<b>60</b>
<b>C.3.2 - Critères d'exclusion.....</b>	<b>61</b>
C.4 - ACQUISITION TEP-TDM.....	62
C.5 - RECUEIL DE DONNÉES.....	63
<b>C.5.1 - Caractéristiques des patientes.....</b>	<b>65</b>
<b>C.5.2 - Données techniques de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG.....</b>	<b>66</b>
<b>C.5.3 - Données biologiques.....</b>	<b>66</b>
<b>C.5.4 - Données d'imagerie médicale.....</b>	<b>66</b>
<b>C.5.5 - Résultat de la TEP-TDM.....</b>	<b>67</b>
<b>C.5.6 - Atteinte ganglionnaire pathologique.....</b>	<b>67</b>
C.6 - CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES.....	68
<b>C.6.1 - Considérations générales.....</b>	<b>68</b>
<b>C.6.2 - Analyse de la sensibilité et de la valeur prédictive négative.....</b>	<b>68</b>
<b>C.6.3 - Analyse en sous-groupe de patientes plus à risque de faux-négatifs.....</b>	<b>69</b>
<b>C.6.4 - Logiciel utilisé.....</b>	<b>69</b>
<b>D - RÉSULTATS .....</b>	<b>69</b>
D.1 - POPULATION DE L'ÉTUDE .....	69
D.2 - ANALYSE STATISTIQUE CONCERNANT LA TEP-TDM ANALOGIQUE.....	77
<b>D.2.1 - Sensibilité.....</b>	<b>77</b>
<b>D.2.2 - Valeur prédictive négative.....</b>	<b>79</b>
D.3 - PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP-TDM NUMÉRIQUE.....	80
<b>D.3.1 - Sensibilité.....</b>	<b>80</b>
<b>D.3.2 - Valeur prédictive négative de la TEP-TDM numérique.....</b>	<b>81</b>
D.4 - COMPARAISON .....	82
D.5 - ANALYSE EN SOUS-GROUPE PARMIS LES TEP-TDM NÉGATIVES EN LOMBO-AORTIQUE .....	82
<b>E- DISCUSSION .....</b>	<b>84</b>
E.1 - POPULATION DE L'ÉTUDE.....	85
E.2 - COMPARAISON DES RÉSULTATS AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	86
<b>E.2.1 - Concernant l'objectif principal.....</b>	<b>86</b>
<b>E.2.2 - Concernant l'objectif secondaire.....</b>	<b>91</b>
E.3 - LIMITES DE L'ÉTUDE .....	92
<b>E.3.1 - Étude rétrospective.....</b>	<b>92</b>
E.3.1.1 - Biais de sélection.....	92
E.3.1.2 - Biais d'information.....	93
<b>E.3.2 - Étude prospective.....</b>	<b>93</b>
<b>E.3.3 - Gold standard.....</b>	<b>94</b>
E.4 - ÉTUDE PROSPECTIVE À VENIR.....	95
<b>F- CONCLUSION .....</b>	<b>95</b>
<b>G- BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>97</b>

## A- Introduction

Le cancer du col utérin représente la 4<sup>ème</sup> cause de cancer au monde et chaque année 311 000 patientes en meurent. Afin de traiter au mieux selon le stade de la maladie, un bilan d'extension de la maladie doit être réalisé.

Les patientes avec un cancer du col utérin localement avancé, ont une évaluation de l'extension régionale et à distance par une TEP-TDM au <sup>18</sup>F -FDG. Cet examen est la modalité d'imagerie préférée pour la détection des métastases ganglionnaires régionales. L'atteinte ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic de la maladie. Si les ganglions lombo-aortiques sont atteints, les patientes ont un traitement renforcé par radiothérapie incluant ces lymphonœuds.

Grâce aux performances diagnostiques de la TEP-TDM, si on retrouve des foyers hypermétaboliques significatifs dans un territoire sous-diaphragmatique, ces derniers sont alors considérés comme pathologiques sans nécessité d'examen anatomopathologique.

En revanche, devant un taux de faux-négatifs non négligeable de la TEP-TDM dans la région lombo-aortique, en cas de résultat négatif, le bilan d'extension de ces patientes est complété par un curage ganglionnaire pour valider l'absence d'atteinte lombo-aortique. Ce curage peut induire des complications post-opératoires telles que par exemple des lymphœdèmes, lymphocèles, infections ou hémorragies, pouvant grandement altérer la qualité de vie physique et mentale des patientes.

Grace aux innovations technologiques en médecine nucléaire, sont apparues les TEP-TDM de nouvelle génération, dites « numériques » aux performances diagnostiques améliorées comparativement aux précédentes, dites « analogiques ».

Ainsi, s'il peut être démontré que le taux de faux négatifs diminue grâce à l'apport de ces nouvelles technologies, il pourrait être discuté de se fier aux résultats de la TEP-

TDM de nouvelle génération pour la région lombo-aortique qu'elle soit positive ou négative et ainsi éviter le curage ganglionnaire et ses potentiels complications, à toutes les patientes ou à une sous-population bien identifiée.

Ce travail a donc pour objectif d'étudier les performances diagnostiques de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F -FDG sur la TEP-TDM analogique pour la détection des ganglions lombo-aortiques ainsi que de comparer ces performances diagnostiques avec celles recueillies prospectivement avec une TEP-TDM numérique chez les patientes prises en charge initialement pour un cancer du col utérin localement avancé.

L'objectif secondaire est d'identifier une éventuelle sous-population de patientes plus à risque d'être faussement négative en TEP-TDM dans le territoire ganglionnaire lombo-aortique et pour lesquelles l'indication de curage ganglionnaire ne pourrait en aucun cas être remis en question si la TEP-TDM était négative dans cette région.

## **B- Généralités**

### **B.1 - Le cancer du col utérin**

#### ***B.1.1 – Épidémiologie***

Avec une incidence mondiale de 570 000 nouveaux cas par an, le cancer du col de l'utérus représente la 4ème cause de cancer. Chaque année, environ 311 000 patientes dans le monde décèdent de cette maladie (1).

En France métropolitaine, on retrouve près de 2900 nouveaux cas par an et 1100 décès sont à déplorer (2).

Cependant des évolutions favorables sont observées, avec un recul conjoint du taux d'incidence et de mortalité (respectivement à -0.7% et -1.1% par an de 2010 à 2018) (2).

L'âge médian au diagnostic est de 53 ans et le taux de survie nette standardisée à 5 ans est de 63% (2).

### ***B.1.2 - Facteurs de risque***

Dans presque tous les cas, le cancer du col utérin est lié à une infection par le papillomavirus (HPV). Les facteurs de risque associés à cette infection sont entre autres :

- Un début d'activité sexuelle avant 21 ans (3)
- Des partenaires sexuels multiples, un partenaire sexuel à risque (3)
- Des antécédents d'infections sexuellement transmissibles (IST)
- Un âge précoce à la première naissance (3)
- Des antécédents de néoplasie vulvaire ou vaginale
- Une immunosuppression

Nous pouvons noter comme facteur protecteur, le fait d'avoir un partenaire sexuel circoncis.

Viennent ensuite les facteurs de risque non lié à HPV. On retrouve le faible statut socio-économique, probablement en raison d'un accès limité aux soins et aux programmes de dépistage (4) (5). L'incidence du cancer du col de l'utérus est plus élevée pour certains groupes ethniques, notamment, les femmes noires non hispaniques ont des taux d'incidence et de mortalité plus élevés (6).

Aussi, selon une méta-analyse de 24 études épidémiologiques il semblerait que le risque de cancer invasif du col de l'utérus augmente avec la durée d'utilisation de contraceptifs oraux ( $\geq 5$  ans d'utilisation par rapport à non utilisé) (7).

Le tabagisme est associé à un risque accru de carcinome épidermoïde mais pas d'adénocarcinome (3) (8).

Bien qu'aucun modèle de base génétique de ce type de cancer ne soit établi, des études de population ont montré une incidence accrue au sein de familles et les données démontrent que les facteurs de risque héréditaires l'emportent de loin sur les composants environnementaux partagés au sein d'une même famille (9).

### ***B.1.3 - Pathogenèse***

Le virus HPV est au cœur du développement de la néoplasie cervicale et peut être détecté dans 99,7% des cancers du col utérin (10). Sont identifiés plus de 40 types de virus HPV de la muqueuse génitale, mais seule une quinzaine sont connus pour être oncogènes et les sous-types 16 et 18 sont retrouvés dans plus de 70% des cas.

Le développement de ce cancer comporte quatre étapes majeures (11):

- Infection oncogène de l'épithélium métaplasique par HPV au niveau de la zone de transformation cervicale, qui correspond à la jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol
- Persistance de l'infection par HPV
- Progression d'un clone de cellules épithéliales ; passant d'une infection virale persistante à un pré-cancer
- Développement d'un carcinome et invasion à travers la membrane basale

Il faut noter que même si l'infection des voies génitales par HPV est extrêmement fréquente (75-80% des adultes sexuellement actifs contractent cette infection), seule une faible proportion des patientes développeront un cancer (12) (13). En effet, la plupart des infections à HPV sont transitoires et le virus seul ne suffit pas à provoquer une néoplasie cervicale.

Quand l'infection virale persiste, le délai entre l'infection initiale et le développement d'une néoplasie intraépithéliale cervicale de haut grade et, enfin, d'un cancer invasif prend en moyenne 15 ans.

Par ailleurs, une infection par le virus Herpès Simplex-2 en tant que cofacteur de la pathogenèse du cancer du col de l'utérus a été rapportée dans certaines études (14) (15) (16) (17).

### ***B.1.4 - Anatomopathologie***

L'étude anatomopathologique est une étape majeure dans le diagnostic positif et la prise en charge des cancers.

Les différents types histopathologiques du cancer du col de l'utérus sont répertoriés dans le tableau 1 (18).

<b>A. Carcinome épidermoïde</b>
Carcinome épidermoïde kératinisant à grandes cellules
Carcinome épidermoïde non kératinisant à grandes cellules
Carcinome verruqueux
Carcinome épidermoïde papillaire et carcinome transitionnel
Carcinome de type lymphoépithéliome
<b>B. Adénocarcinome</b>
Variante mucineuse endocervicale
Mucineux, de type intestinal, variante chevalière
Mucineux, adénome malin (variante de déviation minimale)
Adénocarcinome mucineux villoglandulaire (bien différencié)
Type d'endométriode
Type séreux papillaire
Type mésonéphrotique
<b>C. Carcinome adénoquameux</b>
<b>D. Carcinome adénoïde kystique</b>
<b>E. Carcinome indifférencié</b>
<b>F. Neuroendocrinien (carcinoïde, petites cellules, grandes cellules)</b>
<b>G. Tumeurs épithéliales et mésenchymateuses mixtes</b>

Tableau 1 - Histopathologie du cancer du col utérin

Adapté à partir des données de : Ngan HYS, et al. *Int J Gynecol Obstet* 2000 ; 70 :207

En 2012, la distribution des types histologiques aux États-Unis était (19) (20) (21):

- Carcinome épidermoïde : 70-75%
- Adénocarcinome y compris adénoquameux : 25%. L'incidence de l'adénocarcinome cervical invasif et de ses variantes a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, notamment chez les patientes plus jeunes (19).
- Autres histologies : Rares

Les sous-types de HPV associés au carcinome épidermoïde sont différents de ceux associés à l'adénocarcinome. Dans une étude internationale portant sur plus de 30 000 cancers du col de l'utérus, la distribution des sous-types de HPV était (22) :

- Carcinome épidermoïde : HPV 16 (59%), 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%), 45 (4%)
- Adénocarcinome : HPV 16 (36%), 18 (37%), 45 (5%), 31 (2%), 33 (2%)

Les tumeurs adénosquameuses présentent une différenciation à la fois glandulaire et squameuse et les carcinomes neuroendocrines ou à petites cellules sont peu fréquents (23). De même, le lymphome cervical primitif, le sarcome primitif (24) (25) (26) et le rhabdomyosarcome du col de l'utérus sont rares et ce dernier survient généralement chez les jeunes patientes (27).

### ***B.1.5 – Prévention***

Les taux mondiaux d'incidence et de mortalité dépendent de la présence du dépistage du pré-cancer et du cancer et de la vaccination contre le virus HPV. Grâce à ces interventions, il y a eu une diminution de 75% de l'incidence et de la mortalité de cette maladie au cours des 50 dernières années dans les pays développés (28).

#### ***B.1.5.1 - Vaccination – Prévention primaire***

En France, le premier vaccin adjuvé contre les papillomavirus contenant 4 génotypes, GARDASIL®, disponible depuis 2007 est progressivement remplacé depuis 2018 par le vaccin adjuvé contenant 9 génotypes, GARDASIL 9® (29). Un autre vaccin bivalent contenant 2 génotypes, CERVARIX est disponible.

Pour les filles, ces trois vaccins sont recommandés, cependant, toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin GARDASIL 9® (29).

Dans le calendrier vaccinal 2019, la vaccination contre les infections à papillomavirus est recommandée chez les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans révolus avec un rattrapage des celles âgées de 15 à 19 ans révolus (29).

La couverture vaccinale est très inférieure à l'objectif de 60% qui était fixé à l'horizon 2019 dans le cadre du plan cancer 2014-2019. En effet, chez les jeunes filles, le taux était de 24% en 2018 et ne permet pas d'offrir une protection optimale de la population vis-à-vis des affections induites par ce virus et notamment les cancers du col de l'utérus (29).

Plus récemment, la HAS prône une vaccination plus systématique de tous les adolescents pour freiner la transmission des papillomavirus et permettre de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées (29).

#### *B.1.5.2 - Dépistage*

Le dépistage permet de détecter des précurseurs et maladies à un stade précoce des deux types histologiques les plus fréquents (carcinome épidermoïde et adénocarcinome) du cancer du col de l'utérus.

A ces stades, le traitement permet d'empêcher le développement d'un cancer invasif du col de l'utérus et ainsi réduire la mortalité (30) (31).

Les avantages du dépistage du cancer du col de l'utérus dans la réduction de la mortalité et de l'incidence de ce cancer doivent être mis en balance avec les risques de résultats de dépistage faussement positifs et les procédures inutiles qui en découlent. Par exemple, inconfort de la patiente et conséquences psychosociales (32) (33), hausse des coûts des soins de santé, risques du traitement sur des grossesses ultérieures avec notamment un risque accru de fausse couche au deuxième trimestre,

de rupture prématurée des membranes avant terme (34), d'accouchement prématuré (35) et de mortalité périnatale (36).

En France, les méthodes disponibles pour le dépistage du cancer du col de l'utérus sont la cytologie et le test HPV-HR. Quand l'examen cytologique s'intéresse à la morphologie des cellules, le test HPV-HR cherche la présence d'ADN des virus HPV à haut risque chez les femmes. Ces tests sont réalisés sur un prélèvement de cellules au niveau du col de l'utérus, appelé prélèvement cervico-utérin.

En effet, l'infection par des souches oncogènes de HPV et la persistance de cette infection sont les principaux déterminants de la progression vers le cancer.

Les modalités de dépistage varient désormais selon l'âge des femmes (37):

- Pour les femmes entre 25 et 29 ans : Deux examens cytologiques à un an d'intervalle puis tous les trois ans si les résultats des deux premiers tests sont normaux.
- Pour les femmes de 30 ans à 65 ans : La HAS a fait évoluer les modalités de dépistage en actualisant ses recommandations de 2010. Ainsi, le test HPV-HR est recommandé car plus efficace pour ces femmes, et remplace l'examen cytologique. Il est réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat est normal puis un nouveau test est refait tous les 5 ans, jusqu'à l'âge de 65 ans.

## ***B.1.6 – Diagnostic***

### *B.1.6.1 - Signes cliniques*

Le cancer du col de l'utérus précoce est souvent asymptomatique. Dans ce cas, le cancer peut être découvert à la suite d'un dépistage ou accidentellement lors d'un examen pelvien.

Chez les patientes présentant des symptômes, les plus fréquents sont des saignements vaginaux irréguliers ou abondants ou encore des saignements post-coïtaux (38).

Lors du diagnostic, près de 45% des patientes présentent une maladie localisée, 38% ont une maladie régionale et 17% ont des localisations à distance (39). La maladie avancée peut se présenter avec des douleurs pelviennes ou lombaires, qui peuvent irradier le long de la face postérieure des membres inférieurs. Les symptômes intestinaux ou urinaires, tels que les plaintes liées à la pression, l'hématurie, ou le passage vaginal d'urine ou de selles, sont rares et font évoquer une maladie avancée.

#### *B.1.6.2 - Examen clinique*

Lors de l'examen au spéculum, le col de l'utérus peut avoir une apparence normale ou présenter une lésion visible.

Toute lésion visible doit être biopsiée quels que soient les résultats de cytologie cervicale antérieure (40).

Le cancer se situe généralement dans la zone de transformation ; c'est à dire dans la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. La lésion peut se manifester par une ulcération superficielle, une tumeur exophytique dans l'exocol ou une infiltration de l'endocol.

La palpation de ganglions lymphatiques inguinaux ou sus-claviculaires lors de l'examen physique sont également suspects.

#### *B.1.6.3 - Colposcopie et biopsie cervicale*

Chez les patientes présentant une lésion visible, le diagnostic de cancer doit être confirmé par une biopsie.

Les patientes qui n'ont pas de lésion visible mais une cytologie cervicale anormale, doivent avoir une colposcopie avec biopsie dirigée (41).

Une conisation cervicale ou une excision électro-chirurgicale est nécessaire si une tumeur maligne est suspectée mais n'est pas détectée par les biopsies cervicales.

La conisation est également nécessaire dans le cadre d'un cancer micro-invasif pour déterminer si une chirurgie conservatrice ou radicale est nécessaire pour le traitement.

### ***B.1.7 Examens d'imagerie et classification FIGO 2018***

#### ***B.1.7.1 - Classification FIGO 2018***

Le cancer du col de l'utérus peut s'étendre localement ou se disséminer par voie lymphatique ou hémotogène. L'extension directe peut impliquer le corps utérin, le vagin, les paramètres, la cavité péritonéale, la vessie ou le rectum.

Une grande étude rétrospective (n = 619) a évalué les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus qui avaient une ou deux adénopathies lymphatiques découvertes par hystérectomie radicale et lymphadénectomie complète (42). La distribution des sites d'atteinte ganglionnaire était iliaque externe (43%), obturateur (26%), paramétrial (21%), iliaque commun (7%), pré sacré (1%), lombo-aortique (1%) (Figure 1).

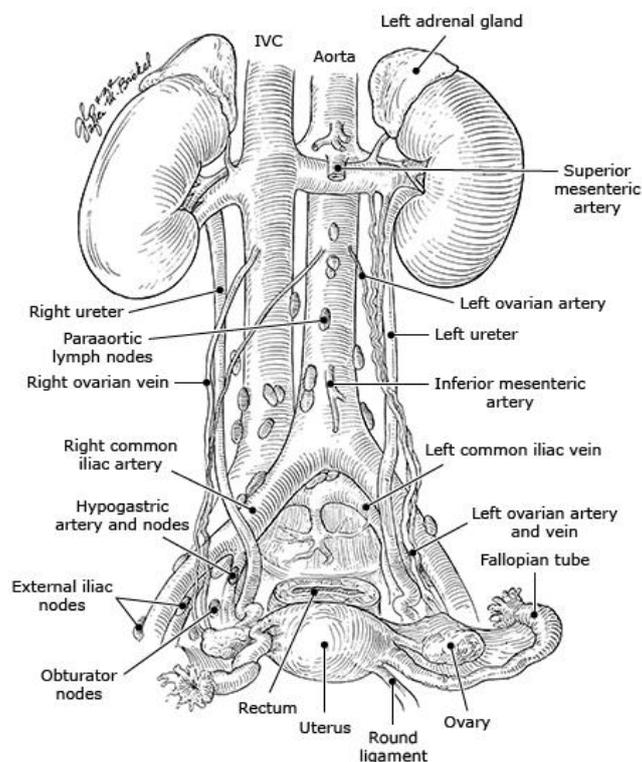


Figure 1 - Nœuds lymphatiques pelviens et lombo-aortiques et leur relation avec les organes pelviens féminins et avec les vaisseaux majeurs rétro-péritonéaux (43).

Le risque de métastases ganglionnaires pelviennes augmente avec la profondeur de l'invasion et le risque d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique augmente avec l'étendue locale de la maladie (44) (45) (46) (47).

Les sites métastatiques les plus courants sont les poumons, le foie et les os ; l'intestin, les glandes surrénales, la rate et le cerveau sont des sites moins fréquents.

Traditionnellement, la stadification du cancer du col utérin est clinique mais l'évaluation chirurgicale et radiologique tient aujourd'hui une place majeure dans cette phase de prise en charge. En effet, en 2018, la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) a élargi la liste des examens pouvant être utilisés dans la stadification de la maladie pour inclure l'imagerie (48) (49).

Une stadification précise avant le traitement est essentielle car elle détermine la thérapie. On retrouve cette stadification dans le tableau 2.

Stades	Critères
<b>Stade I</b>	Tumeur limitée au col de l'utérus
<b>IA</b>	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie dont la profondeur d'invasion est < 5mm
<b>IA1</b>	Profondeur d'invasion du stroma < 3mm
<b>IA2</b>	Profondeur d'invasion du stroma ≥ 3mm et < 5mm
<b>IB</b>	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA
<b>IB1</b>	Profondeur d'invasion du stroma ≥ 5mm et plus grand diamètre < 2cm
<b>IB2</b>	Plus grand diamètre tumoral > 2cm mais < 4cm
<b>IB3</b>	Plus grand diamètre tumoral ≥ 4cm
<b>Stade II</b>	Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
<b>IIA</b>	Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
<b>IIA1</b>	Plus grand diamètre tumoral < 4cm
<b>IIA2</b>	Plus grand diamètre tumoral ≥ 4cm
<b>IIB</b>	Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne
<b>Stade III</b>	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou para-aortique
<b>IIIA</b>	Atteinte du tiers inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne
<b>IIIB</b>	Atteinte de la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
<b>IIIC</b>	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
<b>Stade IV</b>	Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance
<b>IVA</b>	Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale
<b>IVB</b>	Métastases à distance

Tableau 2 – Classification FIGO 2018 du cancer du col utérin (50)

### B.1.7.2 - Imagerie

Pour l'évaluation de la taille de la tumeur et son étendue locale, une IRM pelvienne quand elle est nécessaire est la modalité d'imagerie privilégiée.

Une étude prospective a inclus 208 femmes candidates à un traitement chirurgical, la plupart atteintes de la maladie au stade IB, ayant eu une IRM pelvienne et un scanner abdomino-pelvien (51). L'IRM était plus étroitement corrélée aux résultats chirurgicaux que la TDM ou l'examen physique. Les trois modalités de diagnostic ont surestimé la taille de la tumeur par rapport à l'échantillon chirurgical.

Cette surestimation chez les candidates à la chirurgie ne changerait probablement pas le traitement ni le pronostic, tandis que la sous-estimation de la taille pourrait indiquer une chirurgie chez une patiente où la radio-chimiothérapie serait la meilleure option.

Concernant l'extension locale, on ne sait pas si l'imagerie est plus précise que l'examen physique car une variabilité significative existe dans la précision apportée par la stadification clinique. En effet, dans une étude prospective multicentrique, l'imagerie a obtenu de meilleurs résultats que l'examen clinique (52). Cela contraste avec une étude rétrospective monocentrique qui a montré que la stadification clinique était supérieure à la tomodensitométrie et à l'IRM (53). Dans cette étude, la sensibilité et la spécificité pour la détection de l'implication paramétriale (stade IIB) étaient : stadification clinique (sensibilité : 66% et spécificité : 81%), tomodensitométrie (43% et 71%) et IRM (52 et 63%).

