



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Survie et récurrence des cancers du col utérin de stade précoce
traités par chirurgie mini-invasive**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 2022 à 16h00
au Pôle Formation
par **Benjamin SEROUART**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric LAMBAUDIE

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Fabrice NARDUCCI

AVERTISSEMENT

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

ABBREVIATIONS

CC	Cancer du col de l'utérus
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
CHEL	Colpohystérectomie totale élargie aux paramètres
MIS	Chirurgie mini-invasive
LACC	Laparoscopic Approach to Carcinoma of the Cervix
RFS	Survie sans récurrence
OS	Survie globale
ESGO	Société Européenne d'Oncologie Gynécologique
COL	Centre Oscar Lambret
RTCT	Radiochimiothérapie concomitante
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
HR	Hazard Ratio
MD	Donnée manquante
NE	Non estimé
NS	Non significatif
RT	Radiothérapie
CT	Chimiothérapie

SOMMAIRE

RESUME	5
INTRODUCTION	7
MATERIELS ET METHODES	10
1 Recueil de données	10
2 Population de l'étude	10
2.1 Critères d'inclusion	10
2.2 Critères de non-inclusion	11
2.3 Critères d'exclusion.....	11
3 Critères d'évaluation.....	11
4 Technique chirurgicale.....	12
5 Curiethérapie préopératoire	13
6 Analyse statistique	13
RESULTATS	15
DISCUSSION.....	34
CONCLUSION.....	42
REFERENCES	44
ANNEXE	48

RESUME

Contexte : L'approche chirurgicale des cancers du col utérin de stade précoce est actuellement débattue suite aux résultats de l'essai LACC montrant une meilleure survie chez les patientes opérées par laparotomie comparée à celles prises en charge par chirurgie mini-invasive. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie et de décrire les récurrences des patientes présentant un cancer du col utérin de stade précoce et traitées par chirurgie mini-invasive au Centre Oscar Lambret.

Matériels et Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée entre Janvier 1999 et Décembre 2018, incluant l'ensemble des patientes prises en charge par chirurgie mini-invasive au Centre Oscar Lambret pour un cancer du col utérin de stade précoce avec taille tumorale < 4 cm (stade FIGO IA1 avec embolies à IIA1). Le critère de jugement principal était les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans chez ces patientes.

Résultats : Au total, 239 patientes ont été incluses dans notre étude. Les caractéristiques des patientes étaient similaires à la population de l'essai LACC. Elles ont toutes bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne avant réalisation d'une colpohystérectomie élargie sans utilisation d'un manipulateur intra-utérin, et 125 patientes ont également bénéficié d'une curiethérapie préopératoire. Les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 92% (IC95% 87.4-95%) et 86.9% (IC95% 81.6-90.7%), similaires à ceux observés dans l'essai LACC. L'analyse multivariée a retenu 2 facteurs significatifs au risque de récurrence, à savoir l'antécédent de conisation avec HR = 0.21 (IC95% 0.06-0.70) et p=0.01, ainsi qu'une taille tumorale > 30 mm avec HR = 2.26 (IC95% 1.08-4.73) et p=0.031. Un total de 33 récurrences a été observé dans notre cohorte, dont 22 décès dus à la maladie. Les taux de récurrences étaient respectivement de 7,5% si taille tumorale ≤20 mm, 12,9% si taille entre 20 et 30 mm, et 24,1% si taille >30 mm. Les patientes avec taille tumorale ≤20 mm ont présenté

majoritairement une récurrence locale, et plus d'un tiers des patientes avec taille tumorale >20 mm ont présenté une récurrence ganglionnaire iliaque primitive ou pré-sacrée.

Conclusion : La chirurgie mini-invasive peut-être envisagée pour une taille tumorale ≤ 20 mm sous réserve d'une conisation première suivie d'une chirurgie avec procédure de Schautheim et lymphadénectomie pelvienne étendue en iliaque primitif et pré-sacré. Une prise en charge par radiochimiothérapie concomitante et curiethérapie doit être privilégiée pour une taille tumorale >30 mm. Pour les tailles comprises entre 20 et 30 mm, des données complémentaires sont nécessaires pour définir des recommandations de prise en charge, et une évaluation nationale rétrospective serait une première étape.

INTRODUCTION

En France, le cancer du col de l'utérus (CC) représente, avec 2920 nouveaux cas par an, le 11^{ème} cancer le plus fréquent chez la femme, et la 12^{ème} cause de mortalité par cancer avec 1117 décès estimés en 2018 [1]. Sur le plan mondial, le CC est le 4^{ème} cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 4^{ème} cause de décès par cancer chez la femme, avec environ 604 000 nouveaux cas et 342 000 décès en 2020. Ces chiffres sont en faveur d'une diminution de l'incidence et de la mortalité des cancers du col de l'utérus depuis ces 30 dernières années, notamment grâce à une amélioration des programmes de dépistage ainsi qu'une augmentation du taux de couverture vaccinale contre les HPV à haut risque oncogène, bien que cette dernière reste nettement insuffisante, atteignant difficilement 40% en France, en Allemagne et aux Etats-Unis [2].

Selon la classification 2018 de la *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), le CC de stade précoce est défini comme des tumeurs < 4 cm dans leur plus grande dimension confinées au col de l'utérus (stade \leq IB2) ou aux deux tiers supérieurs du vagin (stade IIA1), et traitées par chirurgie radicale à type de colpohystérectomie totale élargie aux paramètres (CHEL) en l'absence d'atteinte ganglionnaire [3].