Chez les patientes avec un cancer localement avancé (stades IB3 à IVA), la corrélation de la taille de la tumeur par l'examen physique d'une part et par l'imagerie d'autre part est difficile à estimer car ces patientes sont généralement traitées par radiochimiothérapie rendant donc impossible l'examen anatomopathologique et la mesure de la taille réelle de la tumeur.

Concernant l'extension ganglionnaire, qui peut être pelvienne, lombo-aortique ou plus distale ; elle est associée à un pronostic plus défavorable et elle impacte les décisions notamment concernant les champs de radiothérapie (54).

La TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG est la modalité d'imagerie préférée pour la détection des métastases ganglionnaires et leur localisation. Si elle n'est pas disponible, l'évaluation ganglionnaire peut être réalisée par un scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé.

L'IRM pelvienne avec ou sans injection de produit de contraste représente également une alternative de deuxième intention, car elle est comparable à la tomodensitométrie en termes de performances diagnostiques. La lymphangiographie en revanche a été largement remplacée par ces modalités d'imagerie non invasive (55) (56) (57).

Dans une méta-analyse de 72 études incluant 5042 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, la supériorité de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG par rapport aux autres modalités d'imagerie pour la détection de l'atteinte ganglionnaire a été illustrée (TEP-TDM: sensibilité = 75% et spécificité = 98%), IRM (56 et 93%) et TDM (58 et 92%) (56). La valeur ajoutée de la TEP-TDM par rapport à la TDM seule réside dans l'amélioration de la sensibilité aux métastases ganglionnaires abdominales, une caractéristique qui a un impact sur la radiothérapie et les estimations du pronostic des patientes (57). Cependant si la TEP-TDM est l'examen d'imagerie le plus précis pour l'évaluation ganglionnaire, elle peut également engendrer des faux négatifs (58) (59).

Les patientes traitées par hystérectomie radicale pour un cancer du col de l'utérus doivent également subir une évaluation des ganglions lymphatiques pelviens et lombo-aortiques. De plus, un prélèvement de ganglions lymphatiques peut être effectué chez certaines patientes traitées par radio-chimiothérapie primaire. Dans le système de stadification FIGO, les ganglions lymphatiques positifs modifient le stade

de la maladie, et les résultats chirurgicaux ont un impact sur la planification du traitement dans jusqu'à 43% des cas en comparaison à la stadification clinique seule (60) (61).

### ***B.1.8 - Marqueurs biologiques***

Le bilan biologique ne fait pas partie de la stadification du cancer du col utérin mais peut concerner l'évaluation pré-thérapeutique.

Dans ce bilan biologique, nous retrouvons une numération de la formule sanguine complète, une analyse de la fonction hépatique et rénale et une analyse urinaire.

Dans l'arsenal biologique nous avons également les marqueurs tumoraux. L'utilisation de ces marqueurs pour surveiller le traitement ou pour détecter une récurrence du cancer est expérimentale.

Un certain nombre de marqueurs sériques ont été étudiés pour leur utilité dans l'évaluation du pronostic, la surveillance de la réponse au traitement et la détection de la récurrence mais aucun n'a été largement accepté. Les plus couramment utilisés sont l'antigène du carcinome épidermoïde sérique (SCC), l'antigène polypeptidique tissulaire, l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) et l'antigène cancéreux 125 (CA 125) (62) (63) (64) (65) (66).

Ces marqueurs sont élevés chez une proportion significative de patientes à un stade plus avancé, et ils sont corrélés à l'activité de la maladie. Les niveaux de CA 125 sont élevés chez seulement 13 à 21% des patientes atteintes d'un cancer épidermoïde du col de l'utérus, mais peuvent être un meilleur marqueur tumoral pour celles atteintes d'adénocarcinome (67) (68).

Dans une étude de cohorte de 337 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IB/IIA traité chirurgicalement, il a été suggéré que des taux sériques préopératoires élevés du marqueur SCC peuvent être prédictifs de la nécessité d'une radiothérapie postopératoire (69).

Cependant, dans d'autres études pour la plupart sur de petites cohortes et utilisant des niveaux de seuil variables, le niveau d'antigène SCC sérique ne prédisait pas avec précision l'atteinte ganglionnaire lymphatique ou l'implication paramétriale, et il existe des études contradictoires quant à sa signification pronostique indépendante (63) (64) (65).

Il est également difficile de savoir si la surveillance systématique de l'un de ces marqueurs aurait une valeur ajoutée significative à la surveillance clinique ou radiographique postopératoire pour la récurrence.

### ***B.1.9 - Facteurs pronostics***

Les principaux facteurs pronostiques affectant la survie des femmes atteintes de cancer du col utérin (tableau 3) sont le stade, le statut ganglionnaire, le volume de la tumeur, la profondeur de l'invasion stromale cervicale, l'atteinte de l'espace lympho-vasculaire et le grade.

Le stade de la maladie est le facteur pronostique le plus important (70), suivi de l'atteinte ganglionnaire (71).

Après une hystérectomie radicale associée à une lymphadénectomie, les femmes atteintes d'une maladie de stade IB ou IIA qui ont des ganglions lymphatiques pelviens négatifs ont une survie à cinq ans de 88 à 96%, contre 50 à 74% pour celles ayant des métastases ganglionnaires pelviennes (72) (73) (74). Le pronostic est plus sombre encore pour celles avec des ganglions lombo-aortiques atteints (75) (72) (70) (76). De

plus, le nombre de ganglions lymphatiques atteints influence le pronostic. En revanche, l'impact pronostique des micrométastases ganglionnaires pelviennes chez les femmes avec une maladie à un stade précoce n'est pas clairement défini (77) (78) (79).

L'importance de l'invasion lympho-vasculaire en tant que facteur de risque indépendant est controversée. Une méta-analyse retrouve que seules 3 des 25 études montrent que l'invasion lympho-vasculaire est un facteur de risque indépendant affectant la survie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus précoce et conclut donc que l'impact pronostique de ce facteur de risque est discutable (80).

Concernant le type histologique comme facteur pronostique, il existe également une controverse. En effet, des études plus anciennes suggèrent que l'adénocarcinome présente de plus mauvais résultats que le carcinome épidermoïde, mais une étude en 2020 montre qu'ajusté au stade, le pronostic de ces deux histologies est similaire (1).

### ***B.1.10 - Principes de traitement***

Trois types de traitements sont utilisés dans la prise en charge des cancers invasifs du col de l'utérus : la chirurgie, la radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) et la chimiothérapie. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association.

Le choix du traitement dépend de la localisation de la lésion, de son type histologique, du stade et fait donc l'objet d'une concertation pluridisciplinaire.

#### ***B.1.10.1 Cancer du col à un stade précoce***

Le cancer du col de l'utérus à un stade précoce fait référence aux maladies de stade FIGO IA, IB1 et IB2.

### B.1.10.1.1. Chirurgie

Le principal traitement pour la plupart des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à un stade précoce est la chirurgie.

- Stade IA1 = Carcinome invasif qui ne peut être diagnostiqué que par microscopie, avec une profondeur maximale d'invasion  $\leq 3$  mm : Conisation cervicale ou hystérectomie extrafasciale sans lymphadénectomie sauf en cas d'invasion lympho-vasculaire (81).

La conisation est souvent réalisée lors de l'évaluation diagnostique et pour la stadification du cancer. Une nouvelle conisation est requise en cas de marge positive. L'hystérectomie extrafasciale, également appelée hystérectomie simple, implique l'ablation de l'utérus et du col, mais pas des paramètres ni plus que la marge supérieure du vagin. L'hystérectomie vaginale est l'approche privilégiée. Étant donné que les patientes candidates à ces procédures sont par définition à faible risque d'atteinte ganglionnaire, la lymphadénectomie pelvienne n'est pas indiquée.

Les femmes atteintes d'un carcinome cervical micro-invasif ont un risque extrêmement faible de récurrence (82) (83).

La plupart des chirurgiens pratiquent la conisation seule pour les femmes qui souhaitent préserver leur fertilité, et l'hystérectomie extrafasciale pour les femmes souhaitant un traitement définitif.

L'hystérectomie extrafasciale peut parfois être raisonnable chez les patientes atteintes de la maladie de stade IA2, mais n'est pas recommandée pour les femmes avec une maladie de stade IB1 (84).

- Stade IA2 = Profondeur de l'invasion stromale  $> 3$  mm et  $\leq 5$  mm et IB1 = Carcinome invasif avec une profondeur d'invasion stromale  $> 5$  mm et  $\leq 2$  cm

dans la plus grande dimension : Hystérectomie radicale modifiée comprenant l'ablation de l'utérus, du col de l'utérus, du quart supérieur du vagin et des paramètres mais épargnant les nerfs, et associée à une lymphadénectomie pelvienne. Une lymphadénectomie lombo-aortique est réalisée si les ganglions pelviens sont suspects de maladie métastatique.

- Stade IB2 = Carcinome invasif  $> 2$  cm et  $\leq 4$  cm dans la plus grande dimension: Hystérectomie radicale qui comprend le retrait de davantage de tissu vaginal, jusqu'à la moitié supérieure et le tissu paramétrial, en plus d'une évaluation des ganglions lymphatiques. La résection supplémentaire du tissu, par rapport à une hystérectomie radicale modifiée, est réalisée chez ces patientes étant donné le mauvais pronostic global de la maladie à ce stade (85).

Pour les femmes subissant une hystérectomie radicale pour un cancer du col de l'utérus  $> 2$  cm de diamètre, une laparotomie est envisagée plutôt que la chirurgie mini-invasive (laparoscopie conventionnelle ou laparoscopie robotisée). Les patientes présentant des tumeurs plus petites ( $\leq 2$  cm), peuvent être candidates à la chirurgie mini-invasive.

Des études qui ont comparé la chirurgie à la radiothérapie externe dans le cancer du col utérin précoce suggèrent que la chirurgie est au moins aussi efficace que la radiothérapie (86).

Un facteur important dans la décision entre la chirurgie et la radiothérapie est la préservation de la fertilité. En effet, la conservation des ovaires est possible avec la chirurgie, évitant ainsi la ménopause prématurée et permettant plus d'options de fertilité chez les patientes en âge de procréer. De plus, la radiothérapie est associée à plus de dysfonctionnement sexuel à long terme que la chirurgie (87).

#### B.1.10.1.2 - Radiothérapie première

Pour certaines patientes, une alternative à l'approche chirurgicale ci-dessus peut être discutée. Cela inclut les femmes souhaitant préserver leur fertilité chez qui, on pourra proposer une conisation ou une trachélectomie.

Cela inclut aussi, les patientes non candidates à la chirurgie en raison d'un mauvais état général ou présentant des comorbidités trop sévères chez qui on préférera administrer une radiothérapie associée ou non selon les cas, à la chimiothérapie. Cependant, aucune donnée ne démontre que les avantages de la radiochimiothérapie l'emportent sur l'augmentation de la morbidité du traitement, à ce stade précoce.

Quand la radiothérapie est indiquée, une planification basée sur la tomодensitométrie doit être utilisée.

La présence d'une maladie vaginale distale dans son tiers inférieur met les ganglions lymphatiques inguinaux à risque et ils doivent être inclus dans le champ de traitement.

En règle générale, l'ensemble du bassin est traité à 45 Gy en 25 fractions, de 1,8 Gy chaque jour.

L'IRM et la TEP-TDM sont utiles pour la planification de la radiothérapie, pour évaluer la taille et l'étendue de la tumeur primaire, la présence et l'étendue de l'atteinte paramétriale, de la vessie ou de l'invasion rectale et de la maladie ganglionnaire. Ces régions reçoivent alors une amplification du traitement de 50,4 à 59,4 Gy (88). La curiethérapie est utilisée pour administrer la dose finale sur la tumeur primitive cervicale.

#### B.1.10.1.3 - Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant est indiqué chez les patientes avec les éléments suivants :

- Facteurs de risque intermédiaire (44): Taille de la tumeur > 4 cm, présence d'une invasion de l'espace lympho-vasculaire et/ou d'une invasion stromale cervicale profonde.

La radiochimiothérapie est proposée dans ce cas, plutôt que la radiothérapie ou la chimiothérapie seule.

Les risques de récurrence et de décès en présence de ces facteurs peuvent atteindre 30% après la chirurgie seule (44) (89).

L'importance de la radiothérapie adjuvante a été démontrée dans une méta-analyse de 2012 comparant la radiothérapie adjuvante à l'absence de traitement supplémentaire après l'hystérectomie chez 397 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à un stade précoce (stade IB à IIA) (90).

- Facteurs à haut risque : Ganglions lymphatiques pelviens pathologiques, invasion paramétriale ou marges chirurgicales positives (91) (92).

Pour les femmes présentant des facteurs de risque élevés, le risque de récurrence est d'environ 40% et le risque de décès précoce peut atteindre 50% après la chirurgie seule (92) (75).

La radiochimiothérapie adjuvante est également recommandée dans ce cas, en utilisant le plus souvent du cisplatine en monothérapie associée à la radiothérapie.

Chez ces patientes, la radiochimiothérapie, plutôt que l'observation ou la radiothérapie seule, améliore la survie sans progression et la survie globale (93).

#### *B.1.10.2 - Cancer du col de l'utérus à un stade localement avancé*

Les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé (stade IB3 à IVA) ont un taux de récurrence plus élevé et une moins bonne survie que celles à un

stade précoce de la maladie (stade IA à IB2). Après la chirurgie seule, le taux de rechute est d'au moins 30% et les taux de survie à cinq ans vont de 80% pour la maladie de stade IB à 30% pour la maladie de stade III (89) (94).

Étant donné que l'histologie prédominante du cancer du col de l'utérus est le carcinome épidermoïde, des problématiques spécifiques liées à d'autres histologies ne seront pas traitées ici.

Le cancer du col de l'utérus localement avancé est défini par une maladie :

- Limitée au col de l'utérus avec une tumeur cliniquement visible > 4 cm = Stade IB3
- Étendue au-delà du col mais qui n'atteint ni la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin = Stade II
- Étendu jusqu'à la paroi latérale pelvienne et/ou le tiers inférieur du vagin et/ou provoque une hydronéphrose ou un rein muet = Stade III
- Qui envahit la muqueuse de la vessie ou du rectum, ou qui s'étend au-delà du bassin = Stade IVA

Pour les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé, une radiochimiothérapie première est indiquée (95).

Ces patientes ne sont pas éligibles à une chirurgie première car ce traitement risque de ne pas être curatif.

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés en 2010 a suggéré un bénéfice de la radiochimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule chez les patientes ayant une maladie à ce stade. Des essais ultérieurs spécifiquement chez des patientes atteints de la maladie de stade IIIB ont trouvé à la fois des avantages de survie sans

récidive et de survie globale avec la chimioradiothérapie comparée à la radiothérapie seule (96) (97).

Chez les patientes atteintes d'une maladie localement avancée (stades IB3 à IVA) pour lesquelles une radiochimiothérapie première est prévue, il est nécessaire de réaliser au préalable une TEP-TDM pour évaluer l'étendue de la maladie, avec une attention particulière sur l'atteinte des lymphonoeuds pelviens et lombo-aortiques. En effet, cela fournit des informations importantes permettant la définition des champs d'irradiation.

Si une atteinte ganglionnaire lombo-aortique est suspectée sur l'imagerie fonctionnelle (TEP-TDM), certains experts procèdent à une lymphadénectomie ou à une biopsie guidée par tomographie par émission de positons pour la confirmation pathologique de l'état ganglionnaire. Dans d'autres centres, l'absorption de fluorodésoxyglucose dans les ganglions lombo-aortiques est une preuve suffisante de l'atteinte ganglionnaire, et aucun examen supplémentaire n'est effectué. Un traitement complémentaire est nécessaire si une atteinte ganglionnaire lombo-aortique est détectée.

#### B.1.10.2.1 - La chimiothérapie

La chimiothérapie est généralement administrée avec du cisplatine en monothérapie ou une association de cisplatine et de fluoro-uracile (FU).

Le cisplatine en monothérapie administré avec la radiothérapie obtient des résultats similaires à ceux du cisplatine plus FU et présente un meilleur profil de toxicité. Ainsi, est recommandé le cisplatine hebdomadaire (40 mg / m<sup>2</sup>) pendant la radiothérapie (98) (99) (100).

Chez les patientes présentant des contre-indications potentielles au cisplatine, il est préférable de les traiter avec une dose hebdomadaire de carboplatine à l'aire sous la courbe 2 plutôt que de les exposer aux effets néphrotoxiques du cisplatine.

Des données limitées suggèrent que la gemcitabine peut être un substitut raisonnable pour les patientes qui ne pouvant recevoir de cisplatine (101).

#### B.1.10.2.2 - La radiothérapie

La radiothérapie conjointement à la chimiothérapie est administrée au bassin à l'aide d'un faisceau externe (EBRT). La curiethérapie cervicale est également administrée pour maximiser le contrôle local. Deux problèmes se posent dans la conception du champ d'irradiation ; le traitement de la région lymphatique lombo-aortique et le moment du traitement par radiothérapie.

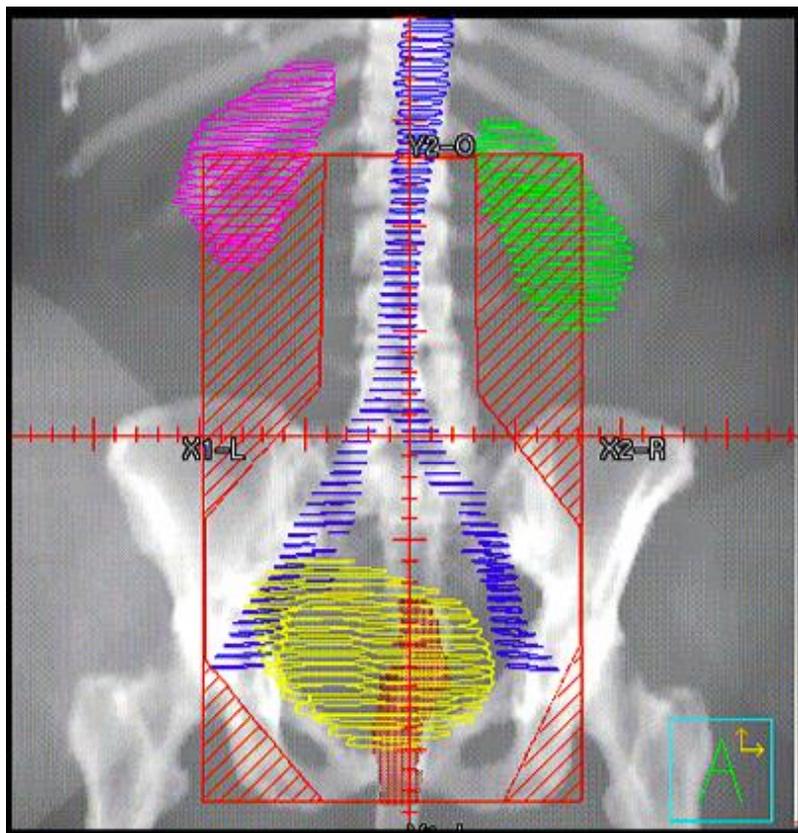
La curiethérapie est l'application locale de rayonnement au col de l'utérus/vagin. C'est une composante essentielle du traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé et permet une dose plus élevée de radiothérapie au col de l'utérus tout en épargnant les tissus sains environnants (102) (103) (104).

La curiethérapie est débutée pendant l'EBRT une fois que la réduction optimale de la tumeur est atteinte. Une régression cervicale adéquate se produit généralement après deux à cinq semaines de traitement en fonction du stade, de la taille de la tumeur et de la réponse au traitement. Il peut être administré avec un système à faible débit de dose (LDR), à débit de dose pulsée (PDR) ou à haut débit de dose (HDR). La Commission internationale des unités de rayonnement définit la curiethérapie LDR comme de 0,4 à 2 Gy par heure. La curiethérapie PDR délivre des doses en utilisant la source HDR mais ne traitant que 10 à 30 minutes à la fois, tandis que la curiethérapie HDR est délivrée à plus de 12 Gy par heure.

Le placement de l'applicateur nécessite généralement une sédation intraveineuse consciente ou une anesthésie générale pour le confort de la patiente. Une fois les applicateurs en place, le traitement est planifié grâce à l'imagerie (TDM ou IRM) qui guide la curiethérapie.

La dose totale de curiethérapie prescrite est de 27,5 Gy en cinq fractions lorsqu'elle est administrée avec une chimiothérapie concomitante ou en cas de bonne réponse à un traitement externe ; ou 30 Gy en cinq fractions avec radiothérapie externe seule, ou en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie.

Chez les patientes présentant des signes d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique il est de pratique courante de les traiter avec une radiothérapie de champ étendu. Il s'agit d'étendre la bordure du champ pelvien supérieur à hauteur de l'interligne T12/L1 afin d'inclure les nœuds lombo-aortiques (image 1).



*Image 1 – Radiothérapie à champ étendu pour le cancer du col de l'utérus*

Il n'y a pas d'essais comparant la radiochimiothérapie utilisant la radiothérapie à champ étendu pour couvrir la région lombo-aortique par rapport à la radiothérapie pelvienne, mais étant donné le risque élevé de progression de la maladie et de décès, il est préféré de traiter ces femmes avec une radiothérapie à champ étendu et du cisplatine. Des études suggèrent que le contrôle de la maladie peut être atteint chez certaines femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé. Cependant, le traitement est associé à un taux élevé de toxicités aiguës et tardives (105) (73) (106) (107).

Le traitement par radiochimiothérapie doit être terminé dans les 7 à 9 semaines (108) (109) (110).

Certains chirurgiens pratiquent une hystérectomie extrafasciale après une radiochimiothérapie chez des patientes dont les caractéristiques de la maladie suggèrent un risque plus élevé de rechute. Cependant, rien ne prouve que cela améliore les résultats de survie dans cette population, et la plupart des centres n'effectuent pas systématiquement d'hystérectomie après une radiochimiothérapie (111) (112).

## B.2 - La Tomographie par Émission de Positons (TEP) au <sup>18</sup>F-FDG

### B.2.1 - Généralités

La TEP est une modalité d'imagerie médicale fonctionnelle. Comme tout examen de médecine nucléaire, celle-ci repose sur le principe d'imager la répartition dans le corps, donc in vivo, du radiotracer injecté.

Une molécule vectrice associée à un isotope radioactif forme le radiotracer.



Figure 2 – Schéma d'un radiotracteur

La connaissance physique, biologique et pharmacocinétique de la molécule injectée va permettre de la suivre, grâce à l'isotope radioactif. Cela permet dans le cas de la TEP de mesurer la distribution tridimensionnelle du radiotracteur.

Dans le cas présent, nous utilisons la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG comme couple molécule vectrice-isotope radioactif. Ce dernier est un isotope instable du fluor. Sa demi-vie est de 109,8 minutes et dans 97% des cas, il va se désintégrer par une émission de positon, que l'on appelle désintégration bêta +, conduisant alors à l'oxygène 18, qui lui, est un isotope stable de l'oxygène.

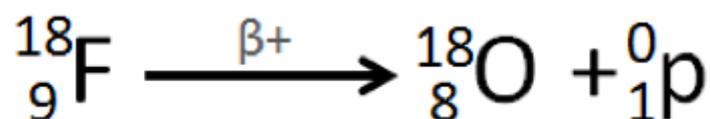


Figure 3 : Désintégration  $\beta^{+}$  du fluor 18

*F : fluor ; O : oxygène ; p : positon*

Le positon, la particule  $\beta^{+}$ , va avoir un parcours de l'ordre du millimètre dans la matière jusqu'à la perte de son énergie cinétique. Quand le positon s'arrête, il va rencontrer un électron libre du milieu et conduire ainsi à une réaction d'annihilation des particules et à l'émission de deux photons gamma. Ces deux photons ont chacun une énergie de 511 kilo-électronvolt (keV) et sont émis à  $180^{\circ}$  l'un de l'autre, c'est-à-dire en coïncidence.

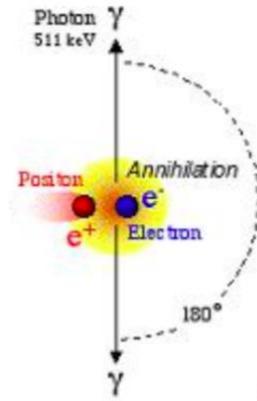


Figure 4 : Schéma de l'annihilation du positon et émission des deux photons gamma

Grâce à ces deux photons d'annihilation, la caméra TEP va pouvoir localiser, de façon indirecte, les radionucléides qui émettent des positons.

Cette caméra est formée d'une couronne de détecteurs qui est capable de repérer les deux photons émis simultanément et à 180°, selon une modalité de détection en coïncidence. Cette détection en coïncidence des photons, permet de détecter le lieu de leur origine, et donc le lieu de distribution du radiotraceur.

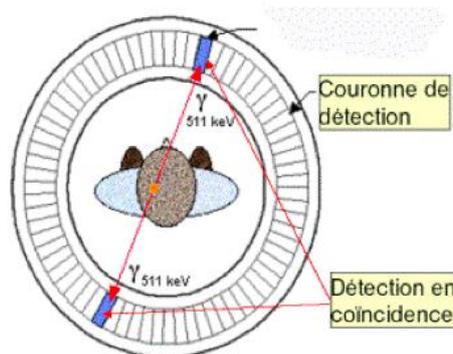


Figure 5 : Couronne de détecteurs TEP

La couronne de détection est constituée d'un cristal scintillant associé à un bloc de photomultiplicateurs et une chaîne de fenêtrage en énergie, de déconvolution du signal et de localisation. Grâce à la nature, au nombre et à la géométrie des cristaux

détecteurs et à l'amélioration des performances de l'électronique de traitement de signal, les caméras TEP sont optimisées pour la détection.

L'acquisition est tridimensionnelle au départ, puis grâce à des algorithmes de reconstruction itérative, l'examen est reconstruit en coupes. On obtient alors des images TEP reconstruites dans les trois plans de l'espace (coupes sagittales, axiales et coronales).

L'acquisition tridimensionnelle, c'est-à-dire sans septa interposés, permet une meilleure statistique de comptage pour la même activité injectée. C'est le mode le plus souvent utilisé. Par ailleurs, l'utilisation de la mesure du temps de vol, appelé le "time of flight" qui consiste en la mesure de la différence de temps d'arrivée au détecteur entre les deux photons d'annihilation permet une amélioration des performances des appareils TEP récents. L'utilisation de cristaux très sensibles, d'algorithmes de reconstruction de dernière génération ou encore l'utilisation de grands champs de détection sont d'autres moyens d'amélioration des performances.

Aujourd'hui en France, toutes les caméras TEP sont couplées à un tomodynamomètre à rayons X (TDM). On obtient, grâce à ce couplage, des images hybrides, à la fois fonctionnelles et anatomiques. Les deux types d'imagerie sont réalisés sur la même table d'examen, de façon séquentielle.

L'association à un TDM confère de multiples avantages :

- La correction d'atténuation des images TEP : quand les photons gamma traversent le corps, ils sont atténués en fonction de l'épaisseur et la densité des structures traversées. L'image TDM permet de connaître ces informations et de corriger cette atténuation.

- Localiser les informations anatomiques et topographiques des foyers hypermétaboliques.
- Les informations complémentaires radiologiques fournies par le TDM

L'imagerie fonctionnelle TEP va permettre d'obtenir des mesures semi-quantitatives. En effet, la concentration relative du traceur en tout point du corps peut être calculée. Cela est représenté selon une échelle de couleur.

### **B.2.2 - TEP-TDM analogique et TEP-TDM numérique**

Depuis que le premier prototype TEP-TDM est devenu opérationnel en 1998, la technologie TEP a considérablement progressé, par exemple grâce à l'utilisation d'un mode d'acquisition et de reconstruction entièrement 3D, l'adoption de cristaux rapides d'oxyorthosilicate de lutétium (LSO), qui permettent l'utilisation de fenêtres de synchronisation de coïncidence plus courtes, ou encore l'introduction du temps de vol (TOF) et l'expansion du champ de vision axial (FOV) pour une sensibilité accrue au volume (113).

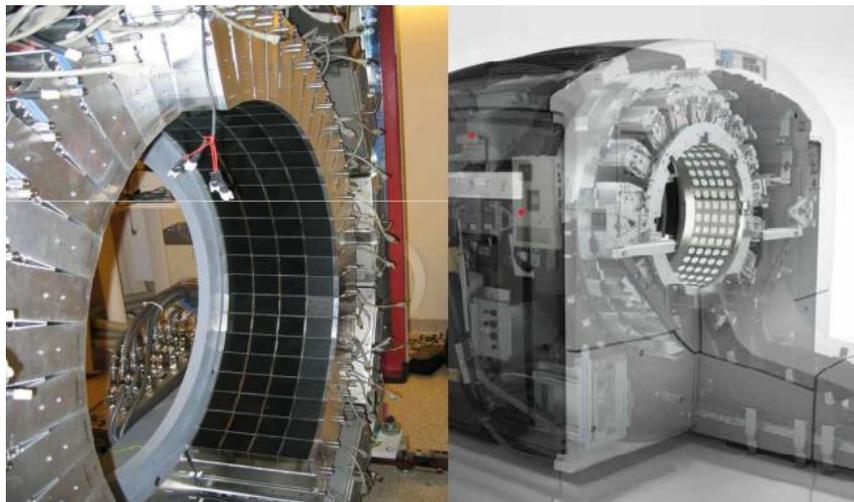


Figure 6 : Couronne de détecteurs TEP

Dans cette partie de l'exposé nous allons brièvement décrire les différences technologiques et de performances diagnostiques entre les TEP-TDM dites "analogiques" et celles dites "numériques".

La couronne de détection qui entoure le patient est composée de multiples détecteurs, composés chacun d'un cristal scintillant inorganique et d'un système d'amplification par photomultiplicateurs.

Chacun des deux photons d'annihilation est détecté par un détecteur différent et autonome. L'interaction des photons de haute énergie avec le cristal par effet Compton ou effet photoélectrique permet d'exciter le réseau cristallin. La désexcitation du cristal est à l'origine de l'émission de photons de basse énergie, ce qui correspond à la scintillation. L'intensité de ce "flash" lumineux est directement proportionnelle à l'énergie du photon incident. Les photons de faible énergie interagissent avec la photocathode du photomultiplicateur et y arrachent des électrons qui seront accélérés dans sa chambre à vide par une haute tension. Ce courant électrique est amplifié par des dynodes successives. Le signal électrique est amplifié de façon exponentielle et reste proportionnel au nombre de photons interagissant initialement avec la photocathode et donc à l'énergie du photon incident (figure 7).

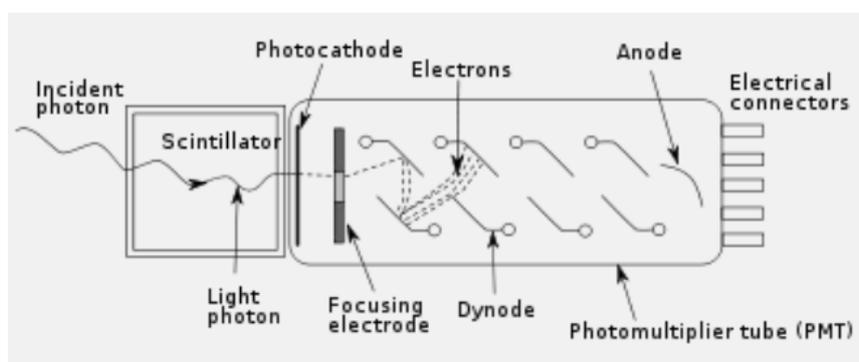


Figure 7 - Schéma d'un photomultiplicateur couplé à un scintillateur

Les TEP dites “numériques” utilisent des détecteurs à base de photomultiplicateurs au silicium (SiPM) avec une couverture complète entre le cristal et les SiPM.

Les SiPM sont constitués d'un réseau de petites cellules photosensibles, d'une taille de cellule comprise entre 10 et 100  $\mu\text{m}$  (114), qui fonctionnent en mode Geiger (115). Chaque fois qu'un photon optique frappe l'une de ces cellules, une avalanche de charge se produit, entraînant un signal discret. En raison du nombre élevé de cellules au sein du SiPM (entre 100 et 10 000), le nombre de photons de scintillation peut être compté. L'énergie du photon  $\gamma$  incident peut être déterminé dans un SiPM en additionnant le signal discret de toutes les cellules sur un SiPM (également connu sous le nom de SiPM analogique) ou en comptant directement le nombre de photons arrivant (également connu sous le nom de SiPM numérique).

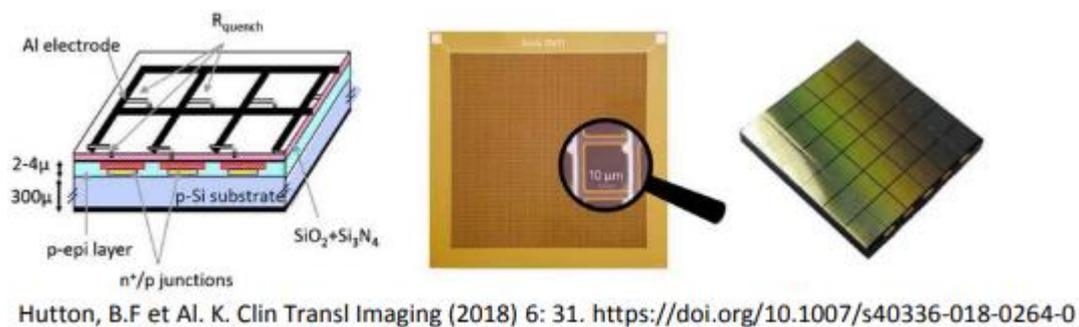


Figure 8 - Schéma d'un photomultiplicateur au silicium (SiPM)

Le système TEP-TDM numérique apporte des améliorations significatives avec une résolution volumétrique, un gain de sensibilité et une précision quantitative deux fois supérieurs à ceux des versions analogiques. En effet, le réseau de déclenchement équilibré utilisé pour propager le signal de déclenchement de toutes les cellules vers le convertisseur temps-numérique est intégré. Les photons sont détectés et comptés comme des signaux numériques, car le comptage de photons convertit directement la

lumière de scintillation en signal numérique rendant ainsi le capteur moins sensible aux variations de température et au bruit électronique.

Une étude comparant les performances diagnostiques d'une caméra TEP numérique avec celles d'une TEP analogique de la même marque a montré que (115):

- La résolution spatiale transaxiale était meilleure que la TEP-TDM analogique de 0,6, 0,6 et 1,2 mm aux positions radiales de 1, 10 et 20 cm, respectivement.
- La meilleure résolution temporelle de 210ps peut se traduire par une meilleure réduction du bruit ou une meilleure amélioration du contraste.
- On constate une augmentation moyenne de la sensibilité de 70,3 %. La sensibilité plus élevée de cette nouvelle technologie peut permettre une réduction de la dose pour le patient ou du temps d'analyse dans l'application clinique.
- L'augmentation du taux de comptage réel résulte d'un temps mort plus faible et d'une sensibilité plus élevée.

Ainsi, le couplage 1:1 entre scintillateurs et SiPM, l'amélioration de la détectabilité et du rapport contraste-sur-bruit des petites lésions, la meilleure résolution TOF et la stabilité des performances dans la gamme des activités de routine les plus élevées, liés à un nombre plus important de photodétecteurs et de circuits de déclenchement, participe à l'amélioration de la résolution spatiale de la TEP-TDM.

En effet, cela réduit le temps mort et les phénomènes d'empilement, permettant d'injecter des activités plus faible et/ou de réduire le temps d'acquisition de l'examen, tout en améliorant la résolution spatiale de l'examen.

Ainsi, la caméra TEP-TDM nouvelle génération, a surpassé la caméra TEP-TDM analogique dans chaque test de performance selon les normes publiées par la National Electrical Manufacturers Association (NEMA NU 2-2012).

### **B.2.3 - Dosimétrie**

Il faut prendre en compte pour la dose efficace moyenne pour un examen de TEP-TDM la dose imputable au radiotracteur fluoré injecté pour la TEP et la dose du scanner.

Pour la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG la dose efficace moyenne est de 27  $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , donc de 5 à 7 mSv par patient si on respecte les recommandations.

Pour le scanner, la dose efficace peut varier de 5 à 15 mSv selon la qualité de l'image choisie ; allant de la simple correction d'atténuation et repérage anatomique à l'image diagnostique pour une interprétation radiologique.

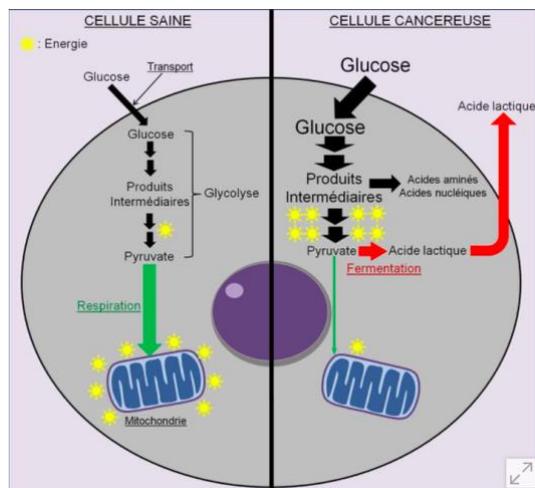
La dose efficace totale de la TEP-TDM varie de 10 à 15 mSv.

### **B.2.4 - Métabolisme**

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est un traceur ubiquitaire du métabolisme cellulaire. C'est un analogue radioactif du glucose. Il utilise les mêmes voies que le glucose pour entrer dans les cellules, grâce aux transporteurs GLUT 1 et GLUT 3. Puis il subit les mêmes actions enzymatiques de l'hexokinase qui le transforme en FDG-6-phosphate en le phosphorylant. En revanche, il ne subit pas l'action enzymatique du cycle métabolique du glucose, donc une fois phosphorylé il s'accumule dans les cellules.

La cellule tumorale possède une particularité métabolique appelée « effet Warburg » (figure 9). En 1956, Otto Warburg découvrit que la cellule tumorale consommait plus de glucose grâce à une augmentation de la glycolyse anaérobie (même en présence d'oxygène) au détriment de la voie de la phosphorylation oxydative (cycle de Krebs) et ce, dès l'étape de tumorigenèse. Cette voie de production d'énergie étant moins efficace, la consommation de glucose par la cellule tumorale est alors augmentée.

L'avantage pour la cellule tumorale d'arrêter prématurément le métabolisme du glucose est d'utiliser les produits intermédiaires de la glycolyse afin de synthétiser les acides nucléiques nécessaires à la duplication de son génome et à la prolifération cellulaire tumorale.



*Figure 9 - Schéma du métabolisme du glucose dans une cellule saine et tumorale*

Grâce à cette accumulation intracellulaire, l'imagerie de la distribution de ce radiotraceur va permettre de visualiser les tissus qui consomment plus de glucose et en cas d'accumulation on parlera d'hypermétabolisme.

C'est le premier radiopharmaceutique émetteur de positons qui a été reconnu d'utilité clinique en France. Cela a abouti à la délivrance de l'AMM en France en 1998.

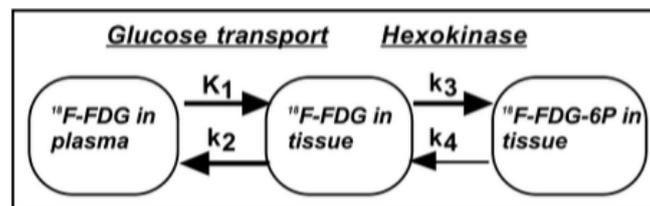
### **B.2.5 - Standardized Uptake Value**

Dans certains cas et dans certaines conditions (correction de diffusion, de coïncidences fortuites, d'atténuation) la TEP peut permettre de calculer la concentration d'un traceur radioactif dans un voxel à un temps donné. Ce calcul de concentration dépend de beaucoup de paramètres physiologiques et pharmacocinétiques du traceur.

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG s'accumule dans la cellule de de façon irréversible en l'absence de phosphatase, et cette accumulation est directement liée à la consommation et au transport du glucose par la cellule.

Les échanges du FDG peuvent être représentés selon un modèle à 3 compartiments (figure 10) :

- Le FDG tissulaire
- Le FDG dans le sang = FDG plasmatique
- Le FDG-6-phosphate tissulaire



*Figure 10 – Schéma du modèle compartimental du FDG*

Les constantes de transfert visualisées ci-dessus représentent :

- $K_1$  : Probabilité que le FDG aille du plasma dans la cellule, donc il dépend de la vascularisation tissulaire et du transport par les isoformes de GLUT.
- $k_2$  : Probabilité de transfert du FDG cellulaire vers le compartiment vasculaire.
- $k_3$  : Probabilité que le FDG soit phosphorylé par l'hexokinase ou la glucokinase.
- $k_4$  : Probabilité de déphosphorylation du FDG-6-phosphate par une phosphatase.

En l'absence de phosphatase, la constante  $k_4$  peut être considérée comme nulle et ainsi, on calcule l'index métabolique du glucose :

$$\text{Index métabolique du glucose} = \frac{\text{Glycémie}}{\text{Constance d'ajustement}} \times \frac{k_1 \times k_2}{k_2 + k_3}$$

La constante d'ajustement prend en compte les différences de phosphorylation et de transport existant entre le FDG et le glucose.

Le SUV est un index simplifié corrélé à l'index métabolique du glucose sous trois conditions :

- $k_4$  est nulle car on considère que l'entrée du FDG dans la cellule est irréversible.
- La quantité de FDG non métabolisé dans la cellule est nulle et cette condition est respectée seulement si le délai entre l'injection et l'acquisition est suffisant.
- La cinétique plasmatique du FDG ne dépend que du poids du patient et de l'activité injectée (en surpassant la fonction rénale, l'imprégnation insulinique)

Le SUV peut être calculé selon la formule :

$$SUV_{bw} = \frac{C(t) \times \text{poids}}{\text{Activité injectée}}$$

Une bonne corrélation entre le SUV et l'index métabolique du glucose est démontrée pour un bon nombre de types tumoraux.

Il existe différents SUV en pratique, mais nous n'aborderons ici que le SUVmax.

Il mesure le SUV dans un seul voxel, le plus hypermétabolique de la zone étudiée. Il ne dépend pas de l'utilisateur mais reste restrictif en décrivant le métabolisme d'une tumeur à partir d'un seul et unique voxel. Le SUVmax dépend également du protocole d'acquisition et de reconstruction, qui influe sur la résolution spatiale et le niveau de bruit dans l'image.

Malgré sa popularité et sa grande utilisation, la fiabilité du SUV reste controversée (116). En effet, la relation entre le SUV et le métabolisme glucidique est basée sur plusieurs hypothèses simplificatrices :

- La glycémie est considérée comme constante au cours de l'examen, ce qui n'est pas toujours le cas chez toutes les patientes, notamment chez les diabétiques ou en état de dénutrition. Il faut donc faire attention, lors des suivis thérapeutiques, aux chiffres de glycémies qui doivent être assez proches pour comparer de façon fiable des SUV (117).
- La constante d'ajustement représente une moyenne des modifications de la cinétique enzymatique induite par le marquage du glucose et non du FDG.

L'hypothèse d'une cinétique vasculaire du FDG comparable entre différents examens est également très discutable, surtout pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Il existe des modifications de l'élimination du radiotraceur, parfois importantes, notamment par exemple après des chimiothérapies néphrotoxiques. Cela entraîne des surestimations du métabolisme glucidique et des modifications du volume de distribution du radiotraceur (diminution du volume tumoral ou amaigrissement du patient) diminuant ainsi l'extraction vasculaire du FDG par les tissus sains.

Ces différentes hypothèses entraînent des biais qui peuvent altérer la reproductibilité des mesures de SUV pour un voxel donné.

Le SUV est aussi affecté par la taille de la tumeur. Les grosses tumeurs seront moins sensibles à l'effet de volume partiel que les plus petites lésions.

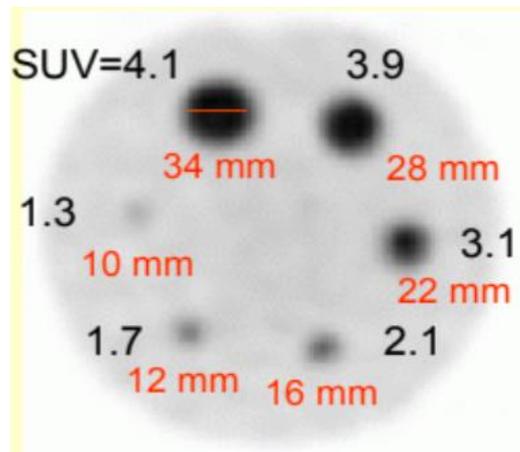


Figure 11 – Différence de SUV mesurée dans 6 cibles de taille variable, possédant toutes la même concentration en radio-traceur, les cibles de grande taille sont moins affectées par l'effet de volume partiel et révèlent des SUV plus élevés que les cibles de plus petite taille

Une différence de délai entre l'injection et l'acquisition peut également induire une variabilité de SUV. En effet le SUV reste une mesure de l'accumulation intracellulaire du FDG à un instant donné, et tous les mêmes sujets n'ont pas le même point d'équilibre. Le SUV augmente avec le délai d'injection-acquisition, il est donc très important de respecter cette partie du protocole si l'on veut obtenir des mesures comparables en suivi thérapeutique.

Le SUV permet une interprétation plus complète que l'analyse visuelle seule de l'image mais pour sa bonne utilisation, il faut connaître les limites de cet index.

Le SUV<sub>bw</sub> max représente l'activité métabolique des cellules d'un seul voxel de la lésion, négligeant alors l'importance du nombre total de cellules dans la lésion tumorale à l'étude. L'effet de volume partiel et les fluctuations statistiques influent sur sa valeur.

## **B.2.6 - Déroulement d'une TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG**

### *B.2.6.1 - Avant l'examen*

Le patient doit respecter un jeûne avant de passer l'examen. Idéalement, Il ne doit pas avoir mangé dans les 6h précédents l'examen, mais selon les centres, ce délai peut être variable de 4 à 6 heures. La nutrition parentérale est également prise en compte et il faut penser à arrêter tout apport de sucre, notamment une éventuelle perfusion contenant du glucose. En revanche, l'ingestion d'eau ou encore de boisson non sucrée comme un café ou le thé noir peut être autorisée selon les centres.

Il est fondamental que l'équilibre glycémique soit optimal lors de l'examen, et nous retiendrons comme seuil maximal idéal 2g/L pour ce travail.

Les traitements oraux sont poursuivis sans modifications. Concernant les traitements par injection d'insuline, il est préférable de programmer l'examen en début de matinée. Cela permet au patient de dîner avec son injection d'insuline habituelle et de rester ensuite à jeun jusqu'à l'examen, en prenant le petit-déjeuner après l'acquisition. Une alternative est d'envisager l'examen en milieu de journée, permettant au patient de prendre son petit-déjeuner vers 7h avec l'injection habituelle d'insuline et d'être ensuite à jeun jusqu'à l'examen.

### *B.2.6.2 - Préparation du patient à l'arrivée dans le service*

Le patient peut être préparé pour optimiser les performances de l'examen et limiter les différents hypermétabolismes physiologiques (notamment la graisse brune, les muscles).