La première technique de CHEL a été développée au début du XX^{ème} siècle par le chirurgien et gynécologue autrichien Friedrich Schauta [4]. Initialement décrite par voie vaginale, ou intervention de « Schauta-Stoeckel », cette technique sera par la suite adaptée par voie abdominale par l'un de ses étudiants, Ernst Wertheim, qui la décrira comme une nouvelle approche pour réduire les hémorragies, les lésions des voies urinaires, la formation de fistule et les sepsis sévères. Au fil des ans, l'intervention de « Wertheim » est devenue la référence pour le traitement des CC à un stade précoce [5].

Avec l'expansion massive de la laparoscopie classique ou robot-assistée, la chirurgie mini-invasive (MIS) est devenue la technique la plus utilisée pour effectuer une CHEL, notamment

en raison de sa morbidité fortement diminuée ainsi que de la durée réduite de récupération comparée à la voie d'abord par laparotomie [6, 7].

Toutefois, l'abord par MIS pour la CHEL a récemment été remise en question par la publication de l'essai Laparoscopic Approach to Carcinoma of the Cervix (LACC) par l'équipe de Ramirez et al. Cette étude contrôlée randomisée et multicentrique publiée en 2018 a en effet montré des résultats perfectibles dans le groupe MIS, avec une survie sans récurrence (RFS) et une survie globale (OS) significativement plus faibles par rapport à une approche par chirurgie ouverte chez les patientes atteintes de CC à un stade précoce [7]. Des résultats similaires ont par la suite été retrouvés dans d'autres études nord-américaines, et notamment une méta-analyse de la littérature publiée en 2020 [9–12]. Ainsi, les sociétés savantes américaines recommandent désormais de soigneusement conseiller les patientes sur les risques oncologiques et les avantages potentiels à court terme des différentes approches chirurgicales, en privilégiant la voie d'abord par laparotomie [13].

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces différentes observations, telle qu'une fragmentation tumorale par l'utilisation d'un manipulateur utérin en cours de procédure, ou encore la prolifération de cellules tumorales par le pneumopéritoine du CO² [14–17]. Des solutions à ces différentes problématiques étaient déjà apportées par Schauta, qui proposait dans sa technique initiale de réaliser une fermeture vaginale systématique afin de limiter le risque de dissémination tumorale [4]. En 2007, Leblanc et al. ont décrit la technique de CHEL par procédure dite de « Schauthem » ou « Schauta-Wertheim », qui met en avant l'intérêt d'une fermeture vaginale première afin d'encapsuler et de protéger la tumeur cervicale, et ce avant de procéder à la réalisation d'une hystérectomie totale radicale par voie laparoscopique [18]. Cette procédure permettrait de répondre à la problématique soulevée par les résultats de l'essai LACC, ce que confirme plusieurs études rétrospectives européennes telle que celle de Köhler et al., ainsi que des études japonaises et une méta-

analyse de la littérature, mettant en avant des résultats en terme d'OS et RFS comparables entre la voie d'abord par chirurgie ouverte et la procédure de « Schauthheim » [19–23]. De manière similaire, la publication récente des résultats de l'étude rétrospective européenne SUCCOR confirme l'intuition que les mauvais résultats attribués à la MIS seraient liés à l'utilisation de manipulateurs utérins et à l'absence de mesures chirurgicales visant à réduire la propagation de la tumeur, en particulier la fermeture primaire du vagin. L'abandon du manipulateur utérin et la réalisation systématique d'une procédure de « Schauthheim » permettraient d'observer un pronostic équivalent pour les patientes atteintes de CC de stade précoce traités par chirurgie ouverte ou par MIS [24].

Les dernières recommandations de la *Société Européenne d'Oncologie Gynécologique* (ESGO) concluent donc que la chirurgie ouverte ou la MIS sont toutes deux des approches acceptables afin d'effectuer une CHEL dans le cadre du traitement des CC de stade précoce [25]. Cependant, la procédure de « Schauthheim » apparaît aujourd'hui comme une étape obligatoire pour reconsidérer l'approche par MIS dans cette indication [26, 27].

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'OS et la RFS à 5 ans d'une cohorte homogène de patientes présentant un CC de stade précoce, sans envahissement ganglionnaire ni métastase à distance, traité par MIS avec absence d'utilisation d'un manipulateur intra-utérin, éventuellement précédée d'une curiethérapie préopératoire, et de comparer ces résultats à ceux décrits dans la littérature recommandant une approche par MIS ainsi qu'à l'essai LACC.

Les objectifs secondaires sont de décrire la prise en charge des récidives de CC dans cette cohorte ainsi que le devenir des patientes après récidive, et d'identifier les facteurs de risque de récidive.

MATERIELS ET METHODES

1 Recueil de données

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée au sein du service de chirurgie gynécologique et de radiothérapie du Centre Oscar Lambret (COL) à Lille.

L'ensemble des patientes traitées au COL entre le 1^{er} Janvier 1999 et le 31 Décembre 2018 pour un CC de stade précoce avec taille < 4 cm a été étudié.

L'ensemble des données issues des dossiers médicaux des patientes de l'étude a été recueilli à l'aide des logiciels SICOL® et DxCare® utilisés au COL.

2 Population de l'étude

Concernant la taille tumorale dans notre population, elle a été définie comme le diamètre maximal évalué sur la pièce de conisation et/ou de CHEL. En cas de curiethérapie préopératoire et d'absence de conisation réalisée lors du diagnostic initial, ce diamètre était évalué sur l'IRM pelvienne ou cliniquement. De plus, toutes les patientes ont été classées selon les stades de la classification FIGO 2018.

2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- CC de stade précoce < 4 cm, soit les stades IA, IB1, IB2 et IIA1 selon la classification FIGO 2018 ;
- Patiente prise en charge au COL entre le 1^{er} Janvier 1999 et le 31 Décembre 2018 pour le traitement médical et/ou chirurgical de son CC ;
- Diagnostic obtenu et/ou prise en charge initiale décidée au COL ;
- Âge \geq 18 ans.

2.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- CC de taille ≥ 4 cm ou de stade avancé (stade \geq IIB) ;
- Patiente mineure à la date de début de prise en charge au COL ;
- Patiente avec prise en charge initiale en-dehors du COL.

2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Refus de consentement d'utilisation des données médicales par la patiente après information éclairée ;
- Présence d'une atteinte ganglionnaire après réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne (hors cellules tumorales isolées et micrométastase < 2 mm) ;
- Patiente prise en charge par radiochimiothérapie concomitante (RTCT) d'emblée ;
- CC de stade IA1 sans embole ou in situ ;
- Résultats anatomopathologiques en faveur d'un cancer d'origine autre que cervicale ;
- Patiente ayant reçu un traitement initial non conforme au stade de leur maladie ;
- Patiente traitée par chirurgie abdominale ouverte d'emblée (laparotomie première).

3 Critères d'évaluation

L'OS sera estimée à partir de la date de la lymphadénectomie pelvienne initiale jusqu'à la date de décès toute cause confondue. Les patientes vivantes aux dernières nouvelles seront censurées à cette date.

La RFS sera estimée à partir de la date de la lymphadénectomie pelvienne initiale jusqu'à la date de la première récurrence locale ou à distance, ou de décès toute cause confondue. Les patientes vivantes sans rechute aux dernières nouvelles seront censurées à cette date.

Le type de récurrence sera décrit : récurrence locale, régionale, métastatique ou combinée.

La valeur pronostique sur la RFS des facteurs suivants sera étudiée, en accord avec les données de la littérature : l'âge de la patiente lors de la prise en charge initiale, l'IMC, l'antécédent de conisation, la présence d'embolie sur la biopsie initiale et/ou la pièce opératoire, le type histologique, le grade de différenciation, le stade FIGO, la curiethérapie préopératoire ainsi que la taille tumorale. Cette dernière sera étudiée en tant que variable quantitative d'une part et en tant que variable catégorielle d'autre part, selon les seuils cliniquement pertinents qui sont ≤ 20 mm,]20-30] mm et > 30 mm [28–31].

4 Technique chirurgicale

Concernant le type de CHEL réalisée chez les patientes de notre étude, il s'agissait pour toutes les patientes d'une hystérectomie radicale de type B selon la classification de Querleu-Morrow, ou hystérectomie radicale proximale de type nerve sparing. Ce type de CHEL, qui est le mieux adapté au CC de stade précoce, permet une résection partielle des ligaments vésico-utérins et utéro-sacrés, avec transection du paracervix au niveau de l'uretère, tout en préservant les nerfs autonomes, à savoir les branches vésicales du plexus pelvien et les nerfs hypogastriques. Ainsi, au moins 10 mm du vagin à partir du col de l'utérus ou de la tumeur sont réséqués [32]. Par ailleurs, les patientes ont bénéficié de la réalisation d'une colpotomie première enfermant la tumeur telle que décrite dans la procédure de « Schautheim », et toutes les interventions ont été réalisées sans utilisation d'un manipulateur utérin [18].

L'ensemble des patientes incluses dans l'étude ont également bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne par MIS. La technique chirurgicale utilisée correspondait à celle faisant référence dans la littérature, à savoir un évidement ganglionnaire iliaque externe remontant jusqu'à la bifurcation iliaque en respectant les repères anatomiques suivants : nerf génito-fémoral et nerf obturateur, artère ombilicale médialement et vaisseaux iliaques externes latéralement [33]. Seule une infime partie des patientes ont reçu un geste

ganglionnaire iliaque commun et/ou pré-sacré complémentaire, ces derniers n'étant pas recommandés au moment de la prise en charge des patientes incluses dans notre étude.

5 Curiethérapie préopératoire

Sur les 125 patientes, plus de 99% ont bénéficié de moulages vaginaux avant réalisation d'une curiethérapie pulsée PDR délivrant une dose de 0.5 à 0.6 Gy par pulse, pour un total de 45 à 70 Gy sur une centaine de pulses. Le volume cible était défini préalablement par réalisation d'un scanner et/ou IRM dosimétrique.

6 Analyse statistique

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. Le nombre de données manquantes sera précisé.

Le suivi classique des patientes étant de 5 ans, l'ensemble des estimations des critères d'efficacité a été tronqué à 5 ans afin d'éviter des biais d'estimation. Cela signifie que les décès et les récurrences survenant plus de 5 ans après la lymphadénectomie pelvienne n'ont pas été pris en compte pour cette analyse et toutes les patientes ayant un suivi supérieur à 5 ans ont été censurées à cette date.

Le suivi médian des patientes sera estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversé.

Les courbes d'OS et de RFS seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Le taux d'OS et de RFS avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%) associé seront donnés à 12, 24, 36 et 60 mois.

La valeur pronostique des facteurs étudiés sur la RFS sera testée par des modèles de Cox univariés. L'hypothèse des risques proportionnels que suppose le modèle de Cox sera vérifiée pour chaque variable par le test sur les résidus de Schoenfeld. Les Hazard Ratios (HR) issus

de ces modèles seront estimées avec leurs IC95%. Les variables associées à une p-value <0.20 en univarié seront introduites dans un premier modèle multivarié. Le modèle final sera ensuite construit suite à une procédure pas-à-pas descendante en ne retenant que les variables associées à une p-value significative à $p < 0.05$.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est Stata version 17.0 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

RESULTATS

Cette analyse porte sur un total de 239 patientes parmi les 278 patientes évaluées pour l'éligibilité.