Le patient est en position allongée ou demi-assise, limitant ainsi les efforts musculaires. Pour éviter toute activation de la graisse brune, un confort thermique est privilégié, au moins 30 minutes avant l'injection du radiotraceur.

Une perfusion de chlorure de sodium isotonique est mise en place.

Les manipulateurs en électroradiologie vérifient la glycémie capillaire et si elle est supérieure à 2g/L, une injection d'insuline peut être discutée.

Dans ce cas de figure, l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG sera alors réalisée entre 1 et 3-4 heures après l'injection d'insuline selon sa voie d'administration. Ce délai d'attente est nécessaire car l'injection d'insuline induit une captation musculaire du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

#### *B.2.6.3 - Injection du $^{18}\text{F}$ -FDG*

Le manipulateur injecte le  $^{18}\text{F}$ -FDG par voie intraveineuse. En fonction du type de machine TEP, l'activité injectée ne sera pas la même. Nous verrons plus loin que ce travail comprend une partie rétrospective dont les données ont été recueillies sur une caméra TEP analogique, nécessitant l'injection de 3 à 4 méga-becquerel/kg (MBq/kg). La partie prospective, elle, se base sur des données recueillies sur une caméra TEP nécessitant l'injection de seulement 2 à 2,5 MBq/kg.

- Après l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG, la perfusion est laissée en place et permet de compléter l'hydratation.
- Après l'injection, le patient doit rester allongé ou semi-assis, au repos pendant 60 minutes, temps nécessaire à l'accumulation du  $^{18}\text{F}$ -FDG dans les tissus cibles, en évitant toute accumulation intramusculaire.

#### *B.2.6.4 - Acquisition des images*

60 minutes après l'injection, le manipulateur démarre l'acquisition des images, idéalement après miction.

Le patient est allongé sur un lit qui se déplace à l'intérieur d'un anneau détecteur (figure 12), donc seule une partie du corps se trouve à l'intérieur de l'appareil et la claustrophobie ressentie par certaines patientes est donc nettement atténuée.

En premier lieu, l'acquisition du scanner est réalisée, et dure quelques secondes. Puis l'acquisition des images TEP est réalisée et dure environ 10 à 20 minutes pour une acquisition de la tête à la racine des cuisses selon la machine utilisée.



Figure 12 - TEP-TDM Siemens Biograph Vision 450

#### *B.2.6.5 - Effets secondaires*

Cet examen n'est pas douloureux et ne présente aucun effet secondaire. Le radiotracteur, le  $^{18}\text{F}$ -FDG ne provoque ni allergie ni toxicité rénale. En effet, bien qu'étant un analogue du glucose, le radiotracteur est injecté en quantité extrêmement faible, de l'ordre du nanogramme et donc ne perturbe pas l'équilibre glycémique du patient.

Comme vu précédemment, la dose de rayonnement ionisants délivrée est du niveau des faibles à très faibles doses et à ce niveau d'exposition ; aucune conséquence néfaste sur la santé n'a jamais été démontrée.

#### *B.2.6.6 - Contre-indications*

Il n'existe aucune contre-indication absolue à la réalisation d'une TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

La grossesse constitue une contre-indication relative et la décision est donc intégrée dans le cadre de la balance bénéfique/risque, la dose au fœtus étant de l'ordre d'une dizaine de milli-sievert (mSv) en dehors de toute procédure d'optimisation.

L'insuffisance rénale et le diabète ne sont pas des contre-indications à la réalisation de l'examen.

### **B.3 - TEP-TDM et cancer du col utérin**

L'activité injectée de  $^{18}\text{F}$ -FDG est adaptée au poids. Au Centre Oscar Lambret où l'étude a été réalisée, elle est de 2,5MBq/Kg pour les examens réalisés sur la TEP-TDM numérique et de 3 à 4MBq/Kg, selon l'Indice de Masse Corporelle du patient (IMC) pour la TEP-TDM analogique.

L'acquisition se fait du vertex jusqu'à mi-cuisse avec parfois la réalisation d'un pas tardif supplémentaire sur demande médicale. Nous pouvons de façon optionnelle administrer du lasilix (20mg per os) 30 minutes après l'injection du radiotraceur, chez une patiente bien hydratée, et après avoir vérifié l'absence de contre-indication ou d'obstruction des voies excrétrices urinaires. Cela permet de limiter les hypermétabolismes physiologiques liés à l'élimination urinaire du traceur, qui pourrait interférer et gêner l'interprétation de l'examen notamment au niveau pelvien.

Certains centres réalisent un examen TDM avec injection de produit de contraste iodé et une acquisition thoraco-abdomino-pelvienne au temps portal, mais cela n'a pas été réalisé au cours de ce travail.

#### **B.3.1 - Stadification initiale**

Le gold standard pour l'évaluation locale de la tumeur est l'IRM pelvienne.

Pour la stadification régionale, la TEP-TDM a une très bonne sensibilité et une excellente valeur prédictive positive.

A noter : on appelle ganglions pelviens toutes les aires ganglionnaires jusqu'aux aires iliaques primitives inférieures comprises ; au-delà, les ganglions font partie des aires lombo-aortiques.

Les performances de la TEP-TDM sont supérieures à celles de la TDM abdomino-pelvienne et de l'IRM pelvienne pour la stadification locorégionale (118) (119).

Dans les stades précoces, les performances de la TEP-TDM pour déterminer l'extension ganglionnaire montrent une faible sensibilité, de l'ordre de 30% en lombo-aortique, ce qui ne permet pas d'éviter le curage ganglionnaire en raison de la grande fréquence de micrométastases qui sont non décelables en TEP-TDM (120) (121) (122).

En effet, il y a un taux non négligeable de faux négatifs de la TEP-TDM dans la détection ganglionnaire dans la région lombo-aortique ; 8% chez 38 patientes atteintes de cancers stade IB2-II dans une étude (123) mais ce taux de faux négatifs augmente en cas de stade de la maladie plus avancé.

Selon plusieurs travaux, dans les stades avancés on retrouve de meilleures performances en région lombo-aortique; avec une sensibilité de 90 à 100% selon les études (124) (125).

La majorité des études ont montré une valeur pronostique de la TEP-TDM pré thérapeutique (le SUVmax, le volume métabolique total = MTV et le total lesion glycolysis = TLG) pour la survie sans récurrence (126) (127) (128).

Une étude récente a montré que les paramètres <sup>18</sup>F-FDG au sein de la tumeur (SUVmax, SUVmean) sont prédictifs, contrairement aux données RECIST 1.1 en

TDM, tant pour prédire la réponse métabolique que la survie sans récurrence et la survie globale (129).

La TEP-TDM est plus performante que l'imagerie conventionnelle (niveau de preuve B1) et est donc indiquée pour le bilan de l'extension ganglionnaire extra-pelvienne des cancers du col de l'utérus de stade avancé ; soit avec un stade FIGO  $\geq$  IB2 (130).

### **B.3.2 - Bilan de suspicion de récurrence ou de récurrence prouvée**

Plusieurs méta-analyses ont montré les bonnes performances de la TEP-TDM dans cette indication (131) (132).

Dans 23% des cas de récurrence selon une étude, la TEP-TDM a un impact avec une modification de traitement (133).

Une grande majorité des récurrences surviennent dans les 3 ans après la prise en charge initiale. Cette récurrence peut être suspectée cliniquement (douleurs, apparition d'une hydronéphrose...) ou à l'imagerie. Ainsi, devant une suspicion de récurrence locale, une IRM pelvienne est indiquée en première intention et une TEP-TDM en deuxième intention.

Par ailleurs, dans le cas d'une récurrence prouvée et d'un traitement chirurgical invasif, comme une exentération pelvienne, une TEP-TDM est systématiquement réalisée avant la chirurgie afin de s'assurer de l'absence de métastases à distance contre-indiquant alors cette lourde chirurgie.

Ainsi, la TEP-TDM présente de bonnes performances et peut être proposée pour mettre en évidence une récurrence locale et/ou à distance (niveau de preuve B2) du cancer du col (130).

### **B.3.3 - Evaluation thérapeutique**

Alors qu'il n'existe pas de standard de prise en charge pour les tumeurs  $\leq 4$  cm, quand les tumeurs ont une taille supérieure à ce seuil, le traitement de référence est une radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie.

La TEP-TDM est utile pour évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. En effet, la réponse métabolique complète sur la TEP-TDM à 3 mois de la fin du traitement est associée à une excellente survie à 3 ans (96%). De plus, un  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 60\%$  et une réponse complète sur la TEP-TDM à un mois sont des facteurs prédictifs de survie sans progression (134) (135).

La TEP-TDM est mieux corrélée à la réponse histologique que l'IRM pelvienne (105).

### **B.3.4 - Planification de la radiothérapie**

La TEP-TDM permet de délimiter les volumes d'irradiation et permet une surimpression de dose dans les ganglions lombo-aortiques atteints.

En effet, quand la TEP-TDM est positive dans les aires ganglionnaires lombo-aortiques, les radiothérapeutes se servent du niveau d'atteinte ganglionnaire en  $^{18}\text{F}$ -FDG pour déterminer les volumes d'irradiation.

Une étude a montré que la TEP-TDM avait un impact sur la délimitation des volumes d'irradiation avec une modification des volumes traités dans 17,5% des cas (136).

Elle permet une meilleure couverture tumorale lors de la curiethérapie (137).

### **B.3.5 - Surveillance**

Le principal objectif de la surveillance post-traitement est la détection précoce des récurrences qui pourraient se prêter à un traitement potentiellement curatif. La stratégie

de surveillance optimale n'a pas été établie et les données identifiées sur l'évaluation de la maladie résiduelle du cancer du col utérin par la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG sont insuffisantes pour permettre d'établir une recommandation ou une option dans cette indication (niveau de preuve C) (130).

## B.4 - Rationnel

### B.4.1 - Faux négatifs du $^{18}\text{F}$ -TEP-TDM

Comme expliqué ci-dessus, selon les résultats de la TEP-TDM initiale, les principes thérapeutiques du cancer du col utérin vont être différents. En effet, si la TEP-TDM retrouve un hypermétabolisme ganglionnaire dans le territoire lombo-aortique le traitement sera une chimiothérapie associée à une radiothérapie pelvienne et lombo-aortique suivie d'une curiethérapie.

Si la TEP-TDM est négative dans la région lombo-aortique, alors il est nécessaire de réaliser un curage pour confirmer l'absence d'atteinte à ce niveau. Le résultat de ce curage, guidera l'attitude thérapeutique ; respectivement chimiothérapie et radiothérapie pelvienne et lombo-aortique en cas d'atteinte confirmée ou uniquement pelvienne en l'absence d'atteinte.

En effet, la TEP-TDM aboutit à des diagnostics de faux négatifs (58) (59). À titre d'exemple, une étude menée auprès de 60 patientes atteintes de la maladie de stade IB2 à IVA a révélé que 12% de celles chez qui n'avaient pas été retrouvé des ganglions hypermétaboliques lombo-aortiques sur la TEP-TDM, avaient des ganglions lombo-aortiques pathologiquement positifs (58). Un sous-ensemble de 27 patientes avec des résultats de ganglions pelviens positifs et lombo-aortiques négatifs sur la TEP-TDM avait un taux encore plus élevé de maladie lombo-aortique (22%). Dans une étude distincte sur la TEP-TDM et l'analyse anatomopathologique des ganglions

lombo-aortiques, les patientes avec des ganglions pelviens TEP-TDM positifs étaient plus susceptibles que ceux avec des ganglions pelviens TEP-TDM négatifs d'avoir des métastases ganglionnaires lombo-aortiques confirmées lors de la chirurgie (24 versus 3%) (138).

Le curage ganglionnaire reste donc dans certaines situations une composante majeure de la procédure de stadification chirurgicale.

#### **B.4.2 - Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique**

Les ganglions lymphatiques pelviens comprennent la partie inférieure des ganglions iliaques communs, iliaques externes et internes, obturateurs, sacrés et pararectaux. Il est rare que les ganglions sacrés et pararectaux soient inclus dans une dissection ganglionnaire de routine pour une néoplasie du col utérin. Cependant, avec l'utilisation accrue de la cartographie des ganglions sentinelles, deux études ont montré qu'environ 8 à 17% des ganglions sentinelles se trouvent en dehors des zones de dissection habituelles (139) (140). Selon le manuel des procédures chirurgicales du Gynecologic Oncology Group, la dissection du ganglion pelvien comprend l'ablation bilatérale du tissu environnant de la moitié distale de chaque artère iliaque commune, les faces antérieure et médiale de la moitié proximale de l'artère et de la veine iliaques externes, et la moitié distale du tissu adipeux obturateur antérieur au nerf obturateur (141). La plupart des ganglions lymphatiques pelviens se trouvent en avant, en dedans et en arrière des vaisseaux iliaques externes et internes et du nerf obturateur. Il y a quelques nœuds latéraux à ces structures, entre les vaisseaux et le flanc pelvien, et ceux-ci sont généralement supprimés lors d'une dissection complète.

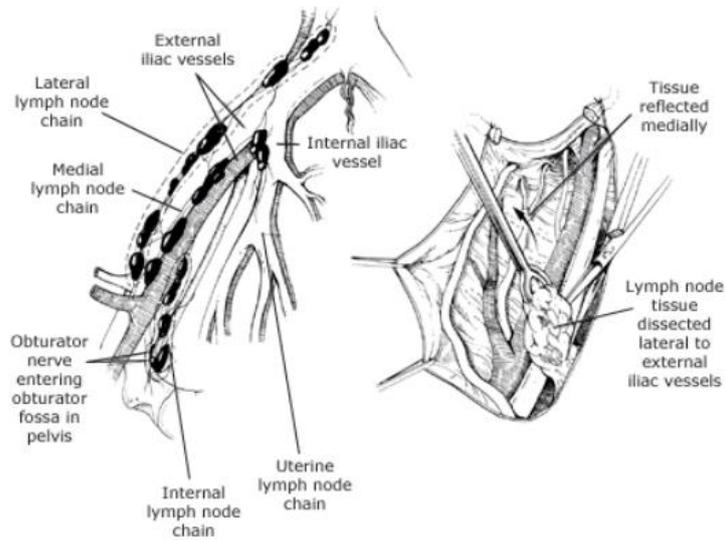


Figure 13 - Dessin d'une dissection lymphatique pelvienne chez la femme

Selon le manuel de procédures chirurgicales du Gynecologic Oncology Group, la dissection du ganglion latéro-aortique consiste en une résection du tissu de soutien sur la veine cave distale du niveau de l'artère mésentérique inférieure (IMA) à l'artère iliaque commune moyenne droite et entre l'aorte et l'uretère gauche de l'IMA à l'artère iliaque commune moyenne gauche (141).

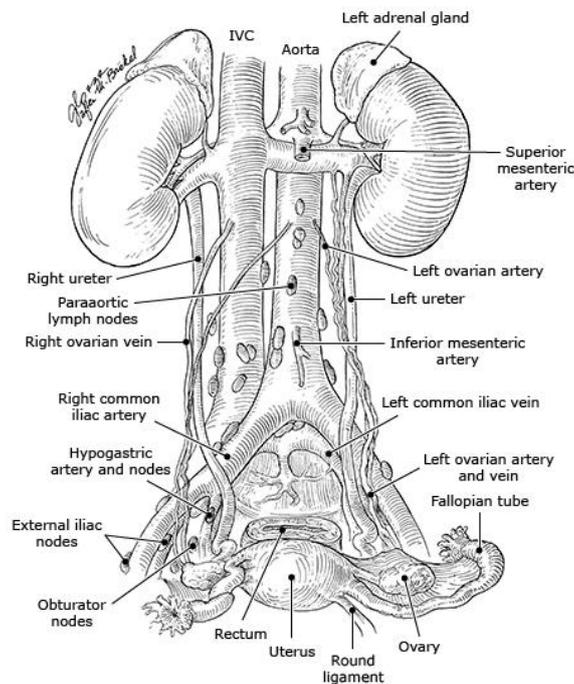


Figure 14 - Dessin de dissection lymphatique lombo-aortique

Il n'est pas rare que le chirurgien rencontre des anomalies vasculaires anatomiques des artères et des veines lors d'une lymphadénectomie lombo-aortique. Les artères rénales accessoires sont probablement l'anomalie artérielle la plus courante et de nombreux types d'anomalies veineuses existent.

Pour le curage ganglionnaire, est utilisée une approche laparoscopique extrapéritonéale ou une approche robotique transpéritonéale.

Les complications chirurgicales chez les patientes subissant un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique sont multifactorielles et généralement liées à l'âge, aux comorbidités existantes, à l'approche chirurgicale, à la durée de l'intervention et aux interventions chirurgicales concomitantes. Les procédures laparoscopiques entraînent en général moins de morbidités que la laparotomie, y compris la douleur et les complications de la plaie (142) (143) (144).

L'incidence de lésions majeures des organes et des vaisseaux liées au curage est faible (145) (146).

Les patientes chez qui est réalisé un curage présentent un risque modéré de thromboembolie veineuse.

Le lymphœdème est la complication la plus fréquente du curage ganglionnaire et est rapporté chez 1,5 à 45% des patientes (147) (145) (149). L'irradiation postopératoire et une plus grande dissection des ganglions lymphatiques augmentent le risque de cette complication. Une étude prospective de cohorte a révélé une incidence de lymphœdème de 11 à 34% selon l'ampleur du changement de volume des membres (147). La présentation du lymphœdème peut être assez variable. Certaines patientes ne remarquent qu'un gonflement accru de la cheville, mais un œdème peut s'étendre des pieds jusqu'à la paroi abdominale ainsi que dans des endroits plus atypiques tels

que le pubis et le haut des cuisses uniquement, et une évolution fluctuante n'est pas rare. 60% des patientes ont rapporté que cela affectait leurs activités quotidiennes et ont noté des facteurs exacerbant tels que la position debout prolongée, la chaleur et la marche (150). La qualité de vie physique et mentale était inférieure chez les patientes présentant un lymphœdème par rapport à celles sans (151) (152). La détection précoce est primordiale pour le contrôle de la maladie. Il est recommandé aux patientes atteintes de lymphœdème de porter autant que possible des bas de contention et doivent être adressées à un kinésithérapeute spécialisé dans le traitement du lymphœdème.

Une autre complication potentielle est le lymphocèle. Dans une étude prospective de 800 patientes ayant eu un curage ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique pour un cancer gynécologique, le taux de lymphocèle était de 20% et le taux de lymphocèle symptomatique était de 6% (153). L'emplacement le plus courant était la paroi latérale pelvienne gauche. Les lymphocèles sont souvent asymptomatiques mais peuvent se présenter sous forme de pression ou de douleur pelvienne, et provoquer une hydronéphrose secondaire à une compression externe. Elles seront alors le plus souvent palpables sous la forme d'une masse lisse arrondie qui peut être légèrement comprimée le long de la paroi latérale pelvienne. Les lymphocèles peuvent disparaître spontanément avec le temps, mais en cas de conséquences secondaires (douleur, lymphœdème, hydronéphrose, infection), elles peuvent nécessiter un drainage. Si le débit de drainage reste élevé après plusieurs semaines, une sclérothérapie avec instillation d'alcool, d'iode, de doxycycline ou de talc directement dans la collection kystique peut être envisagée (154). Alternativement, une marsupialisation laparoscopique peut être réalisée (155).

De nombreuses patientes peuvent avoir un drainage du liquide lymphatique (lymphorrhée) du vagin dans la période postopératoire immédiate. Cela se résout généralement en quelques semaines (156).

Le risque de fistule lymphatique et d'ascite chyleuse a été rapporté mais est assez rare (157) (155) (159) (160) (161) (162) (163) (164). L'ascite chyleuse après une chirurgie gynécologique survient principalement après la dissection des ganglions lymphatiques lombo-aortiques. Le plus souvent, un traitement conservateur suffit, mais parfois le placement d'un drain, les analogues de la somatostatine ou une correction chirurgicale peuvent être nécessaires.

### **B.4.3 - Perspectives**

Ainsi, de nombreux travaux ont montré l'importance du curage ganglionnaire lombo-aortique en cas de TEP-TDM négative dans cette région car nous savons que cet examen aboutit à des diagnostics de faux négatifs. En effet, nous avons cité une étude qui retrouvait près de 12% de faux négatifs au niveau lombo-aortique, chez un échantillon de patientes atteintes de la maladie de stade IB2 à IVA (58).

Une étude comparant la morbidité chirurgicale du curage lombo-aortique infra-mésentérique au curage lombo-aortique infrarénal, retrouve respectivement 32% et 30.2% de complications per et post opératoires. La complication la plus fréquente est la formation de lymphocèle respectivement de 21.4% et 20.6% et parmi ces patientes, 12,5% et 17,5% ont eu besoin d'un drainage du lymphocèle, mais aucun retard de traitement n'a été retrouvé par rapport aux autres patientes (165).

Cette étude, comparativement à d'autres articles, a mis en évidence un plus fort taux de morbidité induit par le curage. En effet, dans la littérature, les taux varient de 7% à

15% voire une étude retrouve 25% de complications péri-opératoires et de 8% à 27% de lymphocèles.

En dehors de toute morbidité directe, les complications per et postopératoire du curage ganglionnaire peuvent entraîner une durée d'hospitalisation plus longue ou même retarder le traitement.

Par ailleurs, nous avons vu que les résultats de la TEP-TDM vont influencer la prise en charge thérapeutique du cancer du col utérin avec des traitements qui vont être différents, notamment selon l'atteinte des ganglions pelviens et lombo-aortiques. Pour rappel si on retrouve des hypermétabolismes ganglionnaires lombo-aortiques d'allure pathologique le traitement sera une chimiothérapie associée à une radiothérapie pelvienne et lombo-aortique suivie d'une curiethérapie alors que si la TEP-TDM est négative dans cette région alors il est nécessaire de réaliser un curage et le résultat du curage, pathologique ou non, guidera l'attitude thérapeutique; respectivement chimiothérapie et radiothérapie pelvienne et lombo-aortique ou seulement pelvienne.

Nous avons précédemment vu que la technologie TEP-TDM numérique apporte des améliorations significatives avec une meilleure résolution spatiale, un gain de sensibilité et une précision quantitative deux fois supérieurs à celles des versions analogiques.

Nous nous sommes donc intéressés rétrospectivement aux performances de la TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG de la TEP-TDM analogique pour la détection des ganglions lombo-aortiques et sur la comparaison de ces performances diagnostiques avec celles recueillies prospectivement de la nouvelle TEP-TDM numérique chez les patientes prise en charge initialement pour un cancer du col utérin localement avancé.

En effet, si les performances diagnostiques et notamment la valeur prédictive négative de la TEP-TDM numérique surpassent celles de la TEP-TDM analogique, limitant ainsi le taux de faux négatif, alors il pourrait peut-être être discutable de se fier aux résultats de la TEP-TDM quand elle est négative dans la région lombo-aortique.

A défaut, un sous-groupe de patientes présentant une TEP-TDM négative en lombo-aortique pourrait peut-être être identifié comme plus à risque de générer des faux négatifs.

Si c'était le cas, alors un résultat négatif en TEP-TDM dans ces régions permettrait de diagnostiquer l'absence d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique. Ainsi, nous pourrions discuter de l'indication d'une confirmation anatomopathologique pour confirmer l'absence de ganglions pathologiques dans cette région et ainsi limiter le nombre de curage ganglionnaire lombo-aortique et de toutes les potentielles complications qu'il entraîne.

## **C- Matériels et méthodes**

### **C.1 - Objectifs de l'étude**

#### **C.1.1 - Objectif principal**

L'objectif principal de ce travail est d'estimer la valeur prédictive négative et la sensibilité de détection de l'extension ganglionnaire lombo-aortique des cancers du col utérin par la TEP-TDM analogique (analyse rétrospective) et par la TEP-TDM numérique (analyse prospective) et de comparer les performances de ces deux méthodes.