39 patientes ont été exclues pour les raisons suivantes : 12 patientes ont refusé le consentement, 6 patientes avaient un ganglion pelvien positif sur la lymphadénectomie (soit un stade avancé IIIC), 9 patientes ont eu une RTCT d'emblée, 7 patientes avaient un stade IA1 sans embole ou in situ, 1 patiente avait une histologie en faveur d'un adénocarcinome endométrial, 1 patiente a été prise en charge par laparotomie première, 1 patiente présentait en réalité une récurrence d'un CC pris en charge initialement dans un autre centre, et 2 patientes ont reçu un traitement non conforme au stade de leur maladie.

La Figure 1 ci-dessous représente le diagramme de flux des patientes étudiées dans cette essai.

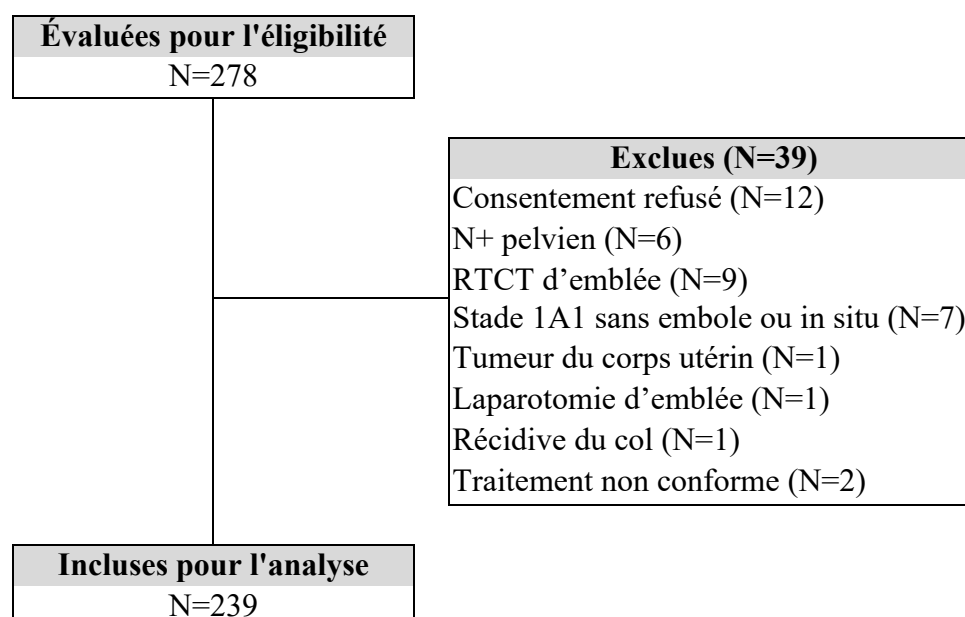


Figure 1. Diagramme de flux pour l'étude des patientes

Le Tableau 1 ci-dessous décrit quant à lui les caractéristiques générales de la population de notre étude.

Âge à la prise en charge en années	
Median - (Range)	46 (25 ; 80)
Mean - SD	47.6 11.6
IMC en kg/m²	
Median - (Range)	23.9 (15.2 ; 46.4)
Mean - SD	25.6 5.8
Antécédent de conisation	
Non	154 64.4%
Oui	85 35.6%
<i>Pas d'IRM avant conisation</i>	41
<i>IRM avant conisation</i>	31
<i>Donnée manquante (MD)</i>	13
Antécédent d'hystérectomie subtotal	
Non	237 99.2%
Oui	2 0.8%
Présence d'embolie à la biopsie initiale	
Non	198 82.8%
Oui	41 17.2%
Présence d'embolie à la biopsie initiale et/ou pièce opératoire	
Non	190 79.5%
Oui	49 20.5%
Type histologique	
Épidermoïde	172 72.0%
Adénocarcinome	60 25.1%
Épidermoïde et Adénocarcinome	5 2.1%
Glass cell	2 0.8%
Différenciation	
Peu	78 32.6%
Moyen	63 26.4%
Bien	98 41%
Diamètre le plus grand en mm	
Median - (Range)	25 (3.5 ; 50)
Mean - SD	24.7 9.6
Diamètre le plus grand en mm	
≤20	80 33.5%
]20-30]	101 42.3%
>30	58 24.3%
Stade FIGO	
IA2	10 4.2%
IB1	70 29.3%
IB2	141 59.0%
IIA1	18 7.5%

Tableau 1. Caractéristiques de la population de patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire (N=239)

Concernant les résultats de la lymphadénectomie pelvienne bilatérale, ils sont détaillés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Nombre total de ganglions droits (MD=1)		
Median - (Range)	9	(1 ; 28)
Mean - SD	10.1	4.9
Examen extemporané ganglions droits (MD=1)		
Non fait	55	23.1%
Négatif	182	76.5%
Micrométastase (<2 mm)	1	0.4%
Nombre total de ganglions gauches (MD=1)		
Median - (Range)	9	(0 ; 26)
Mean - SD	9.7	4.7
Examen extemporané ganglions gauches (MD=1)		
Non fait	55	23.1%
Négatif	183	76.9%
Nombre total de ganglions (MD=1)		
Median - (Range)	19	(1 ; 51)
Mean - SD	19.9	8.8
Statut ganglionnaire final		
Négatif	230	96.2%
Micrométastase (<2 mm)	9	3.8%
Geste iliaque commun		
Non	234	97.9%
Oui	5	2.1%
Geste pré-sacré		
Non	235	98.3%
Oui	4	1.7%
Recherche du ganglion sentinelle		
Non	179	74.9%
Oui	60	25.1%
Durée curage pelvien en minutes (MD=156)		
Median - (Range)	140	(65 ; 310)
Mean - SD	150.3	45.1
Échec du ganglion sentinelle		
Non	47	78.3%
Oui	13	21.7%

Tableau 2. Description de la lymphadénectomie pelvienne chez des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire (N=239)

Un total de 125 patientes (52.3%) a reçu une curiethérapie préopératoire dont le détail est précisé dans le Tableau 3 ci-après.

Curiethérapie préopératoire		
Non	114	47.7%
Oui	125	52.3%
Dose de curiethérapie en Gy (MD=1)		
Median - (Range)	60	(45 ; 70)
Mean - SD	55.3	5.4
Technique (MD=1)	124	100.0%
PDR		
Nombre de pulses (MD=4)		
Median - (Range)	100	(75 ; 140)
Mean - SD	102.4	18.3
Dose par pulse en Gy (MD=4)		
Median - (Range)	0.5	(0.5 ; 0.6)
Mean - SD	0.5	0.1
Moulage (MD=1)		
Non	1	0.8%
Oui	123	99.2%
IRM dosimétrique (MD=1)		
Non	67	54.0%
Oui	57	46.0%
Scanner dosimétrique (MD=1)		
Non	33	26.6%
Oui	91	73.4%

Tableau 3. Description de la curiethérapie préopératoire chez des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire (N=125)

82% des patientes ont été opérées par procédure de « Schauthheim » (soit avec colpotomie protectrice première), majoritairement réalisée par voie coelioscopique classique, et 16% par procédure de « Wertheim » en raison soit d'une intervention réalisée avant la description de la procédure de « Schauthheim », soit d'un accès cervical impossible ou d'un vagin trop friable empêchant la réalisation d'une colpotomie première avec création d'une collerette vaginale. Dans tous les cas on notait l'absence d'utilisation d'un manipulateur utérin. Une décision de laparoconversion en per-opératoire a été nécessaire chez 6 patientes pour les raisons suivantes : impossibilité de disséquer l'uretère gauche avec doute sur plaie urétérale chez 2 patientes, dissection urétérale hémorragique chez 2 patientes, adhérences intrapéritonéales majeures chez une patiente et position de Trendelenburg non tolérée chez une patiente. Enfin, 5 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur par trachélectomie élargie.

Le détail du traitement chirurgical délivré aux patientes est précisé dans le Tableau 4 ci-dessous.

Type de traitement chirurgical		
Wertheim	39	16.3%
Schauthem	184	77.0%
Schauthem avec Davidoff	5	2.1%
Schauthem avec laparoconversion	6	2.5%
Trachélectomie élargie	5	2.1%
Voie d'abord		
Coelioscopie robot-assistée	57	23.8%
Coelioscopie classique	177	74.1%
Voie vaginale	5	2.1%
Nerve sparing (MD=24)		
Non / non spécifié	61	28.4%
Oui	154	71.6%
Durée opératoire en minutes (MD=33)		
Median - (Range)	240	(105 ; 420)
Mean - SD	246.7	66.7
Traitement des ovaires		
Conservation	38	15.9%
Ablation	201	84.1%
Échec de la chirurgie		
Non	233	97.5%
Oui	6	2.5%
Durée d'hospitalisation en jours (MD=17)		
Median - (Range)	4.0	(1.0 ; 16.0)
Mean - SD	4.6	2.2
Réponse histologique complète		
Non	102	42.7%
Oui	137	57.3%
Atteinte du para-cervix		
Non	230	96.2%
Oui	9	3.8%
Présence d'embolie après chirurgie		
Non	209	87.4%
Oui	30	12.6%
Atteinte vaginale		
Non	232	97.1%
Oui	7	2.9%
Radiothérapie post-opératoire		
Non	215	90.0%
Oui	24	10.0%
Curiethérapie post-opératoire		
Non	227	95.0%
Oui	12	5.0%

Tableau 4. Description du traitement chirurgical des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire (N=239)

Pour rappel, le suivi classique des patientes étant de 5 ans, l'ensemble des estimations des critères d'efficacité a été tronqué à 5 ans afin d'éviter des biais d'estimation. Cela signifie que les décès et les récurrences survenant plus de 5 ans après la lymphadénectomie pelvienne n'ont pas été pris en compte pour cette analyse et toutes les patientes ayant un suivi supérieur à 5 ans ont été censurées à cette date. Cependant, afin de ne pas méconnaître des données qui pourraient s'avérer importantes quant à l'analyse des récurrences de CC de stade précoce, l'ensemble des récurrences et décès après 5 ans a été rapporté et décrit par la suite dans notre étude.

Concernant l'analyse statistique, un total de 17 décès a été rapporté dans les 5 ans, 16 décès de la maladie et 1 décès de cause non liée à la maladie (suicide). Le taux d'OS était de 95.1% (IC95% 91.4-97.3%) à 3 ans, et de 92% (IC95% 87.4-95%) à 5 ans.

Un total de 29 récurrences ou décès a été rapporté dans les 5 ans. Ils correspondent à 1 décès sans récurrence antérieure (suicide) et 28 récurrences : 3 récurrences locales seules, 5 récurrences régionales seules, 10 récurrences métastatiques seules et 9 récurrences combinées (2 récurrences locales, régionales et métastatiques ; 2 récurrences locales et régionales ; 2 récurrences locales et métastatiques ; 4 récurrences régionales et métastatiques).

Le taux de RFS était de 90.8% (IC95% 86.3-93.9%) à 3 ans, et de 86.9% (IC95% 81.6-90.7%) à 5 ans.

L'ensemble de ces données de survie sont retranscrites dans le Tableau 5 ci-dessous.