### **C.1.2 - Objectif secondaire**

L'objectif secondaire est d'évaluer si un sous-groupe de patientes pourrait présenter un sur-risque d'avoir un curage ganglionnaire positif en lombo-aortique alors que la TEP-TDM est négative dans cette région. Ce potentiel sous-groupe à risque est composé de patientes, qui sont des faux-négatifs en TEP-TDM en région lombo-aortique mais qui présenterai de façon concomitante un hypermétabolisme ganglionnaire pelvien isolé suspect.

### **C.2 - Critère de jugement principal**

- Résultat de la TEP-TDM lombo-aortique : Présence ou non d'hypermétabolisme ganglionnaire lombo-aortique suspect.
- Si la TEP-TDM est négative, on analyse le résultat du curage : Présence ou non d'une atteinte ganglionnaire prouvée histologiquement.
- Si la TEP-TDM est positive, on considère qu'il s'agit d'un vrai positif par défaut, aucun curage n'est habituellement réalisé chez ces patientes.

### **C.3 - Critères d'éligibilité**

#### **C.3.1 - Critères d'inclusion**

Nous avons sélectionné pour cette étude, les patientes :

- De 18 ans ou plus
- Présentant un cancer du col utérin localement avancé selon la classification FIGO 2018
- Adressées pour un bilan d'extension initial de la maladie

### **C.3.2 - Critères d'exclusion**

Chaque examen TEP-TDM et dossier patient concerné a été analysé, et ont été exclus les patientes :

- Qui n'ont pas signé le document de non-opposition quant à l'utilisation de leurs données
- Adressées pour un bilan d'extension de récurrence de la maladie
- Dont l'examen avait été réalisé dans un autre centre
- Présentant une pathologie ganglionnaire inflammatoire (ex : sarcoïdose ou autre granulomatose), tumorale (ex : lymphome) ou virale (ex : VIH), connue avant l'examen ou probable à la vue de l'examen (hypermétabolisme ganglionnaire multifocal non spécifique)
- Ne répondant pas à l'ensemble des critères d'inclusion
- Pour lesquelles il semble y avoir eu une erreur d'intitulé de l'examen et qui n'étaient pas adressées pour un bilan d'extension initial de cette maladie ; mais pour un bilan d'extension de cancer de l'endomètre, du colon, du poumon ou encore para-vaginal, ou pour un bilan de réévaluation ou un bilan initial de récurrence de cancer du col utérin
- Nous avons également exclu secondairement les patientes qui présentaient une TEP-TDM négative en région lombo-aortique et qui, malgré l'indication théorique, n'ont pas eu de curage ganglionnaire (altération majeure de l'état général, âge ou encore certaines comorbidités comme par exemple une obésité morbide ou une cirrhose sévère)

## C.4 - Acquisition TEP-TDM

Les examens TEP-TDM ont été réalisés dans le service de médecine nucléaire du Centre Oscar Lambret à Lille sur une TEP-TDM Discovery 690 (General Electrics Healthcare) pour les patientes incluses de façon rétrospective et sur une Biograph Vision 450 (Siemens Healthcare) pour celles incluses prospectivement.

Les patientes étaient à jeun depuis au moins 6 heures. La glycémie à jeun avant l'injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG était inférieure à 2g/L excepté pour trois patientes. Une heure de repos en position semi-assise, après injection de 2 ou 3-4 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG (selon la modalité numérique ou analogique respectivement), débutait l'acquisition des images.

Concernant la TEP-TDM analogique, le balayage TEP précédée de l'acquisition TDM, était effectuée du crâne à mi-cuisse, par une moyenne de 8 à 14 pas successifs de 2 minutes. Les images étaient reconstruites selon un algorithme itératif de type OSEM 3D (24 sous-ensembles et 2 itérations) avec une matrice  $256 \times 256$  (voxels de  $2,73 \times 2,73 \times 3,27 = 24,4 \text{ mm}^3$ , avec correction du diffusé, des coïncidences fortuites et du temps de vol.

Concernant la TEP-TDM numérique, le balayage TEP, précédé de l'acquisition TDM, était effectuée du crâne à mi-cuisse, à la vitesse de 2.1mm/s sur le crâne ,1.4 mm/s sur le thorax et 1.1 mm/s sur l'abdomen et la racine des cuisses.

Les images étaient reconstruites selon un algorithme itératif de type OSEM 3D (24 sous-ensembles et 2 itérations) avec une matrice  $256 \times 256$  (voxels de  $2,73 \times 2,73 \times 3,27 = 24,4 \text{ mm}^3$ , avec correction du diffusé, des coïncidences fortuites et du temps de vol.

## C.5 - Recueil de données

Les données cliniques ont été recueillies au sein du dossier médical informatisé, à l'aide du logiciel Sicol développé par le Centre Oscar Lambret.

Pour chaque examen, les mesures de SUVmax ont été réalisées à l'aide de consoles ADW (General Electrics) pour la partie rétrospective et grâce au logiciel SyngoVia (Siemens) pour la partie prospective. Les mesures de SUVmax étaient réalisées sur la tumeur primitive et sur les cibles ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques de chaque patiente.

Les données numériques seront données en moyenne +/- déviation standard (DS) quand il s'agit de données paramétriques ou en médiane + intervalle interquartile (IQ) pour les données non paramétriques.

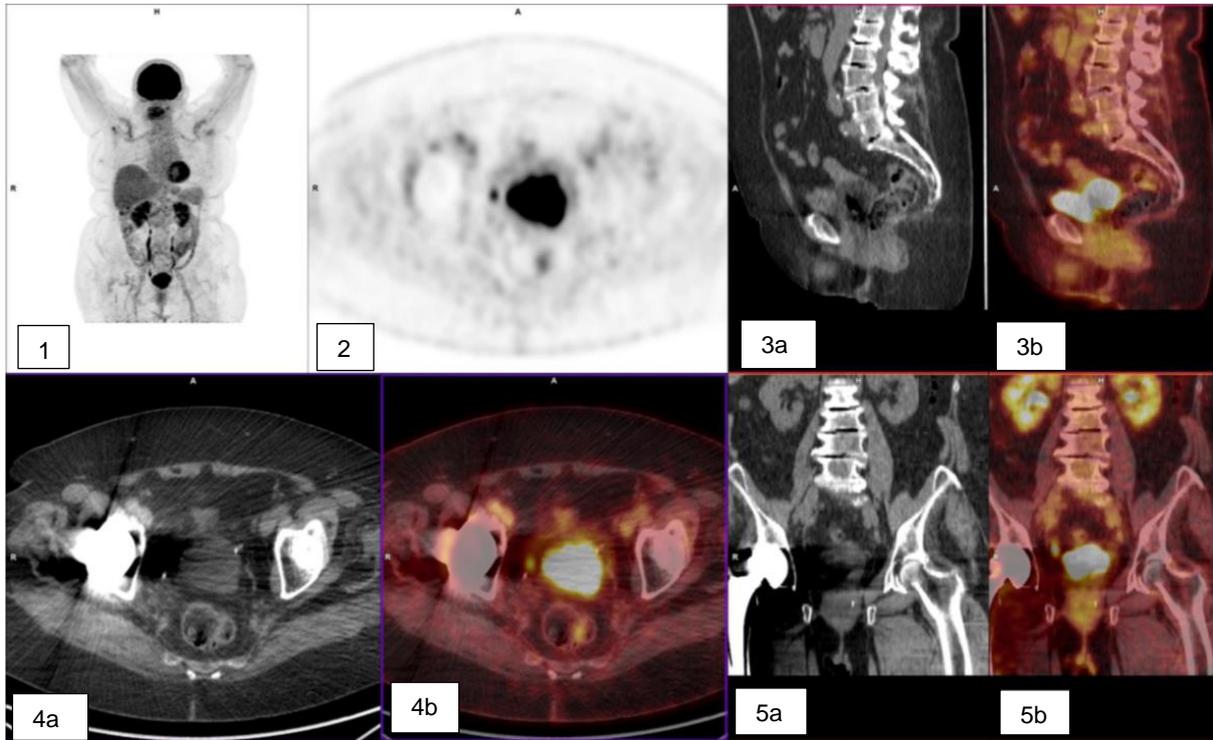
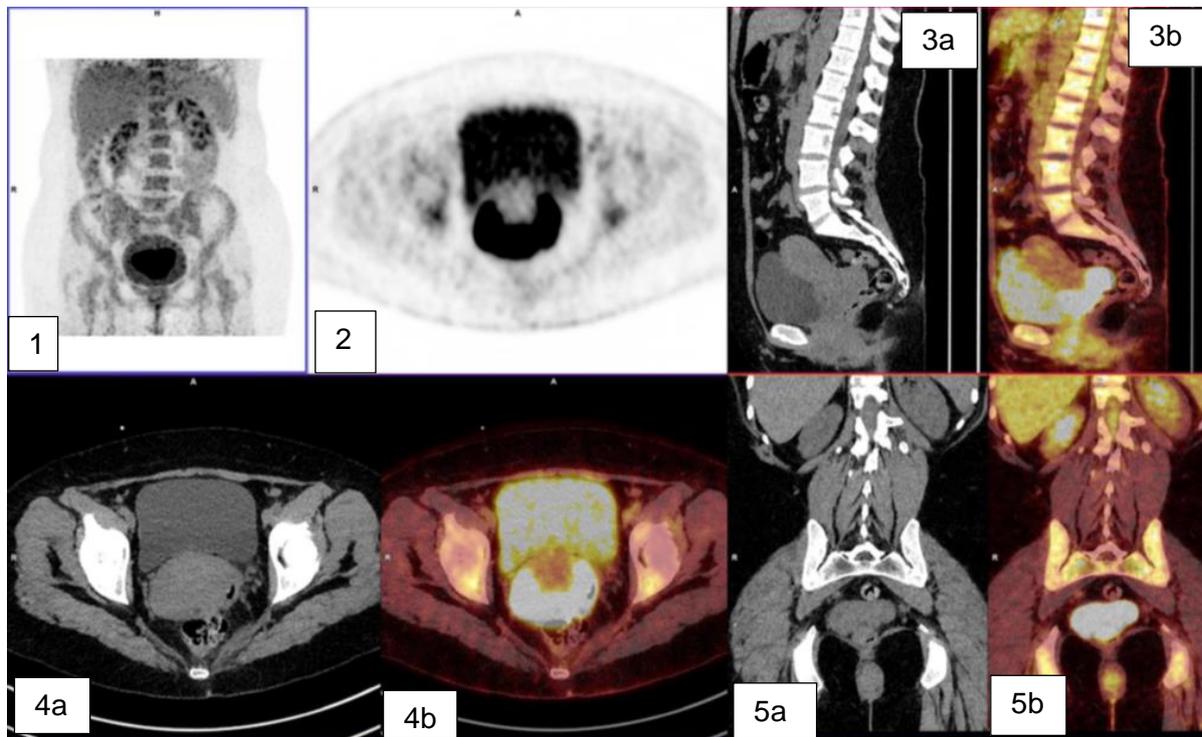


Figure 15 – TEP-TDM analogique chez la patiente n°4

- 1- Image MIP
- 2- Coupe axiale avec hypermétabolisme de la lésion primitive
- 3- Coupes sagittales avec visualisation de la lésion primitive sur le TDM couplé (3a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (3b)
- 4- Coupes axiales avec visualisation de la lésion primitive sur le TDM couplé (4a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (4b)
- 5- Coupes coronales avec visualisation de la lésion primitive sur le TDM couplé (5a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (5b)



*Figure 16 – TEP-TDM numérique chez la patiente n°404*

- 1- Image MIP
- 2- Coupe axiale avec hypermétabolisme de la lésion primitive
- 3- Coupes sagittales avec visualisation de la lésion primitive sur le TDM couplé (3a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (3b)
- 4- Coupes axiales avec visualisation de la lésion primitive sur le TDM couplé (4a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (4b)
- 5- Coupes coronales avec visualisation de la lésion primitive sur le TDM couplé (5a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (5b)

### **C.5.1 - Caractéristiques des patientes**

Les données cliniques recueillies étaient :

- L'âge au diagnostic
- La consommation de tabac, et si oui, sevrée ou non
- La présence d'un état immunodéprimé (VIH, corticoïdes, immunosuppresseur, ect.)
- L'état général au diagnostic

### **C.5.2 - Données techniques de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG**

Les informations techniques recueillies concernant l'examen TEP-TDM étaient :

- La glycémie à jeun en g/L
- L'activité injectée en méga-becquerel (MBq) en fonction du poids de la patiente (MBq/kg)
- Le délai entre l'injection et le début de l'acquisition
- L'administration ou non de 20 mg de lasilix avant l'acquisition

### **C.5.3 - Données biologiques**

Les données biologiques recueillies étaient :

- La présence ou non d'une anémie lors du diagnostic
- Le dosage des marqueurs tumoraux SCC et CA125 en fonction de l'anatomopathologie

### **C.5.4 - Données d'imagerie médicale**

Nous avons recueilli des informations fournies par l'IRM pelvienne initiale, réalisées chez les patientes permettant l'étude locale de la maladie, notamment :

- Le plus grand axe de la lésion
- L'atteinte ou non des paramètres
- L'atteinte vaginale : atteinte des deux tiers supérieurs et/ou de tiers inférieur du vagin
- L'atteinte de la paroi vésicale
- La présence ou non d'une hydronéphrose
- La présence de ganglions régionaux d'allure pathologique

### **C.5.5 - Résultat de la TEP-TDM**

Nous avons répertorié si la TEP-TDM était positive dans les régions ganglionnaires pelvienne et lombo-aortique c'est-à-dire si elle identifiait une probable adénopathie envahie. Pour définir un potentiel foyer tumoral, nous nous sommes basés sur un hypermétabolisme ganglionnaire avec mesure du SUVmax du foyer le plus intense dans la région pelvienne et lombo-aortique, en cas d'atteinte multiple.

En l'absence de foyer d'allure pathologique, c'est-à-dire sans hypermétabolisme ganglionnaire alors la TEP-TDM était considérée comme négative sur le plan ganglionnaire.

Par ailleurs, nous avons aussi recueilli le SUVmax de la lésion primitive et les éventuelles atteintes plus à distance.

### **C.5.6 - Atteinte ganglionnaire pathologique**

En dehors de 57 patientes (51 dans le groupe TEP-analogique et 6 dans le groupe TEP-numérique), toutes celles ayant eu une TEP-TDM considérée comme négative dans les aires ganglionnaires lombo-aortiques ont eu un curage dans cette région.

Comme nous l'avons précédemment vu, les performances diagnostiques de la TEP-TDM pour la détection de ganglion est telle qu'il est admis d'affirmer le diagnostic d'atteinte ganglionnaire en cas de TEP-TDM positive dans ces régions.

Ainsi, pour définir le diagnostic final d'atteinte ou non des aires ganglionnaires nous avons considéré comme :

- Négatif en cas de TEP-TDM négative et curage ganglionnaire négatif dans ces régions
- Positif en cas de TEP-TDM positive dans ces régions ou un curage ganglionnaire positif.

Concernant les données anatomopathologiques, nous avons recueillis les informations suivantes :

- Le nombre de ganglions pelviens et lombo-aortiques prélevés
- Le nombre de ganglions pelviens et lombo-aortiques positifs
- La taille des ganglions positifs quand la TEP-TDM était négative alors que l'analyse anatomopathologique était positive

## **C.6 - Considérations statistiques**

### **C.6.1 - Considérations générales**

Les caractéristiques de la population seront décrites en termes de médiane, extrêmes, moyenne et écart-type pour les données quantitatives et en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives.

Les caractéristiques seront comparées entre la TEP-TDM analogique et la TEP-TDM numérique par les tests appropriés de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues, par le test exact de Fisher pour les variables en catégories.

### **C.6.2 - Analyse de la sensibilité et de la valeur prédictive négative**

La sensibilité sera calculée par le rapport du nombre de patientes avec TEP-TDM positive (vrais positifs) sur le nombre de patientes avec curage positif ou TEP-TDM positive (ensemble des patientes avec extension ganglionnaire) et sera comparée dans les deux groupes de patientes.

La valeur prédictive négative sera calculée par le rapport entre le nombre de patientes avec une TEP-TDM négative et un curage négatif (vrais négatifs) sur le nombre des

TEP-TDM négatives (faux négatifs et vrais négatifs) et sera comparée dans les deux groupes de patientes.

### **C.6.3 - Analyse en sous-groupe de patientes plus à risque de faux-négatifs**

Pour cette analyse en sous-groupe, nous avons calculé parmi les patientes qui ont une TEP-TDM négative en région lombo-aortique et un curage ganglionnaire négatif dans cette région (vrais négatifs) d'une part et parmi celles qui malgré une TEP-TDM négative en lombo-aortique présentent un curage ganglionnaire positif (faux négatifs) d'autres part, la proportion de patientes avec un hypermétabolisme suspect dans la région ganglionnaire pelvienne.

### **C.6.4 - Logiciel utilisé**

Le logiciel utilisé est Stata version 15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software : Release 15. College Station, TX : StataCorp LLC).

## **D - Résultats**

### **D.1 - Population de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective et rétrospective monocentrique descriptive sur données.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patientes du centre sans interaction directe avec elles à des fins de recherche. Par conséquent, l'approbation éthique n'était pas requise. L'étude est conforme à la « méthodologie de référence »

MR004 adoptée par la CNIL, et nous avons vérifié que les patientes ne s'opposaient pas à l'utilisation de leurs données cliniques à des fins de recherche.

328 patientes remplissaient les critères d'éligibilité et ont été incluses de manière rétrospective à partir de la base de données des patientes ayant bénéficié d'une TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG, au Centre Oscar Lambret à Lille entre le septembre 2011 et juillet 2020 puis 44 entre octobre 2020 et août 2021 de façon prospective, dans le cadre du bilan d'extension initial d'un cancer du col utérin localement avancé.

Les patientes incluses de façon rétrospective ont réalisé leur examen sur une TEP-TDM Discovery 690 ; TEP-TDM dite "analogique". Nous avons inclus toutes les patientes présentant les critères d'inclusion et sans aucun critère d'exclusion, sur toute la durée d'utilisation de cette caméra TEP, soit 9 ans.

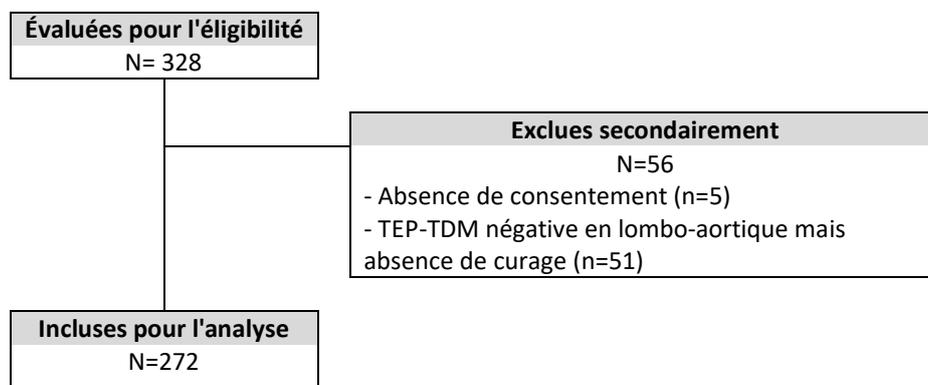


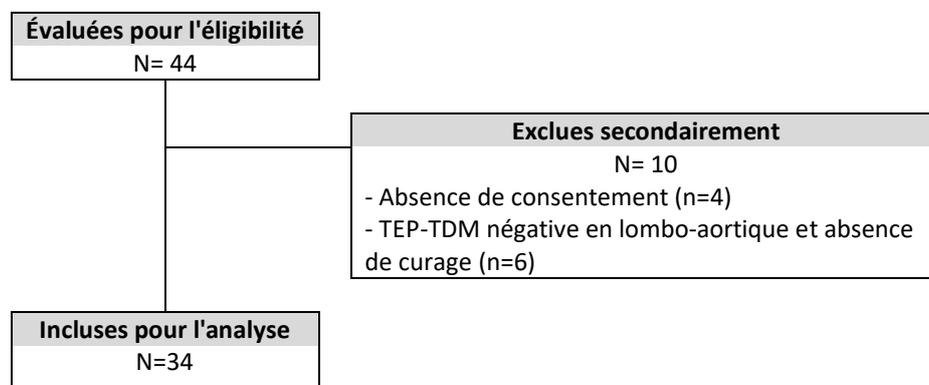
Tableau 3 - Diagramme de flux pour l'étude rétrospective des patientes

Parmi les 328 patientes qui remplissaient les critères d'éligibilité et incluses rétrospectivement, nous avons secondairement exclues 56 patientes ;

- 5 n'avaient pas donné leur non-opposition à l'utilisation de leurs données
- 51 patientes avaient une TEP-TDM négative en région lombo-aortique mais malgré l'indication théorique n'avaient pas reçu de curage ganglionnaire dans cette région : 21 étaient trop âgées ou avec une altération sévère de l'état général, 8 avec des

comorbidités sévères, 6 nécessitaient un traitement rapide du fait du retentissement local de la tumeur primitive et pour 15 patientes la raison n'a pas été retrouvée.

Puis, quand cette TEP-TDM a été remplacée par une caméra-TEP plus récente et de nouvelle génération, nous avons inclus prospectivement les patientes éligibles qui ont eu un examen sur la TEP-TDM Siemens Vision 450, dite TEP-TDM "numérique".



**Tableau 4 - Diagramme de flux pour l'étude prospective des patientes**

Parmi les 44 patientes qui remplissaient les critères d'éligibilité et incluses prospectivement, nous avons secondairement exclu 10 patientes ;

- 4 n'avaient pas donné leur non-opposition à l'utilisation de leurs données
- 6 patientes avaient une TEP-TDM négative en région lombo-aortique mais malgré l'indication théorique n'avaient pas reçu de curage ganglionnaire dans cette région : 2 étaient trop âgées ou avec une altération sévère de l'état général, 2 avec des comorbidités sévères, une présentait une tumeur de très petite taille rendant très peu probable l'extension ganglionnaire compte tenu de la TEP-TDM négative et une n'a pas eu de curage ganglionnaire notamment en raison de la crise sanitaire.

L'analyse finale est réalisée sur 306 patientes : 272 ayant eu une TEP-TDM analogique (87% de la population étudiée) et 34 patientes avec une TEP-TDM numérique (13%).

Les caractéristiques initiales des patientes sont décrites dans le tableau 5. Pour chaque variable, le nombre de données non manquantes à partir desquelles les estimations sont faites est indiqué (N), le nombre de données non renseignées le cas échéant, est précisé (NR).

En dernière colonne est indiquée la p-value des tests de comparaisons des caractéristiques entre le groupe des patientes avec TEP-TDM analogique et avec TEP-TDM numérique.

L'arrondi des pourcentages peut conduire à une somme des pourcentages en colonnes supérieure à 100%.

<b>Caractéristiques</b> <b>N(%) – Med[extrêmes] - Moy (sd)</b>	<b>TEP-TDM</b> <b>analogique</b> <b>N=272</b>	<b>TEP-TDM</b> <b>Numérique</b> <b>N=34</b>	<b>TOTAL</b> <b>N=306</b>	<b>p-value</b>
<b>Âge</b>				0,31
Médiane-(Min,Max)	50 [28 ;88]	48,5 [24 ;77]	50 [24 ;88]	
Moyenne-écart-type	51,5 (11,7)	48,4 (15,3)	51,2 (12,1)	
<b>Consommation tabagique</b>	NR=43		NR=43	0,48
Non	87 (38%)	15 (43%)	102 539%)	
Oui	114 (50%)	13 (39%)	127 (49%)	
Sevré	28 (12%)	6 (18%)	34 (13%)	
<b>Immunodépression</b>	NR=2		NR=2	1,00
Non	249 (92%)	32 (93%)	281 (92%)	
Oui	21 (8%)	2 (7%)	23 (8%)	
<b>OMS</b>	NR=1		NR=1	0,86
OMS 0	223 (82%)	29 (86%)	252 (83%)	
OMS 1	35 (13%)	5 (14%)	40 (13%)	
OMS 2	11 (4%)	0 (0%)	11 (4%)	
OMS 3	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
OMS 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
OMS 5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques générales des patientes

Selon le tableau 5, il n'existe pas de différence significative dans les caractéristiques générales des patientes selon qu'elles aient eu une TEP-TDM analogique ou numérique.