Survie globale	
Nombre de décès	17
<i>Décès de la maladie</i>	16
<i>Autre cause de décès (suicide)</i>	1
Taux de survie en % (IC95%)	
À 12 mois	99.6% (97.0-99.9%)
A 24 mois	97.0% (93.7-98.5%)
A 36 mois	95.1% (91.4-97.3%)
A 60 mois	92.0% (87.4-95.0%)
Survie sans récurrence	
Nombre d'événements	29
<i>Récurrence locale seule</i>	3
<i>Récurrence régionale seule</i>	5
<i>Récurrence métastatique seule</i>	10
<i>Récurrence locale, régionale et métastatique</i>	2
<i>Récurrence locale et régionale</i>	2
<i>Récurrence locale et métastatique</i>	2
<i>Récurrence régionale et métastatique</i>	4
<i>Décès sans récurrence préalable (suicide)</i>	1
Taux de survie en % (IC95%)	
À 12 mois	97.0% (93.8-98.6%)
A 24 mois	92.2% (87.9-95.0%)
A 36 mois	90.8% (86.3-93.9%)
A 60 mois	86.9% (81.6-90.7%)

Tableau 5. Survie globale et sans récurrence des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire (N=239)

En plus des 28 récurrences survenues dans les 5 ans après la lymphadénectomie pelvienne, 5 récurrences au-delà de 5 ans ont été observées. On constatait une récurrence locale et régionale 121 mois après la lymphadénectomie pelvienne, et 4 récurrences métastatiques respectivement 93, 96, 105 et 115 mois après la lymphadénectomie pelvienne. Ces récurrences n'ont pas été prises en compte dans l'estimation de la RFS puisqu'elle a été tronquée à 5 ans.

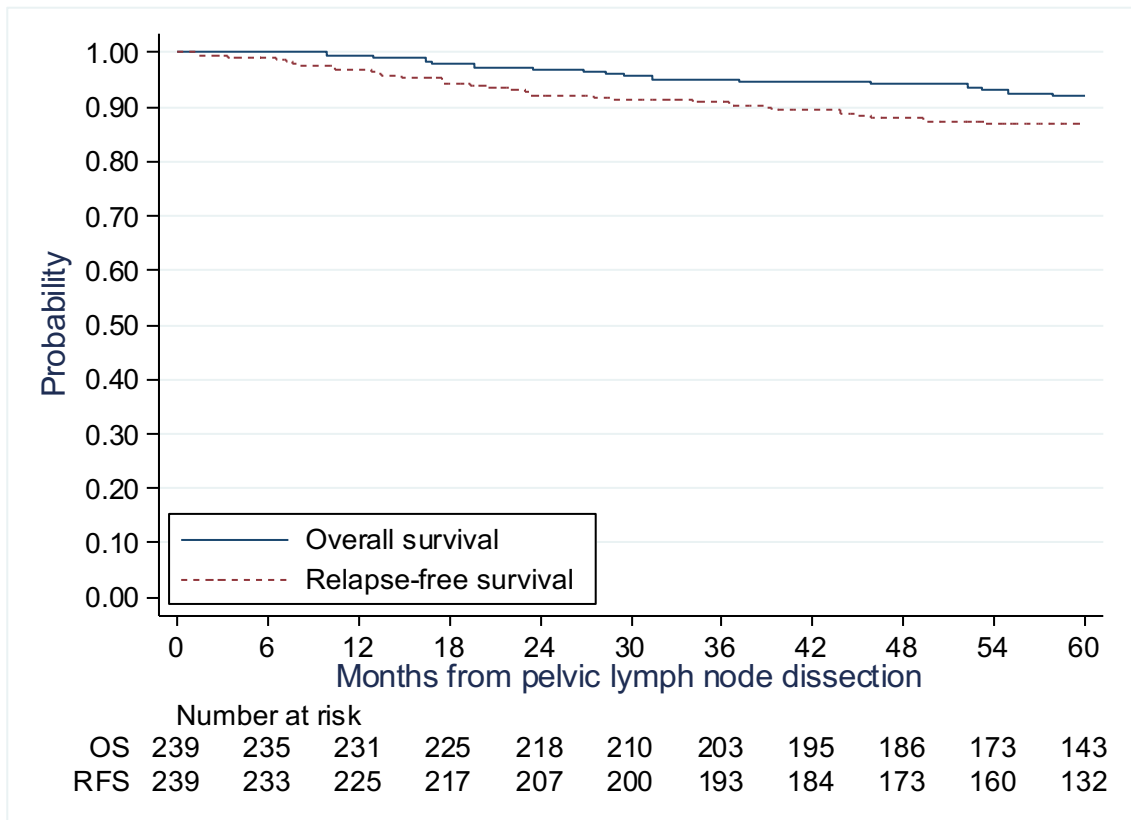


Figure 2. Courbes de survie globale et sans récurrence des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire

La Figure 2 ci-dessus représente les courbes d'OS et RFS à 5 ans des patientes présentant un CC de stade précoce traitées par MIS +/- curiethérapie préopératoire.

Si l'on s'attarde désormais sur les données de survie en fonction de la taille tumorale, on constate que le taux d'OS à 5 ans était de 95.4% (86.5-98.5%) pour les tumeurs ≤ 20 mm, 92.0% (83.9-96.1%) pour les tumeurs]20-30] mm et 87.2% (75.0-93.7%) pour les tumeurs >30 mm.

Le taux de RFS à 5 ans était quant à lui de 89.9% (79.9-95.1%) pour les tumeurs ≤ 20 mm, 89.4% (81.3-94.2%) pour les tumeurs]20-30] mm et 77.9% (64.2-86.9%) pour les tumeurs >30 mm.

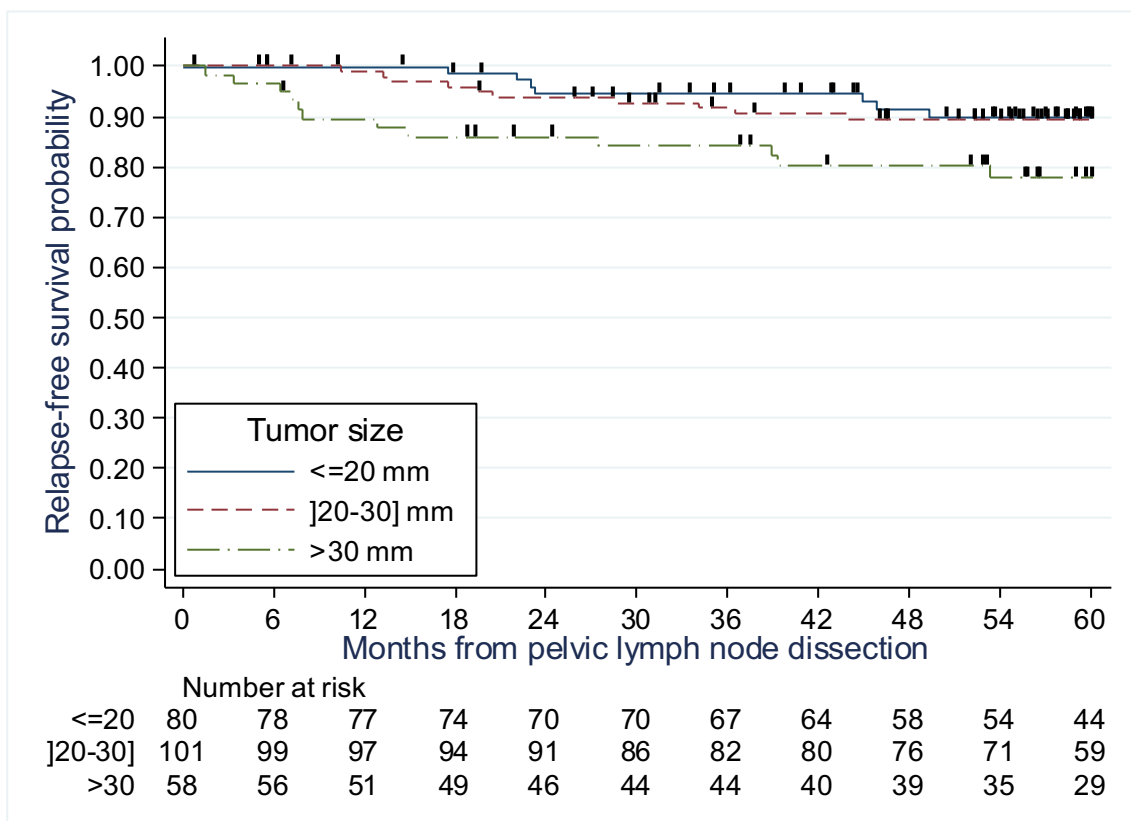
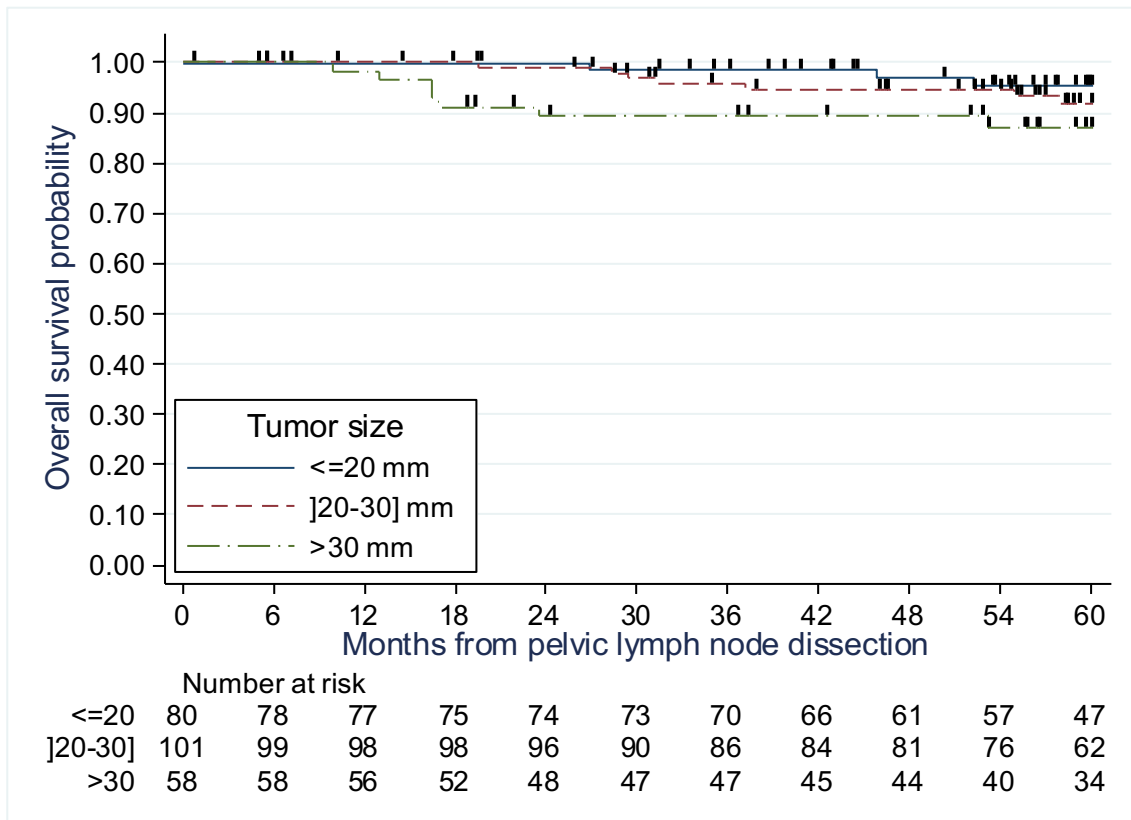


Figure 3. Courbes de survie globale et sans récurrence selon la taille tumorale des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire

L'analyse univariée montre que l'augmentation de l'âge de 10 ans est significativement associée à une augmentation du risque de progression ou de décès avec HR=1.37 (1.02-1.84) et p=0.04.