Au cours de l'évaluation initiale de la tumeur, les patientes ont eu une IRM pelvienne afin de caractériser au mieux la lésion primitive. Le tableau 6 est une comparaison des paramètres de cette imagerie selon la modalité de TEP-TDM de chaque patiente.

<b>Caractéristiques</b> <b>N(%) – Med[extrêmes] - Moy (sd)</b>	<b>TEP-TDM</b> <b>analogique</b> <b>N=272</b>	<b>TEP-TDM</b> <b>Numérique</b> <b>N=34</b>	<b>TOTAL</b> <b>N=306</b>	<b>p-value</b>
<b>Taille maximale de la lésion primitive (mm)</b>	NR=29	NR=3	NR=32	0,34
Médiane-(Min,Max)	47 [10 ;150]	43 [17 ;95]	46 [10 ;150]	
Moyenne-écart-type	49,8 (18,8)	46 (20,4)	49,5 (19)	
<b>Atteinte paramétriale</b>	NR=21	NR=3	NR=24	0,54
Non	96 (38%)	13 (32%)	109 (38%)	
Oui	155 (62%)	21 (68%)	176 (62%)	
<b>Atteinte des 2/3 supérieurs du vagin</b>	NR=22	NR=3	NR=25	0,21
Non	117 (47%)	18 (60%)	135 (48%)	
Oui	133 (53%)	13 (40%)	146 (52%)	
<b>Atteinte du 1/3 inférieur du vagin</b>	NR=23	NR=3	NR=26	0,54
Non	242 (97%)	30 (96%)	272 (97%)	
Oui	7 (3%)	1 (4%)	8 (3%)	
<b>Atteinte de la paroi vésicale</b>	NR=21	NR=3	NR=24	0,72
Non	227 (90%)	27 (88%)	254 (90%)	
Oui	24 (10%)	4 (12%)	28 (10%)	
<b>Hydronéphrose ou rein non fonctionnel</b>	NR=21	NR=3	NR=24	1,00
Non	224 (89%)	39 (92%)	263 (90%)	
Oui	27 (11%)	4 (8%)	31 (11%)	
<b>Atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique</b>	NR=21	NR=3	NR=24	0,46
Non	131 (52%)	18 (60%)	149 (53%)	
Oui	120 (48%)	13 (40%)	133 (47%)	

*Tableau 6 : Comparaison des paramètres de l'IRM pelvienne*

Selon le tableau 6, il n'existe pas de différence significative dans les caractéristiques d'imagerie des patientes selon qu'elles aient eu une TEP-TDM analogique ou numérique.

Dans le tableau 7, qui compare les caractéristiques de la maladie (anatomopathologie, différenciation histologique et stade FIGO 2018) ainsi que le retentissement de la

maladie (anémie, un facteur de mauvais pronostic), nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes de patientes.

<b>Caractéristiques</b> <b>N(%) – Med[extrêmes] - Moy</b> <b>(sd)</b>	<b>TEP-TDM</b> <b>analogique</b> <b>N=272</b>	<b>TEP-TDM</b> <b>Numérique</b> <b>N=34</b>	<b>TOTAL</b> <b>N=306</b>	<b>p-value</b>
<b>Stade FIGO</b>	NR=16	NR=2	NR=18	0,84
IA2	1 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	
IB1	8 (3%)	3 (8%)	11 (4%)	
IB2	28 (11%)	4 (12%)	32 (11%)	
IB3	20 (8%)	1 (4%)	21 (7%)	
IIA	1 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	
IIA1	10 (4%)	0 (0%)	10 (4%)	
IIA2	12 (5%)	1 (4%)	13 (5%)	
IIB	55 (22%)	9 (27%)	64 (22%)	
IIIA	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	
IIIB	4 (2%)	0 (0%)	4 (1%)	
IIIC1	50 (20%)	9 (27%)	59 (20%)	
IIIC2	47 (18%)	4 (12%)	51 (18%)	
IVA	8 (3%)	3 (8%)	11 (4%)	
IVB	10 (4%)	0 (0%)	10 (4%)	
<b>Anémie</b>	NR=2	NR=1	NR=3	0,44
Non	221 (82%)	29 (89%)	250 (83%)	
Oui	49 (18%)	4 (11%)	53 (18%)	
<b>Anatomopathologie</b>	NR=2	NR=1	NR=3	0,92
Adénocarcinome	45 (17%)	7 (22%)	52 (17%)	
Carcinome épidermoïde	205 (76%)	24 (74%)	229 (76%)	
Carcinome neuroendocrine	3 (1%)	0 (0%)	3 (1%)	
Carcinome adénoquameux	4 (2%)	0 (0%)	4 (1%)	
Carcinome séreux	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Autre	13 (5%)	2 (4%)	15 (5%)	
<b>Différenciation histologique</b>	NR=83	NR=5	NR=88	0,96
Peu différencié	36 (19%)	5 (17%)	41 (19%)	
Moyennement différencié	91 (48%)	15 (52%)	106 (49%)	
Différencié	62 (33%)	9 (30%)	71 (33%)	

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques de la tumeur primitive

Le tableau 8 compare les paramètres des TEP-TDM réalisées pour chaque patiente.

<b>Caractéristiques N(%) – Med[extrêmes] - Moy (sd)</b>	<b>TEP-TDM analogique N=272</b>	<b>TEP-TDM Numérique N=34</b>	<b>TOTAL N=306</b>	<b>p-value</b>
<b>Activité injectée</b>				<0.001
Médiane-(Min,Max)	204,5 [91 ;440]	159 [86,7 ;303]	201,7 [86,7 ;440]	
Moyenne-écart-type	234,2 (80,8)	167 (48,4)	227,9 (80,7)	
<b>Glycémie à jeun</b>				0,02
Médiane-(Min,Max)	1,04 [0,6 ;2,26]	0,95 [0,7 ;2,2]	1,03 [0,6 ;2,26]	
Moyenne-écart-type	1,07 (0,21)	1,05 (0,33)	1,07 (0,23)	
<b>Délai entre injection et acquisition (min)</b>				0,12
Médiane-(Min,Max)	63 [55 ;90]	61 [56 ;79]	63 [55 ;90]	
Moyenne-écart-type	64,7 (5,9)	63,4 (6)	64,6 (5,9)	
<b>Lésion primitive hypermétabolique</b>				0,50
Non	6 (2%)	2 (4%)	8 (2%)	
Oui	266 (98%)	32 (96%)	298 (98%)	
<b>SUVmax de la lésion primitive</b>	NR=7	NR=1	NR=8	0,52
Médiane-(Min,Max)	15,1 [3,5 ;49]	14,1 [3,4 ;39,2]	15,1 [3,4 ;49]	
Moyenne-écart-type	15,7 (6,7)	15,5 (8,7)	15,7 (6,9)	
<b>Atteinte ganglionnaire pelvienne</b>				0,09
Non	119 (44%)	21 (61%)	140 (45%)	
Oui	153 (56%)	13 (39%)	166 (55%)	
<b>SUVmax ganglion pelvien</b>	NR=119	NR=17	NR=136	0,85
Médiane-(Min,Max)	7,8 [2,3 ;28]	7,1 [2,3 ;20]	7,8 [2,3 ;28]	
Moyenne-écart-type	8,8 (5,1)	8,5 (5,7)	8,8 (5,1)	
<b>Atteinte ganglionnaire lombo-aortique</b>				0,18
Non	159 (59%)	26 (77%)	185 (60%)	
Oui	113 (42%)	8 (29%)	121 (40%)	
<b>SUVmax ganglion lombo-aortique</b>	NR=159	NR=20	NR=179	0,36
Médiane-(Min,Max)	7,1 [2,1 ;28,9]	11,1 [3,2 ;25,7]	7,2 [2,1 ;28,9]	
Moyenne-écart-type	8,5 (5,2)	11,4 (8,2)	8,7 (5,5)	
<b>Hypermétabolisme à distance</b>				0,15
Non	231 (85%)	33 (96%)	264 (86%)	
Oui	41 (15%)	1 (4%)	42 (14%)	

*Tableau 8 : Comparaison des paramètres de la TEP-TDM*

On observe une différence significative selon les groupes de TEP-TDM :

- De l'activité injectée,  $p < 0.001$  (moyenne de 204,5 et de 159 respectivement pour la TEP-TDM analogique et la TEP-TDM numérique). Comme expliqué à la partie B.2.2., l'innovation technologique de la TEP-TDM numérique aboutit à la possibilité de réduire la quantité d'activité injectée tout en améliorant la résolution spatiale de cette modalité d'imagerie.
- De la glycémie à jeun,  $p = 0,02$  (moyenne de 1,07 et de 1,05 respectivement pour la TEP-TDM analogique et la TEP-TDM numérique ; ce qui dans les deux cas est une glycémie acceptable pour la réalisation de l'examen)

Ainsi, à part pour ces deux indicateurs, dont un qui est bien expliqué par l'innovation technologique, la population de notre étude est comparable dans le groupe TEP-TDM analogique d'une part et TEP-TDM numérique d'autre part.

## D.2 - Analyse statistique concernant la TEP-TDM analogique

### D.2.1 - Sensibilité

Comme il est considéré que les patientes présentant un hypermétabolisme ganglionnaire lombo-aortique sont des vrais malades, nous avons estimé que le curage aurait été positif s'il avait été réalisé. En effet, pour être au plus proche de la réalité des performances diagnostiques nous avons exclu les patientes qui présentaient un risque d'hypermétabolisme ganglionnaire multifocal y compris sous-diaphragmatique (granulomatose, VIH, maladie lymphomateuse, ect.). Ainsi dans l'étude nous considérons que 113 patientes avec la TEP-TDM positive aurait été positives au curage si elles en avaient eu un.

De plus, parmi 21 patientes présentant une TEP-TDM positive en lombo-aortique et ayant tout de même eu un curage ganglionnaire dans cette région, aucune n'a eu un curage négatif.

17 patientes parmi les 159 qui ont eu une TEP-TDM négative en lombo-aortique ont eu un curage ganglionnaire positif.

	Curage +	Curage -
TEP-TDM Analogique +	113	0
TEP-TDM Analogique -	17	142

Tableau 9 : Tableau de contingence TEP-TDM analogique

La sensibilité est le rapport des tests positifs des vrais malades (TEP-TDM positive dans la région lombo-aortique = Vrais positifs, n=113) sur le nombre de vrais malades (la somme des TEP-TDM positives dans la région lombo-aortique = vrais positifs, n=113 et des faux-négatifs caractérisés par les patientes ne présentant aucun hypermétabolisme à la TEP-TDM analogique mais présentant au curage dans cette région des adénopathies tumorales, n=17).

Ainsi nous estimons la sensibilité de la TEP-TDM analogique à 0.86, IC95% [0.790;0.913].

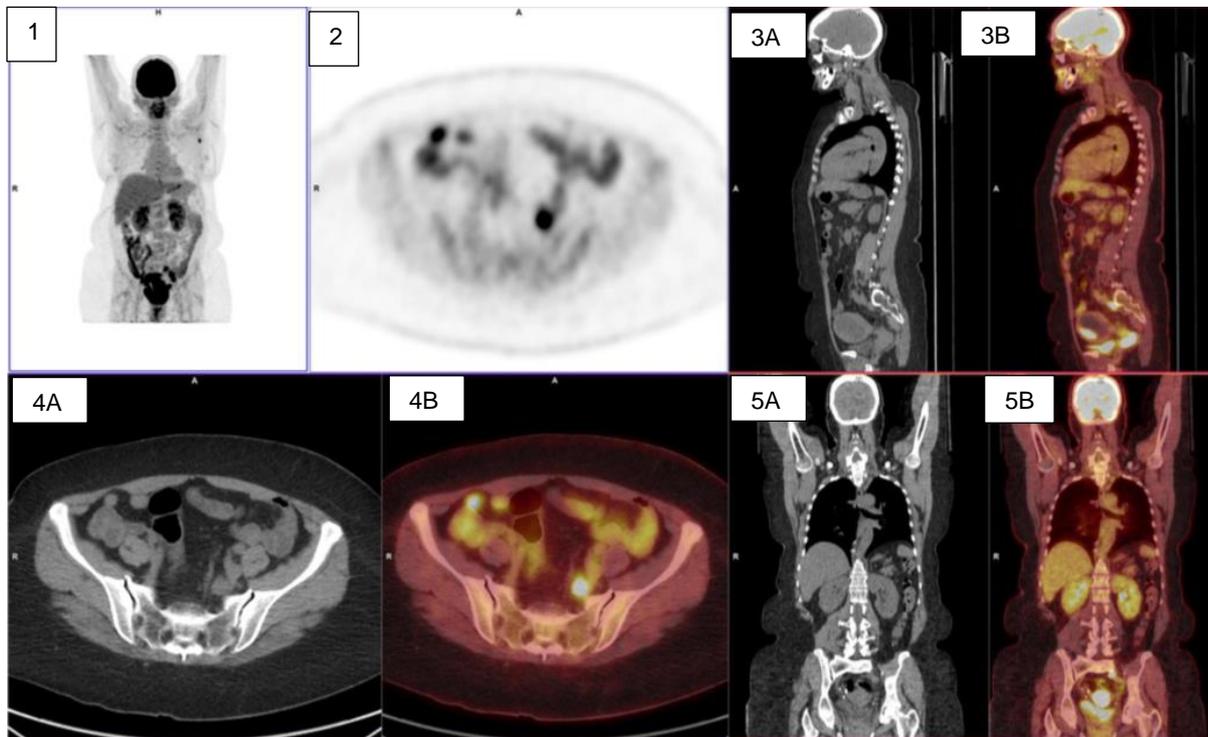


Figure 17 – TEP-TDM analogique chez la patiente n°16

- 1- Image MIP
- 2- Coupe axiale avec hypermétabolisme ganglionnaire iliaque interne gauche
- 3- Coupes sagittales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire iliaque interne gauche sur le TDM couplé (3a) et sur la fusion TEP/TDM (3b)
- 4- Coupes axiales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire iliaque interne gauche sur le TDM couplé (4a) et sur la fusion TEP/ TDM (4b)
- 5- Coupes coronales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire iliaque interne gauche sur le TDM couplé (5a) et sur la fusion TEP/ TDM (5b)

### **D.2.2 - Valeur prédictive négative**

La valeur prédictive négative est le rapport des non malades (TEP-TDM négative en lombo-aortique avec curage négatif = Vrais négatifs, n=142) sur les tests négatifs (TEP-TDM négatif en lombo-aortique, n=159).

Ainsi nous estimons la valeur prédictive négative du TEP analogique à 0.89 IC95% [0.834;0.936].

## D.3 - Performances diagnostiques de la TEP-TDM numérique

### D.3.1 - Sensibilité

Comme précédemment, nous avons considéré que les patientes avec une TEP-TDM positive en lombo-aortique auraient eu un curage ganglionnaire positif dans cette région si elles en avaient eu un.

Deux patientes ont tout de même eu un curage ganglionnaire lombo-aortique même si elles étaient positives dans cette région sur la TEP-TDM, et toutes deux étaient positives au curage.

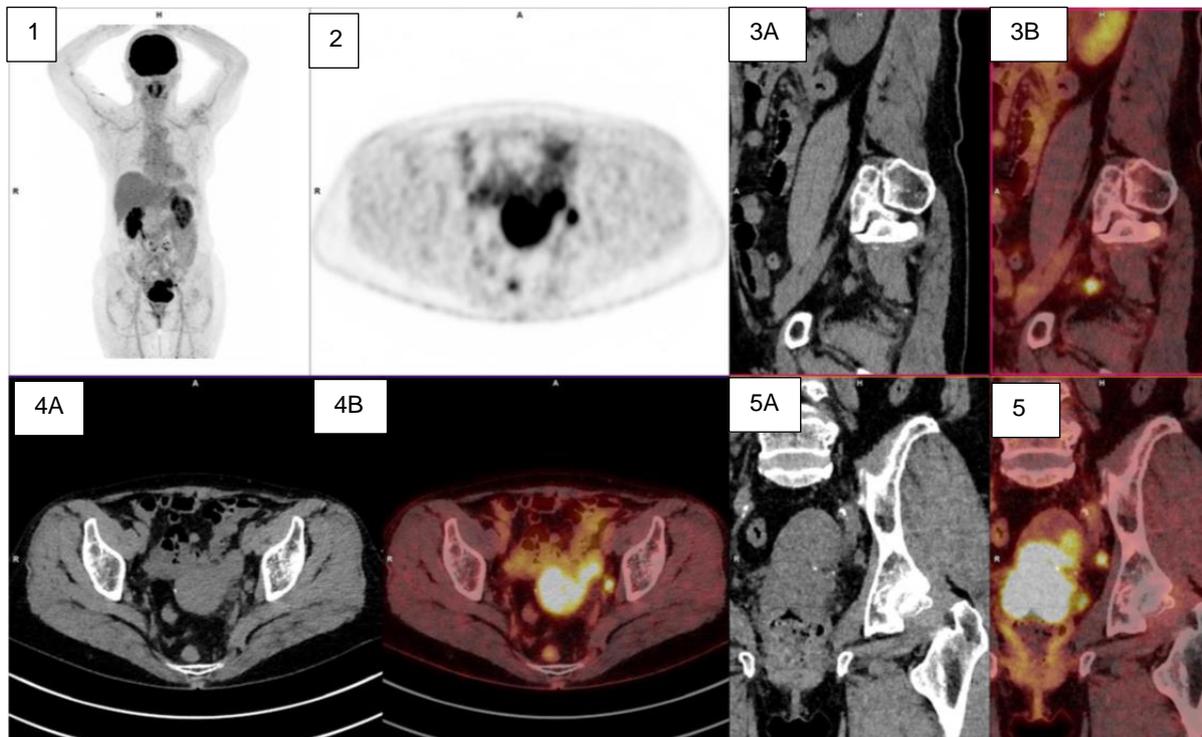
2 patientes parmi les 25 qui ont eu une TEP-TDM négative en lombo-aortique ont eu un curage ganglionnaire positif.

	Curage +	Curage -
TEP-TDM Numérique +	9	0
TEP-TDM Numérique -	2	23

Tableau 10 : Tableau de contingence TEP-TDM numérique

Comme précédemment, la sensibilité est le rapport des tests positifs des vrais malades (TEP-TDM positive dans la région lombo-aortique = Vrais positifs, n=9) sur le nombre de vrais malades (la somme des TEP-TDM positives dans la région lombo-aortique = Vrais positifs, n=9 et des TEP-TDM négatives mais avec un curage lombo-aortique positif = Faux-négatifs caractérisés par les patientes ne présentant pas de foyer ganglionnaire à la TEP-TDM numérique mais positives au curage de cette région, n=2).

Suite aux analyses, la sensibilité de la TEP-TDM numérique est estimée à 0,82, IC95% [0.48;0.937].



*Figure 18 – TEP-TDM numérique chez la patiente n°414*

- 1- Image MIP
- 2- Coupe axiale avec hypermétabolisme ganglionnaire obturateur gauche
- 3- Coupes sagittales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire obturateur gauche sur le TDM couplé (3a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (3b)
- 4- Coupes axiales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire obturateur gauche sur le TDM couplé (4a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (4b)
- 5- Coupes coronales avec visualisation de hypermétabolisme ganglionnaire obturateur gauche sur le TDM couplé (5a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (5b)

### **D.3.2 - Valeur prédictive négative de la TEP-TDM numérique**

La valeur prédictive négative est le rapport des vrais non malades (TEP-TDM négative en lombo-aortique avec curage négatif = Vrais négatifs, n=23) sur les tests négatifs (TEP-TDM négative en lombo-aortique, n=25).

Ainsi nous estimons la valeur prédictive négative à 0.92, IC95% [0.691;0.967].

## D.4 - Comparaison

A ce stade de l'étude nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux méthodes concernant la sensibilité (p-value = 0.64) et la valeur prédictive négative (p-value = 0.68) dans la détection de l'extension ganglionnaire sous-diaphragmatique du cancer du col de l'utérus.

## D.5 - Analyse en sous-groupe parmi les TEP-TDM négatives en lombo-aortique

Comme précédemment mentionné, nous avons essayé d'évaluer si un sous-groupe de patientes pouvait présenter un sur-risque d'avoir un curage ganglionnaire positif en lombo-aortique quand la TEP-TDM était négative dans cette région.

Pour se faire, a été étudié l'implication que pourrait avoir le fait de présenter un hypermétabolisme ganglionnaire pelvien en TEP-TDM sur le résultat du curage ganglionnaire dans la région lombo-aortique lorsque les TEP-TDM étaient négatives en lombo-aortique.

Ainsi nous avons comparé la proportion de patientes avec un hypermétabolisme ganglionnaire pelvien parmi les faux-négatifs d'une part (TEP-TDM négative en région lombo-aortique mais curage ganglionnaire positif dans cette région) et parmi les vrais-négatifs (TEP-TDM négative et curage ganglionnaire négatif en région lombo-aortique) d'autre part.

Nous avons considéré pour cette partie, que l'impact potentiel de la présence d'une extension ganglionnaire pelvienne sur le résultat du curage ganglionnaire lombo-aortique ne dépendrait pas de la modalité TEP-TDM analogique ou numérique. Ainsi

pour cette partie, nous avons additionné les faux-négatifs des deux TEP-TDM analogique et numérique et de même pour les vrais-négatifs.

Concernant les patientes qui ont eu une TEP-TDM analogique :

- 38 des 142 vrai-négatifs en région lombo-aortiques sont positives en région pelvienne.

- 10 des 17 faux-négatifs sont positives en région pelvienne.

	TEP-TDM + pelvien	TEP-TDM - pelvien
Vrai-négatifs lombo-aortique	38	104
Faux-négatifs lombo-aortique	10	7

Tableau 11 : Tableau de contingence TEP-TDM analogique positive et négative en région pelvienne parmi les vrai et faux-négatifs en lombo-aortique

Concernant les patientes qui ont eu une TEP-TDM numérique :

- 5 des 23 vrai-négatives en région lombo-aortiques sont positives en région pelvienne.

- 2 des 2 fausses négatives sont positives en région pelvienne.

	TEP-TDM pelvien +	TEP-TDM pelvien -
Vrai-négatifs lombo-aortique	5	18
Faux-négatifs lombo-aortique	2	0

Tableau 12 : Tableau de contingence TEP-TDM numérique positive et négative en région pelvienne parmi les vrai et faux-négatifs en lombo-aortique

Partant du postulat que l'impact de la modalité analogique ou numérique n'avait pas d'impact sur la potentielle implication de l'extension ganglionnaire pelvienne sur le résultat du curage ganglionnaire lombo-aortique, nous avons défini le tableau suivant en sommant les données entre les deux modalités de TEP-TDM.

	TEP-TDM pelvien +	TEP-TDM pelvien -
Vrai-négatifs lombo-aortique	43	122
Faux-négatifs lombo-aortique	12	7

Tableau 13 : Tableau de contingence TEP-TDM numérique et analogique positive et négative en région pelvienne parmi les vrai et faux-négatifs en lombo-aortique

Parmi les vrai-négatifs en région ganglionnaire lombo-aortique nous retrouvons qu'environ 26% des patientes présentent un hypermétabolisme d'allure pathologique ganglionnaire en région pelvienne, alors que cette proportion monte à environ 63,2% chez les patientes faux-négatifs. Nous retrouvons une différence significative (p-value = 0,0463) entre les groupes faux-négatifs et vrais-négatifs en région lombo-aortique concernant la présence d'une extension ganglionnaire pelvienne.

## E- Discussion

Ce travail a permis d'analyser les données de 306 patientes ayant eu une TEP-TDM dans le cadre du bilan d'extension initial du cancer du col utérin au centre Oscar Lambret. Parmi elles, 272 ont une TEP-TDM dite analogique, dont le recueil a été réalisé de façon rétrospective et 34 ont eu une TEP-TDM dite numérique, avec un recueil prospectif.

En premier lieu, nous avons comparé les performances diagnostiques (sensibilité et valeur prédictive négative) de ces deux types de caméras TEP pour la détection de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique.

Si une amélioration significative des performances diagnostiques de la TEP-TDM numérique comparativement à la TEP-TDM analogique dans la détection ganglionnaire du cancer du col utérin était démontré, alors un résultat négatif en TEP-TDM pourrait permettre de diagnostiquer l'absence d'atteinte ganglionnaire lombo-

aortique. Ainsi, nous pourrions discuter de la nécessité actuelle d'une confirmation anatomopathologique pour vérifier l'absence de ganglions pathologiques dans cette région et ainsi limiter le nombre de curage ganglionnaire lombo-aortique et toutes les potentielles complications qu'il entraîne. A ce stade de l'étude nous retrouvons une tendance à l'amélioration de la sensibilité et de la valeur prédictive négative des performances diagnostique avec la TEP-TDM numérique comparativement à la TEP-TDM analogique mais sans différence significative entre ces deux modalités.

Secondairement, nous avons essayé de chercher parmi toutes les patientes qui présentaient une TEP-TDM négative en lombo-aortique, s'il existait un sous-groupe de patientes pouvant être plus à risque d'avoir un curage ganglionnaire positif dans cette région. Nous nous sommes demandés si les patientes négatives en TEP-TDM en lombo-aortique mais positives en région pelvienne pouvaient être un sous-groupe de patientes plus à risque d'être ensuite positives au curage ganglionnaire lombo-aortique.

En ce sens, nous avons comparé la proportion de patientes avec une atteinte ganglionnaire suspecte en TEP-TDM en région pelvienne, chez les faux-négatifs d'une part et chez les vrais-négatifs d'autres part, en région lombo-aortique. Nous avons retrouvé une différence entre les deux groupes de patientes, avec une augmentation significative de la proportion de patientes présentant au moins un foyer hypermétabolique ganglionnaire pelvien parmi les patientes faux-négatifs comparativement au groupe vrais-négatifs.

## E.1 - Population de l'étude

La population de l'étude est composée de femmes, classées en deux groupes selon qu'elles aient reçu une TEP-TDM analogique ou numérique dans le cadre du bilan

d'extension initial du cancer du col de l'utérus. L'âge moyen à date de la TEP-TDM initiale était de 51,5 ans dans le groupe TEP analogique et 48,4 dans le groupe TEP numérique. La population totale était relativement similaire aux données démographiques de la population touchée par le cancer du col utérin (1) (2).

De même, la présentation clinique (état général, immunodépression, consommation de tabac, stade FIGO) et paraclinique (IRM pelvienne, anémie, anatomopathologie, différenciation histologique) de la population est comparable dans les deux groupes et équivalente à celle des patientes décrite dans la littérature. De fait, la population d'intérêt semble donc relativement représentative des patientes touchées par le cancer du col utérin localement avancé.

Les patientes incluses dans l'étude ont eu une TEP-TDM au Centre Oscar Lambret dans le cadre du bilan d'extension de leur cancer du col utérin. 56 patientes incluses rétrospectivement et 10 incluses prospectivement ont été secondairement exclues de l'étude (55 patientes avaient une TEP-TDM négative en région lombo-aortique mais n'avaient pas eu de curage ganglionnaire dans cette région malgré l'indication théorique et 11 n'avaient pas signé le document de non-opposition à l'utilisation de leurs données). Ainsi, de par la courte durée d'inclusion prospective, l'effectif prospectif représente une faiblesse de l'étude.

## E.2 - Comparaison des résultats aux données de la littérature

### E.2.1 - Concernant l'objectif principal

De nombreux travaux ont déjà étudié les performances diagnostiques de la TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG pour la détection de l'atteinte ganglionnaire du cancer du col utérin. Nous re-citons une méta-analyse de 72 études incluant 5042 femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, qui retrouve une sensibilité de 75% et une spécificité de 98% de la

TEP-TDM analogique (57). Dans notre cas, nous n'avons pu calculer la spécificité, car les patientes qui avaient eu une TEP-TDM positive en région lombo-aortique n'ont pas eu de curage ganglionnaire et de fait notre spécificité est artificiellement de 100%. En revanche nous avons pu calculer la sensibilité, qui s'élève à 86% pour la TEP-TDM analogique et qui semble donc plus élevée que dans cette méta-analyse qui ne concerne que des TEP-TDM analogique.

Dans le groupe TEP-TDM numérique nous retrouvons une sensibilité de 82%, non significativement différente que dans le groupe TEP-TDM analogique. Ce résultat peut être expliqué par un effectif bien plus faible dans la partie prospective comparativement à la partie rétrospective.

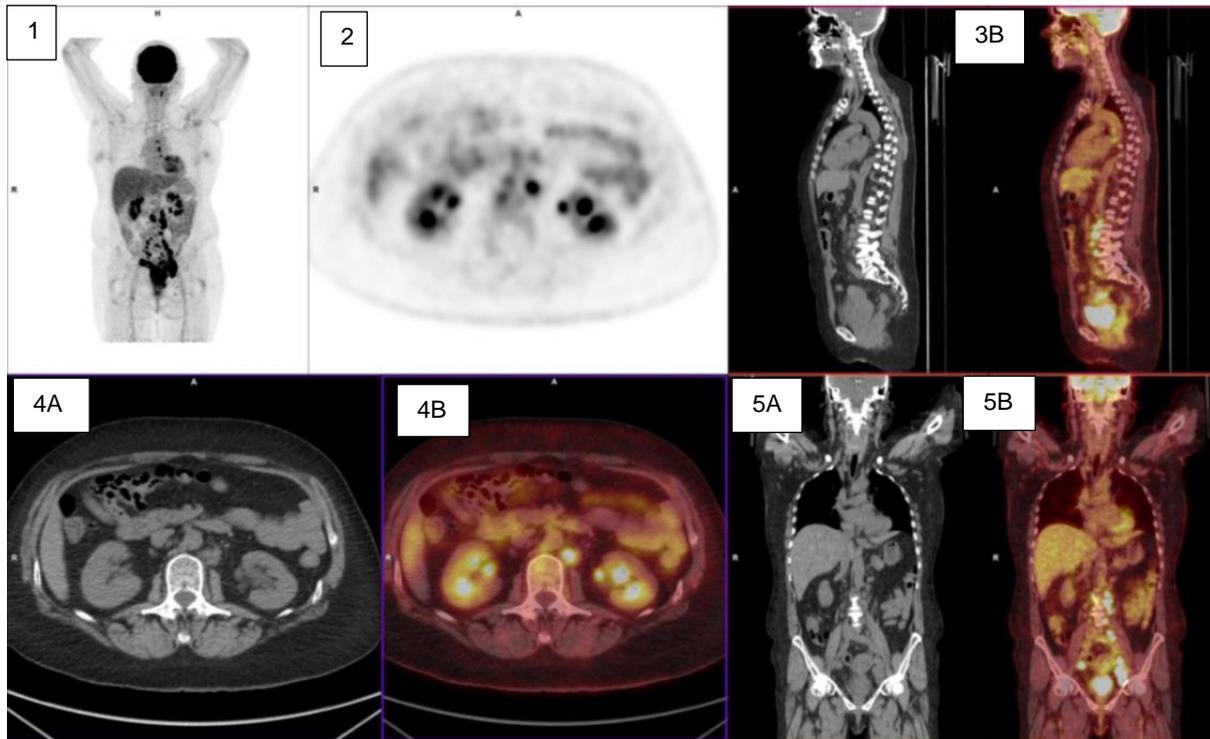
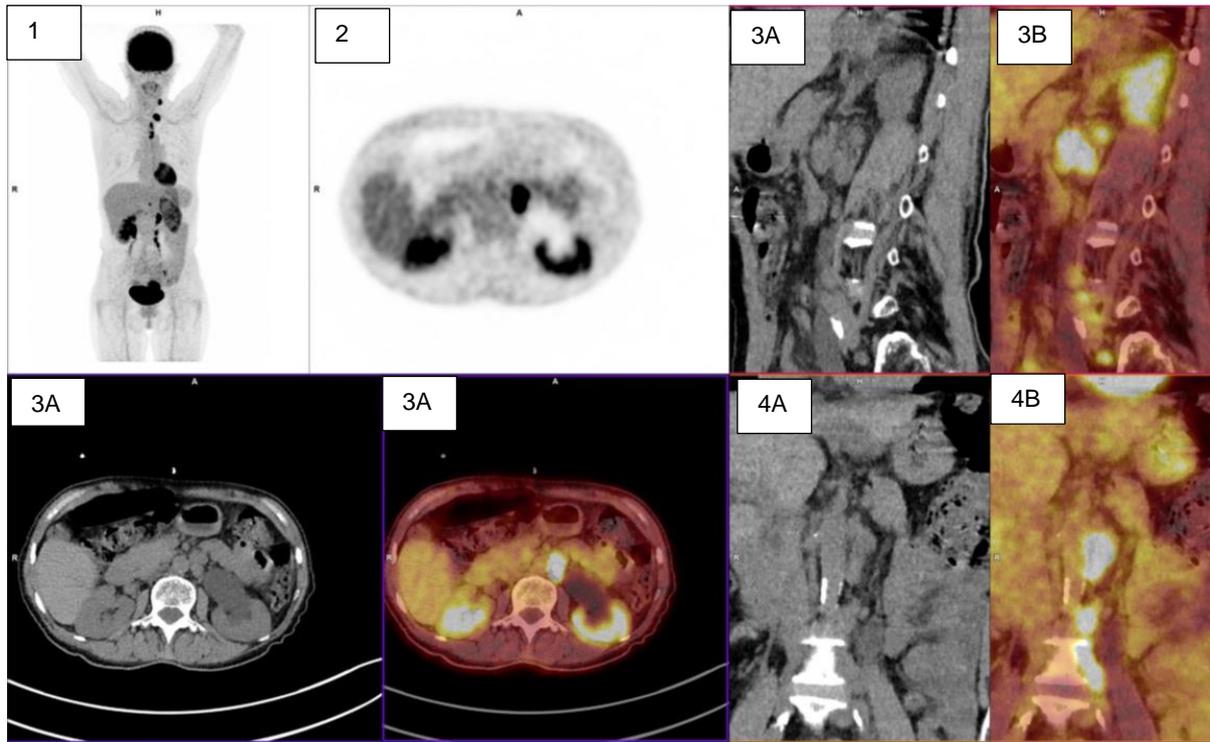


Figure 19 – TEP-TDM analogique chez la patiente n°18

- 1- Image MIP
- 2- Coupe axiale avec hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique
- 3- Coupes sagittales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique sur le TDM couplé (3a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (3b)
- 4- Coupes axiales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique sur le TDM couplé (4a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (4b)
- 5- Coupes coronales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique sur le TDM couplé (5a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (5b)



*Figure 20 – TEP-TDM numérique chez la patiente n°403*

- 1- Image MIP
- 2- Coupe axiale avec hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique
- 3- Coupes sagittales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique sur le TDM couplé (3a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (3b)
- 4- Coupes axiales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique sur le TDM couplé (4a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (4b)
- 5- Coupes coronales avec visualisation d'un hypermétabolisme ganglionnaire latéro-aortique sur le TDM couplé (5a) et sur l'image de fusion TEP/TDM (5b)

Nous avons vu dans la partie B.1.7.2, que la littérature actuelle montre bien que la TEP-TDM analogique aboutit à des diagnostics faux négatifs (58) (59) dans les régions ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques.

La première étude (58), portant sur 60 patientes atteintes de la maladie de stade IB2 à IVA a révélé que 12% de celles chez qui n'avaient pas été retrouvés de ganglions lombo-aortiques sur la TEP-TDM avaient des ganglions lombo-aortiques pathologiquement positifs.

La seconde étude (59), multicentrique, dont un des cinq centres est le Centre Oscar Lambret, porte sur 125 patientes et retrouve une valeur prédictive négative de 87,5% de la TEP-TDM analogique pour la région lombo-aortique.

Dans le groupe de patientes TEP-TDM analogique nous retrouvons une valeur prédictive négative de 89,3% ce qui est meilleur que dans l'étude citée.

A ce jour, nous n'avons pas trouvé d'étude ayant comparé les performances de la TEP-TDM numérique dans cette région, ce qui nous a poussé à réaliser cette étude.

En effet, nous sommes partis du postulat suivant : La TEP-TDM dans la détection de l'extension ganglionnaire dans le cancer du col utérin aboutit à un taux non négligeable de faux-négatifs, qui semble supérieur au taux de complications (lymphœdème, lymphocèle, hémorragie, infection, ect) induit par le curage ganglionnaire (159) (149). De fait, il paraît impossible de s'affranchir du curage ganglionnaire car trop de patientes n'auraient pas bénéficiées d'une adaptation thérapeutique liée à l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique prouvée. Pour rappel, s'il y a une atteinte ganglionnaire lombo-aortique le traitement sera une chimiothérapie associée à une radiothérapie pelvienne et lombo-aortique suivie d'une curiethérapie alors que si cette région n'est pas atteinte, le champ d'irradiation sera seulement pelvien.

Ainsi, si grâce aux performances diagnostiques améliorées par l'innovation technologique de la TEP-TDM numérique, le taux de faux-négatifs diminue considérablement et donc devient inférieur au risque de complications du curage, peut-être pourrions-nous nous affranchir de l'étape diagnostique qu'est le curage ganglionnaire, afin de limiter ses comorbidités induites.

Ainsi, dans le groupe TEP-TDM analogique nous retrouvons un taux de faux-négatifs de 12% et une valeur prédictive négative de 89%.

Dans le groupe TEP-TDM numérique nous avons un taux de faux-négatifs de 8%, une valeur prédictive négative de 92% et une sensibilité de 82%. Ces résultats sont meilleurs que ceux retrouvés dans la littérature, et nous remarquons une tendance à la baisse du taux de faux-négatifs, même s'ils ne sont pas significativement différents dans les deux groupes de notre étude. A ce jour l'effectif de la population prospective est bien inférieur à celui de la partie rétrospective, mais l'étude prospective se poursuit ; en effet, avec un effectif plus grand il sera plus accessible de montrer une différence significative et ainsi avoir un plus grand impact clinique.

### **E.2.2 - Concernant l'objectif secondaire**

Nous avons cherché dans la littérature si des études avaient été réalisées pour trouver un sous-groupe de patientes plus à risque de présenter un curage ganglionnaire lombo-aortique positif alors que la TEP-TDM était négative dans cette région.

Ainsi, nous avons remarqué que des études ont cherchées l'implication que pouvait avoir une atteinte ganglionnaire pelvienne en TEP-TDM sur la positivité du curage ganglionnaire lombo-aortique.

Une étude (138) portant sur 95 patientes ayant eu une TEP-TDM puis un curage ganglionnaire lombo-aortique a retrouvé que si la TEP-TDM détecte des ganglions pelviens suspects, le risque de positivité du curage ganglionnaire lombo-aortique était significativement majoré (24% contre seulement 3% de risque de curage lombo-aortique positif chez les patientes avec une TEP-négative en région pelvienne). Mais ce résultat ne préjugait pas de l'atteinte lombo-aortique ou non sur la TEP-TDM.

Une deuxième étude portant sur 60 patientes (58) a montré que parmi celles qui avaient une TEP-TDM positive en région pelvienne mais négative en lombo-aortique, 22% étaient finalement positives sur le curage ganglionnaire lombo-aortique. Dans

cette même étude, nous ne retrouvons que 12% de celles chez qui il n'avait pas été retrouvé de ganglions lombo-aortiques sur la TEP-TDM (sans préjuger de la positivité ou non en région pelvienne) avaient des ganglions lombo-aortiques pathologiquement positifs. Ainsi, dans cette étude présentant un effectif relativement faible de patientes, le sous-groupe présentant une atteinte pelvienne en TEP-TDM semble plus à risque de présenter des faux-négatifs dans la région lombo-aortique.

Totalisant un effectif de 306 patientes, nous avons retrouvé que parmi les vrai-négatifs en région ganglionnaire lombo-aortique, 26% des patientes présentent un hypermétabolisme d'allure pathologique ganglionnaire en région pelvienne, alors que cette proportion monte à 63,2% chez les patientes faux-négatifs.

Ainsi, dans cette étude avec un plus grand effectif et donc une meilleure puissance, nous sommes plus à même de définir comme plus à risque de faux-négatif en région lombo-aortique les patientes présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée sur la TEP-TDM.

## **E.3 - Limites de l'étude**

### **E.3.1 - Étude rétrospective**

Une forte limite de notre étude est son caractère rétrospectif avec les différents biais qui touchent ce type d'étude.

#### ***E.3.1.1 - Biais de sélection***

Concernant le biais de sélection, nous avons recruté de manière exhaustive toutes les patientes de plus de 18 ans ayant eu une TEP-TDM pour le bilan d'extension initial de cancer du col de l'utérus dans le service de médecine nucléaire du Centre Oscar Lambret, répondant aux critères d'inclusion et sans les critères d'exclusion, quel que soit le service prescripteur pendant la période de l'étude. Nous avons analysé tous les

dossiers de ces patientes y compris le compte rendu du bilan d'extension initial par TEP-TDM. Nous ne pouvons exclure que quelques patientes n'aient pas été incluses s'il y a eu des erreurs de codage de l'examen. En effet, lors de chaque examen, le manipulateur en radiologie reporte de manière manuscrite le motif de l'examen réalisé (Ex : col-ext-init pour bilan d'extension initial du cancer du col utérin) que le médecin a défini en validant le bon de demande. C'est le codage qui nous a permis de trier les indications. Nous pouvons imaginer que certaines indications aient pu être mal renseignées et aient abouti à une non-inclusion.

### *E.3.1.2 - Biais d'information*

En ce qui concerne le biais d'information (ou biais de mesure) les données ont été recueillies de la même manière, au sein des dossiers médicaux informatisés principalement, pour toutes les patientes. Mais, il se peut que certaines informations soient manquantes. Nous avons utilisé tous les courriers (consultation, hospitalisation) du dossier informatisé mais pour certaines patientes des informations restent manquantes.

### **E.3.2 - Étude prospective**

Une limite évidente de notre étude est le faible effectif de notre population de patientes ayant eu une TEP-TDM numérique en comparaison à celles ayant eu une TEP-TDM analogique. En effet, cette étude est un travail préliminaire qui est actuellement poursuivi. Ces résultats intermédiaires s'arrêtent aux inclusions de début août 2021, ce qui ne permet l'inclusion d'une période prospective que de 10 mois contre 9 ans pour la partie rétrospective.

### **E.3.3 - Gold standard**

Probablement la plus grande limite de notre étude est liée au biais induit par l'absence de test de référence chez toutes les patientes. En effet, le test de référence qu'est l'histologie confirmant ou non l'atteinte ganglionnaire n'a été réalisé que chez les patientes ayant une TEP-TDM négative en région ganglionnaire lombo-aortique. Au Centre Oscar Lambret, comme dans de nombreux centres, quand la TEP-TDM est positive en région ganglionnaire lombo-aortique, le curage ganglionnaire de cette région n'est pas réalisé car la spécificité de cette modalité d'imagerie est excellente. A titre informatif, 23 patientes avec une TEP-TDM positive en région lombo-aortique (21 parmi le groupe rétrospectif et 2 parmi le groupe prospectif) ont tout de même eu un curage ganglionnaire et dont le résultat est systématiquement revenu positif dans cette région.

Ainsi, dans notre étude, toute patiente ayant un hypermétabolisme ganglionnaire lombo-aortique suspect est considérée comme vraie positive et ainsi la spécificité est artificiellement de 100%. Afin d'être le plus proche de la réalité nous avons exclu les patientes qui pouvaient présenter des faux positifs en TEP-TDM lié à des pathologies inflammatoires (granulomatose, VIH) ou tumorale lymphomateuse.

De ce fait, les seuls indicateurs que nous pouvions calculer sont la sensibilité et la valeur prédictive négative.

L'interprétation des examens a été réalisée soit directement par un médecin nucléaire du service soit par un interne en poste puis relu par un médecin nucléaire sénior.

## E.4 - Étude prospective à venir

Pour fournir des premiers résultats intermédiaires de ce travail, nous avons dû arrêter le recueil prospectif début août 2021, ne permettant donc d'inclure que 34 patientes. Mais le travail sur cette étude continue, en incluant toute nouvelle patiente ayant les critères d'inclusion et sans critère d'exclusion. Cela nous permettra de diminuer le biais lié au faible effectif de cette population, et, certains de l'amélioration technologique apportée par cette nouvelle génération de TEP-TDM, nos résultats non significativement différents pourraient se voir modifiés en augmentant nettement l'effectif de la population. De plus, le niveau de preuve scientifique serait amélioré par le côté prospectif de l'étude.

## **F- Conclusion**

La TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG est la modalité d'imagerie préférée pour la détection et la localisation des métastases ganglionnaires du cancer du col utérin.

Malgré les très bonnes performances diagnostiques de cet examen, différentes études sur le sujet montrent un taux non négligeable de faux négatifs dans la détection ganglionnaire de ce cancer. Ainsi, ne pouvant nous fier uniquement aux résultats de la TEP-TDM en cas de résultat négatif dans la région ganglionnaire lombo-aortique, un curage ganglionnaire est systématiquement réalisé pour s'assurer de l'absence d'atteinte. En effet, selon l'atteinte ou non ganglionnaire lombo-aortique, le traitement diffère.

Plusieurs travaux ont étudié la morbidité induite par le curage ganglionnaire. Cette procédure de par ses potentielles complications (lymphœdème, lymphocèle, infection du site opératoire, hémorragie, ect) peut altérer, parfois grandement, la qualité de vie physique et mentale des patientes.

A ce jour, les travaux étudiant les performances diagnostique de la TEP-TDM dans cette indication, n'ont été réalisés que sur des TEP-TDM analogiques, d'ancienne génération.

Avec l'innovation technologique récente de la TEP-TDM, une nouvelle génération de caméra dites « numériques », a prouvé une amélioration de ses performances (amélioration de la résolution spatiale, temporelle, augmentation de la sensibilité, augmentation du taux de comptage, ect).

Ainsi, nous avons voulu comparer les performances diagnostiques de ces deux types de caméras avec d'une part une étude rétrospective portant sur la TEP-TDM d'ancienne génération et une partie prospective portant sur la TEP-TDM de nouvelle génération. Confronté à des effectifs bien différents, nous n'avons pu à ce stade de l'étude mettre en évidence une différence significative entre les performances des deux caméras mais l'étude se poursuit. En effet, s'il est montré que le taux de faux-négatifs diminuent considérablement nous pourrions nous affranchir du curage ganglionnaire et de ses potentielles complications induites.

Par ailleurs, l'objectif secondaire était de rechercher si un sous-groupe de patientes serait plus à risque de présenter des faux-négatifs en TEP-TDM dans la région ganglionnaire lombo-aortique. Dans ce travail, parmi les patientes présentant une TEP-TDM négative en lombo-aortique, celles qui ont des foyers ganglionnaires pelviens hypermétaboliques sont plus à risque d'avoir un curage ganglionnaire lombo-aortique positif et donc d'être des faux-négatifs de la TEP-TDM en région lombo-aortique.

Ainsi, une option diagnostique raisonnable pourrait potentiellement être de se limiter à la réalisation des curages ganglionnaires lombo-aortiques chez les patientes négatives en TEP-TDM dans cette région mais positives en région pelvienne.

## G- Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Panorama des cancers en France\_2021.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.e-cancer.fr/pdf\\_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France\\_2021.pdf](https://www.e-cancer.fr/pdf_inca/preview/303372/4327939/file/Panorama%20des%20cancers%20en%20France_2021.pdf)
3. Stang A, Hawk H, Knowlton R, Gershman ST, Kuss O. Hysterectomy-corrected incidence rates of cervical and uterine cancers in Massachusetts, 1995 to 2010. *Ann Epidemiol.* nov 2014;24(11):849-54.
4. Waggoner SE, Darcy KM, Tian C, Lanciano R. Smoking behavior in women with locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2010;202(3):283.e1-7.
5. Recent trends in racial and regional disparities in cervical cancer incidence and mortality in United States - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28234949/>
6. Yu L, Sabatino SA, White MC. Rural-Urban and Racial/Ethnic Disparities in Invasive Cervical Cancer Incidence in the United States, 2010-2014. *Prev Chronic Dis.* 6 juin 2019;16:E70.
7. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 1 sept 2006;119(5):1108-24.
8. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 18 sept 2002;94(18):1406-14.
9. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juill 2006;15(7):1413-4.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV,

et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* sept 1999;189(1):12-9.

11. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 8 sept 2007;370(9590):890-907.

12. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 23 juill 2021;70(4):1-187.

13. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, Wood TR, Kenney DL, Feng Q, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: Implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* août 2006;33(8):502-8.

14. Jones C. Cervical cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor? *Clin Microbiol Rev.* oct 1995;8(4):549-56.

15. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 6 nov 2002;94(21):1604-13.

16. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, Bloigu A, Anttila T, Hallmans G, et al. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries. *Am J Epidemiol.* 15 oct 2002;156(8):687-92.

17. Human papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark)--a second look - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8385982/>

18. Hitchcock A. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. Atlas of tumor pathology. Third series, Fascicle 4. R. J. Kurman, H. J. Norris and E. J. Wilkinson, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1992. No. of pages: 262. Price: \$45. ISBN: 11 881041 02 6. *J Pathol.* 1993;171(3):245-245.

19. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22816437/>

20. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* oct 1995;59(1):38-44.

21. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* août 2000;78(2):97-105.
22. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20473886/>
23. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, Santiago H, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med.* janv 1997;121(1):34-9.
24. Dursun P, Gultekin M, Bozdogan G, Usubutun A, Uner A, Celik NY, et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* sept 2005;98(3):484-9.
25. Kendrick JE, Straughn JM. Two cases of non-Hodgkin's lymphoma presenting as primary gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* sept 2005;98(3):490-2.
26. Cervical sarcomas: an analysis of incidence and outcome - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16051326/>
27. Behtash N, Mousavi A, Tehranian A, Khanafshar N, Hanjani P. Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* nov 2003;91(2):452-5.
28. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med.* 2 avr 2009;360(14):1385-94.
29. [fiche\\_synthese\\_de\\_la\\_recommandation\\_vaccinale\\_vaccination\\_contre\\_les\\_papillomavirus\\_chez\\_les\\_garcons.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche_synthese_de_la_recommandation_vaccinale_vaccination_contre_les_papillomavirus_chez_les_garcons.pdf) [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche\\_synthese\\_de\\_la\\_recommandation\\_vaccinale\\_vaccination\\_contre\\_les\\_papillomavirus\\_chez\\_les\\_garcons.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche_synthese_de_la_recommandation_vaccinale_vaccination_contre_les_papillomavirus_chez_les_garcons.pdf)
30. Cervical cancer screening programs. I. Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix. *Can Med Assoc J.* 5 juin 1976;114(11):1003-12.
31. Johannesson G, Geirsson G, Day N. The effect of mass screening in Iceland, 1965-74, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. *Int J Cancer.* 15 avr

1978;21(4):418-25.

32. Gray NM, Sharp L, Cotton SC, Masson LF, Little J, Walker LG, et al. Psychological effects of a low-grade abnormal cervical smear test result: anxiety and associated factors. *Br J Cancer*. 8 mai 2006;94(9):1253-62.

33. Maissi E, Marteau TM, Hankins M, Moss S, Legood R, Gray A. Psychological impact of human papillomavirus testing in women with borderline or mildly dyskaryotic cervical smear test results: cross sectional questionnaire study. *BMJ*. 29 mai 2004;328(7451):1293.

34. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 28 juill 2016;354:i3633.

35. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. AU Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, Paraskevas E SO *BMJ*. 2014;349:g6192. Epub - Search Results - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=+Fertility+and+early+pregnancy+outcomes+after+treatment+for+cervical+intraepithelial+neoplasia%3A+systematic+review+and+meta-analysis.+AU+Kyrgiou+M%2C+Mitra+A%2C+Arbyn+M%2C+Stasinou+SM%2C+Martin-Hirsch+P%2C+Bennett+P%2C+Paraskevas+E+++SO+BMJ.+2014%3B349%3Ag6192.+Epub+2014+Oct+28.+>

36. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevas M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2 nov 2017;11:CD012847.

37. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans)

38. *Clinical Gynecologic Oncology - 7th Edition* [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/clinical-gynecologic-oncology/9780323039789>

39. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. janv 2021;71(1):7-33.

40. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. déc 2010;8(12):1358-86.
41. Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P, De Vuyst H, Gage J, Garcia F, et al. World Health Organization Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. août 2012;118(2):97-102.
42. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18060980/>
43. Practical Gynecologic Oncology [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/practical-gynecologic-oncology-823>
44. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. mai 1999;73(2):177-83.
45. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. févr 1980;9(1):90-8.
46. Arends MJ, Buckley CH, Wells M. Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol*. févr 1998;51(2):96-103.
47. Hughes RR, Brewington KC, Hanjani P, Photopoulos G, Dick D, Votava C, et al. Extended field irradiation for cervical cancer based on surgical staging. *Gynecol Oncol*. avr 1980;9(2):153-61.
48. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. oct 2018;143 Suppl 2:22-36.
49. Corrigendum to « Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri » [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135] - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31571232/>
50. Corrigendum to « Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri » [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. nov 2019;147(2):279-80.

51. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2006;24(36):5687-94.
52. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183 - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16361632/>
53. Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreienberg R, Kurzeder C. Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation?: Role of CT and MRI in preoperative staging of cervical cancer: single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol*. oct 2008;15(10):2856-61.
54. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2004;14(5):741-50.
55. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. janv 2006;238(1):272-9.
56. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard T-L, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 25 mars 2008;178(7):855-62.
57. Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Ali S, Marques H, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol*. sept 2016;142(3):413-9.
58. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer*. 1 mai 2011;117(9):1928-34.
59. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. août 2011;18(8):2302-9.
60. Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph

node debulking. *Cancer*. 1 juin 1998;82(11):2241-8.

61. Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. sept 1999;74(3):436-42.

62. Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2001;19(19):3960-6.

63. Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol Oncol*. janv 2002;84(1):7-11.

64. Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP. Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma antigen and CA 125 determinations. *Gynecol Oncol*. mars 1997;64(3):473-6.

65. Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. févr 2000;79(2):140-4.

66. Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG, Rao CV, Owens K, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. nov 1994;55(2):169-73.

67. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2227594/>

68. Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA. Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix. *Oncology*. oct 1994;51(5):430-4.

69. Juang CM, Wang PH, Yen MS, Lai CR, Ng HT, Yuan CC. Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. janv 2000;76(1):103-6.

70. Prognostic Performance of the 2018 International Federation... : Obstetrics & Gynecology [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/07000/Prognostic\\_Performance\\_of\\_the\\_2018\\_International.8.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/07000/Prognostic_Performance_of_the_2018_International.8.aspx)

71. Lovecchio JL, Averette HE, Donato D, Bell J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* juill 1989;34(1):43-5.
72. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol.* nov 1990;39(2):175-80.
73. Grigsby PW, Lu JD, Mutch DG, Kim RY, Eifel PJ. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 1998;41(4):817-22.
74. Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 janv 1994;28(2):451-5.
75. Feng S-Y, Zhang Y-N, Liu J-G. [Risk factors and prognosis of node-positive cervical carcinoma]. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer.* oct 2005;24(10):1261-6.
76. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23(6):455-9.
77. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* avr 2004;93(1):107-11.
78. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* févr 2004;92(2):525-9.
79. Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: a long-term follow-up study. *Psychooncology.* mai 2009;18(5):476-82.
80. Kirwan JM, Symonds P, Green JA, Tierney J, Collingwood M, Williams CJ. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* sept 2003;68(3):217-26.
81. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* mars 2008;9(3):297-303.
82. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, Moineddin R, Liu N, Dossa F, et al.

Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2019;221(6):619.e1-619.e24.

83. Survival following minimally invasive radical hysterectomy for patients with cervical carcinoma and tumor size  $\leq 2$  cm - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129764/>

84. Lewicki PJ, Basourakos SP, Qiu Y, Hu JC, Sheyn D, Hijaz A, et al. Effect of a Randomized, Controlled Trial on Surgery for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 1 avr 2021;384(17):1669-71.

85. Ostör AG. Pandora's box or Ariadne's thread? Definition and prognostic significance of microinvasion in the uterine cervix. Squamous lesions. *Pathol Annu.* 1995;30 Pt 2:103-36.

86. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 23 août 1997;350(9077):535-40.

87. Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs radiation. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2009;201(5):485.e1-9.

88. Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L. Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2016;20:S189-95.

89. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2006;65(1):169-76.

90. Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mai 2012;(5):CD007583.

91. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764420/>

92. Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA, Liu PY, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation

Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* mars 2005;96(3):721-8.

93. Folkert MR, Shih KK, Abu-Rustum NR, Jewell E, Kollmeier MA, Makker V, et al. Postoperative pelvic intensity-modulated radiotherapy and concurrent chemotherapy in intermediate- and high-risk cervical cancer. *Gynecol Oncol.* févr 2013;128(2):288-93.

94. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* sept 1990;38(3):352-7.

95. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* janv 2019;17(1):64-84.

96. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 avr 2018;4(4):506-13.

97. Fachini AMD, Zuliani AC, Sarian LO, Teixeira JC, Esteves SCB, da Costa Machado H, et al. Long-term outcomes of concomitant cisplatin plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage IIIB squamous cervical cancer: A randomized controlled trial. *Gynecol Oncol.* févr 2021;160(2):379-83.

98. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2010;(1):CD008285.

99. Kim YS, Shin SS, Nam J-H, Kim Y-T, Kim Y-M, Kim JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* janv 2008;108(1):195-200.

100. Ang KK. Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2004;22(23):4657-9.

101. Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs.* sept 2004;15(8):761-6.

102. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the

utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2013;87(1):111-9.

103. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2014;90(5):1083-90.

104. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B, Iarocci T, Grant D, Owen J. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2004;60(4):1144-53.

105. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol.* août 2009;32(4):411-6.

106. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 1998;42(5):1015-23.

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

108. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simm J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* déc 1992;25(4):273-9.

109. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ko HL, Lin FJ. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2003;67(1):69-76.

110. Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 15 janv 2013;119(2):325-31.

111. Tergas AI, Neugut AI, Chen L, Burke WM, Hershman DL, Wright JD. Radiation Duration in Women with Cervical Cancer Treated with Primary Chemoradiation: A Population-Based Analysis. *Cancer Invest.* 2016;34(3):137-47.

112. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing

hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *The Oncologist*. 2012;17(1):64-71.

113. Rausch I, Cal-González J, Dapra D, Gallowitsch HJ, Lind P, Beyer T, et al. Performance evaluation of the Biograph mCT Flow PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *EJNMMI Phys*. 26 oct 2015;2:26.

114. Rausch I, Ruiz A, Valverde-Pascual I, Cal-González J, Beyer T, Carrio I. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard. *J Nucl Med*. 1 avr 2019;60(4):561-7.

115. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard | *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://jnm.snmjournals.org/content/60/4/561.long#ref-11>

116. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. oct 1995;36(10):1836-9.

117. Langen KJ, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mars 1993;34(3):355-9.

118. Surti S. Update on Time-of-Flight PET Imaging. *J Nucl Med*. 1 janv 2015;56(1):98-105.

119. Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci*. juin 2010;101(6):1471-9.

120. Driscoll DO, Halpenny D, Johnston C, Sheehy N, Keogan M. 18F-FDG-PET/CT is of limited value in primary staging of early stage cervical cancer. *Abdom Imaging*. janv 2015;40(1):127-33.

121. Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, et al. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. *Jpn J Clin Oncol*. janv 2015;45(1):26-34.

122. Validity of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Pretreatment Evaluation of Patients With Cervical Carcinoma: A Retrospective Pathology-Matched Study | *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur:

123. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Pham CT, Zafrani Y, Duviillard P, et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2008;26(15):2558-61.

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

125. Monteil J, Maubon A, Leobon S, Roux S, Marin B, Renaudie J, et al. Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer. *Anticancer Res*. nov 2011;31(11):3865-71.

126. Onal C, Guler OC, Reyhan M, Yapar AF. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. avr 2015;137(1):40-6.

127. Rahman T, Tsujikawa T, Yamamoto M, Chino Y, Shinagawa A, Kurokawa T, et al. Different Prognostic Implications of 18F-FDG PET Between Histological Subtypes in Patients With Cervical Cancer. *Medicine (Baltimore)*. mars 2016;95(9):e3017.

128. Sala E, Micco M, Burger IA, Yakar D, Kollmeier MA, Goldman DA, et al. Complementary Prognostic Value of Pelvic Magnetic Resonance Imaging and Whole-Body Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Pretreatment Assessment of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2015;25(8):1461-7.

129. Yoon JW, Kim S, Kim SW, Kim YT, Kang WJ, Nam EJ. PET/CT Response Criteria (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Predict Survival Better Than Response Evaluation Criteria in Solid Tumors in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Chemoradiation. *Clin Nucl Med*. sept 2016;41(9):677-82.

130. Salaün P-Y, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2019;106(3):262-74.

131. Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. févr 2014;35(2):144-50.

132. Ding X-P, Feng L, Ma L. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET versus PET/CT: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* oct 2014;290(4):741-7.
133. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park N-H, Song Y-S, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol.* 1 mars 2007;104(3):529-34.
134. Hoon Chung H, Kim JW, Kang KW, Park N-H, Song Y-S, Chung J-K, et al. Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. *Eur J Radiol.* 1 août 2012;81(8):e817-22.
135. Schwarz JK, Department of Radiation Oncology WUS of M, Siegel BA, Dehdashti F, Division of Nuclear Medicine MI of R, Grigsby PW, et al. Metabolic Response on Post-therapy FDG-PET Predicts Patterns of Failure After Radiotherapy for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet].* 1 mai 2012 [cité 24 août 2021];83. Disponible sur: <https://www.osti.gov/etdeweb/biblio/22056325>
136. Dolezelova H, Slampa P, Ondrova B, Gombosova J, Sovadinova S, Novotny T, et al. The impact of PET with 18FDG in radiotherapy treatment planning and in the prediction in patients with cervix carcinoma: results of pilot study. *Neoplasma.* 2008;55(5):437-41.
137. Lin LL, Mutic S, Low DA, LaForest R, Vicic M, Zoberi I, et al. Adaptive brachytherapy treatment planning for cervical cancer using FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2007;67(1):91-6.
138. Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, et al. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *The Oncologist.* 2011;16(7):1021-7.
139. How J, Boldeanu I, Lau S, Salvador S, How E, Gottlieb R, et al. Unexpected locations of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* oct 2017;147(1):18-23.
140. Bats A-S, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol.* févr 2013;20(2):413-22.
141. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual – ScienceOpen [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=fc2ceff0-e3d2-4c9a-99e8->

142. Medeiros LRF, Rosa DD, Bozzetti MC, Fachel JMG, Furness S, Garry R, et al. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2009;(2):CD004751.
143. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 sept 2012;(9):CD006655.
144. Lawrie TA, Medeiros LRF, Rosa DD, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 févr 2013;(2):CD005344.
145. Orr JW. Surgical staging of endometrial cancer: does the patient benefit? *Gynecol Oncol.* déc 1998;71(3):335-9.
146. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2009;27(32):5331-6.
147. Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, Carter J, Armer J, Lockwood S, et al. GOG 244-The lymphedema and gynecologic cancer (LEG) study: Incidence and risk factors in newly diagnosed patients. *Gynecol Oncol.* févr 2020;156(2):467-74.
148. Pigott A, Obermair A, Janda M, Vagenas D, Ward LC, Reul-Hirche H, et al. Incidence and risk factors for lower limb lymphedema associated with endometrial cancer: Results from a prospective, longitudinal cohort study. *Gynecol Oncol.* août 2020;158(2):375-81.
149. Wedin M, Stålberg K, Marcickiewicz J, Ahlner E, Åkesson Å, Lindahl G, et al. Incidence of lymphedema in the lower limbs and lymphocyst formation within one year of surgery for endometrial cancer: A prospective longitudinal multicenter study. *Gynecol Oncol.* oct 2020;159(1):201-8.
150. Salani R, Preston MM, Hade EM, Johns J, Fowler JM, Paskett EP, et al. Swelling among women who need education about leg lymphedema: a descriptive study of lymphedema in women undergoing surgery for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* oct 2014;24(8):1507-12.
151. Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* mai 2014;133(2):314-8.

152. Mihara M, Hara H, Tsubaki H, Suzuki T, Yamada N, Kawahara M, et al. Combined conservative treatment and lymphatic venous anastomosis for severe lower limb lymphedema with recurrent cellulitis. *Ann Vasc Surg.* août 2015;29(6):1318.e11-15.
153. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Slama J, Weinberger V, Dusek L, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol.* mai 2015;137(2):291-8.
154. Mahrer A, Ramchandani P, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Itkin M. Sclerotherapy in the management of postoperative lymphocele. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* juill 2010;21(7):1050-3.
155. Khoder WY, Becker AJ, Seitz M, Haseke N, Schlenker B, Stief CG. Modified laparoscopic lymphocele marsupialization for the treatment of lymphoceles after radical prostatectomy: first results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* mars 2011;21(2):145-8.
156. Backes FJ, Brudie LA, Farrell MR, Ahmad S, Finkler NJ, Bigsby GE, et al. Short- and long-term morbidity and outcomes after robotic surgery for comprehensive endometrial cancer staging. *Gynecol Oncol.* juin 2012;125(3):546-51.
157. Solmaz U, Turan V, Mat E, Dereli ML, Ekin A, Peker N, et al. Chylous ascites following retroperitoneal lymphadenectomy in gynecologic malignancies: incidence, risk factors and management. *Int J Surg Lond Engl.* avr 2015;16(Pt A):88-93.
158. Kim EA, Park H, Jeong SG, Lee C, Lee JM, Park CT. Octreotide therapy for the management of refractory chylous ascites after a staging operation for endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* févr 2014;40(2):622-6.
159. Zhao Y, Hu W, Hou X, Zhou Q. Chylous ascites after laparoscopic lymph node dissection in gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol.* févr 2014;21(1):90-6.
160. Nakayama G, Morioka D, Murakami T, Takakura H, Miura Y, Togo S. Chylous ascites occurring after low anterior resection of the rectum successfully treated with an oral fat-free elemental diet (Elental®). *Clin J Gastroenterol.* juin 2012;5(3):216-9.
161. Han D, Wu X, Li J, Ke G. Postoperative chylous ascites in patients with gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2012;22(2):186-90.
162. Var T, Güngör T, Tonguc E, Ozdener T, Mollamahmutoğlu L. The

conservative treatment of postoperative chylous ascites in gynecologic cancers: four case reports. *Arch Gynecol Obstet.* mars 2012;285(3):849-51.

163. Favero G, Lanowska M, Schneider A, Marnitz S, Köhler C. Laparoscopic approach for correction of chylous fistula after pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* avr 2010;17(2):262-4.

164. Giovannini I, Giuliente F, Chiarla C, Giordano M, Ardito F, Vellone M, et al. External lymphatic fistula after intra-abdominal lymphadenectomy for cancer. Treatment with total parenteral nutrition and somatostatin. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* déc 2008;24(11-12):1220-3.

165. James JA, Rakowski JA, Jeppson CN, Stavitzski NM, Ahmad S, Holloway RW. Robotic transperitoneal infra-renal aortic lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1 févr 2015;136(2):285-92.

**AUTEUR : Nom :** SCHAEFER - GAYON

**Prénom :** Ana

**Date de soutenance :** 15 Octobre 2021

**Titre de la thèse :** Apport des TEP-TDM au <sup>18</sup>F -FDG analogique et numérique dans la détection de l'extension ganglionnaire lombo-aortique chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Médecine nucléaire

**DES + spécialité :** Médecine nucléaire

**Mots-clés :** TEP-TDM, FDG, cancer du col utérin, extension ganglionnaire

**Contexte :** Le cancer du col utérin représente la 4<sup>ème</sup> cause de cancer au monde. La TEP-TDM au <sup>18</sup>F -FDG est l'imagerie préférée pour le bilan d'extension initial de cette maladie. L'atteinte ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic et si la région ganglionnaire lombo-aortique est touchée, le traitement par radiothérapie est renforcé. La TEP-TDM induit un taux de faux-négatifs non négligeable, ne permettant pas de s'affranchir du curage ganglionnaire et de ses possibles complications ; lymphocèle, lymphœdème, infection, ect.

Sont apparus des TEP-TDM dites « numériques » aux performances diagnostiques améliorées comparativement aux précédentes, dites « analogiques ». L'objectif principal est de comparer les performances de ces deux types de caméras dans la région ganglionnaire lombo-aortique, avec une étude rétrospective et une partie prospective portant respectivement sur la TEP-TDM « analogique » et sur la TEP-TDM « numérique ». L'objectif secondaire est d'identifier un sous-groupe plus à risque d'être faux-négatif en TEP-TDM dans le territoire lombo-aortique et pour qui l'indication de curage ganglionnaire ne pourrait être remis en cause.

**Méthodes :** Nous avons inclus 272 patientes pour l'étude rétrospective et 34 pour l'analyse prospective, répondant aux critères d'inclusion, sans critères d'exclusion. Nous avons recueilli les caractéristiques des patientes, les données techniques et résultats de la TEP-TDM, des données paraclinique (biologie, IRM).

**Résultats :** La valeur prédictive négative est de 0,89 et 0,92, la sensibilité de 0,86 et 0,82 et le taux de faux négatifs 12% et 8%, respectivement pour le groupe TEP analogique et TEP numérique. Ces résultats, malgré une tendance à l'amélioration, ne sont pas statistiquement significatifs. 26% des vraies-négatives en lombo-aortique présentes un foyer suspect en région pelvienne contre 63,2% dans le groupe faux-négatifs. Cette différence significative permet de définir un sous-groupe qui semble plus à risque d'être faux-négatif en région lombo-aortique.

**Conclusion :** Confrontés à des effectifs bien différents, nous n'avons pu à ce stade mettre en évidence une différence significative entre les performances des deux caméras mais l'étude se poursuit. Les patientes positives en TEP-TDM en région pelvienne semblent plus à risque d'être fausses-négatives en lombo-aortique. Ainsi, une option diagnostique raisonnable peut être de se limiter à réaliser des curages ganglionnaires lombo-aortiques chez ce sous-groupe.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Damien HUGLO

**Assesseurs :** Monsieur le Docteur Fabrice NARDUCCI, Monsieur le Docteur Abel CORDOBA LARGO

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Anaïs OLIVIER