En comparaison avec les patients n'ayant pas de conisation, le risque de progression ou de décès est moins élevé pour les patientes ayant eu une conisation avec HR=0.20 (0.06-0.67) et p=0.009.

En comparaison avec les patients ayant un stade I, le risque de progression ou de décès est plus élevé pour les patientes ayant un stade II avec HR=2.87 (1.09-7.52) et p=0.009.

Considérée comme une variable quantitative, l'augmentation de la taille de la lésion de 10 mm est significativement associée à une augmentation du risque de progression ou de décès avec $HR_{/10mm}=1.65$ (1.08-2.52) et p=0.021.

Considérée comme variable qualitative découpée en 3 classes, nous observons une relation monotone croissante entre la taille tumorale et le HR, c'est-à-dire que la valeur du HR augmente en même temps que la catégorie de la taille tumorale augmente. En effet, HR=1 pour les lésions ≤ 20 mm, HR=1.13 (0.43-2.96) pour les lésions]20-30] mm, et HR=1.60 (1.03-6.62) pour les lésions >30 mm. Ce résultat est à la limite de la significativité avec p=0.06.

Considérée comme variable qualitative découpée en 2 classes, le risque de progression ou de décès est significativement plus élevé pour les patientes une taille tumorale >30 mm en comparaison aux tailles ≤ 30 mm avec HR=2.43 (1.16-5.09) et p=0.018.

En comparaison avec les patientes n'ayant pas de curiethérapie, le risque de progression ou de décès est associé à un HR=2.09 (0.95-4.59). Ce résultat est à la limite de la significativité avec p=0.066.

Les autres facteurs testés n'apparaissent pas significativement associés au risque de récurrence ou de décès en analyse univariée au seuil p=0.20.

Par ailleurs, nous n'observons pas de différence statistiquement significative selon les patientes ayant eu une curiethérapie ou non et selon la taille de la lésion ≤ 20 mm versus >20 mm, avec $p=0.13$.

Les facteurs listés ci-dessus ont été sélectionnés pour établir le modèle multivarié car ils sont significatifs au seuil $p<0.20$. Pour la taille de la lésion, il y a deux possibilités pour l'analyse multivariée : la considérer comme variable quantitative ou comme variable binaire (≤ 30 mm versus >30 mm). La seconde option a été sélectionnée pour l'analyse car, bien que moins puissante statistiquement, elle est cliniquement plus pertinente.

L'analyse multivariée retient deux facteurs significatifs au risque de progression ou de décès : l'antécédent de conisation avec $HR=0.21$ (0.06-0.70) et $p=0.01$, ainsi que la taille de la lésion avec $HR_{(>30mm)}=2.26$ (1.08-4.73) et $p=0.031$. Les autres facteurs sélectionnés dans le modèle multivarié initial, à savoir l'âge, le stade et la curiethérapie, n'apparaissent pas significatifs au seuil $p<0.05$ en multivarié et n'ont pas été retenus dans le modèle multivarié final.

L'ensemble des résultats de l'analyse univariée et multivariée a été retranscrit dans le Tableau 6 présenté ci-après.

Association entre les facteurs et la survie sans récurrence	Nb evt /N	Analyse univariée		Analyse multivariée		
		HR	IC95%	p-value	HR	IC95%
Âge à la prise en charge en années				0.04		NS ⁽²⁾
HR / 10 ans	-	1.37	1.02-1.84		NS	
IMC				0.28		-
HR / 1 kg/m ²	-	1.03	0.97-1.09		-	
Antécédent de conisation				0.009		0.01
Non	26/154	1			1	
Oui	3/85	0.20	0.06-0.67		0.21	0.06-0.70
Embole à la biopsie initiale ou pièce opératoire				0.99		-
Non	23/190	1			-	
Oui	6/49	1.00	0.41-2.46		-	
Type histologique				0.49		-
Épidermoïde	23/172	1			-	
Adénocarcinome	5/60	0.56	0.21-1.47		-	
Autre ⁽¹⁾	1/7	1.03	0.14-7.63		-	
Différenciation				0.29		-
Peu	10/78	1			-	
Moyen	10/63	1.33	0.55-3.18		-	
Bien	8/98	0.63	0.25-1.59		-	
Stade FIGO				0.03		NS ⁽²⁾
I	24/221	1			NS	
II	5/18	2.87	1.09-7.52		NS	
Taille de la lésion				0.021		_(3)
HR / 10 mm	-	1.65	1.08-2.52		-	
Taille de la lésion				0.06		-
≤ 20 mm	7/80	1			-	
]20-30] mm	10/101	1.13	0.43-2.96		-	
> 30 mm	12/58	1.60	1.03-6.62		-	
Taille de la lésion				0.018		0.031
≤ 30 mm	17/181	1			1	
> 30 mm	12/58	2.43	1.16-5.09		2.26	1.08-4.73
Curiethérapie				0.066		NS ⁽²⁾
Non	9/114	1			NS	
Oui	20/125	2.09	0.95-4.59		NS	
Taille de la lésion et curiethérapie				0.16 ⁽⁴⁾		
Lésion ≤ 20 mm sans curiethérapie	7/75	-			-	
Lésion ≤ 20 mm avec curiethérapie	0/5	-			-	
Lésion > 20 mm sans curiethérapie	2/39	-			-	
Lésion > 20 mm avec curiethérapie	20/120	-			-	

NE = Non estimé

(1) Les modalités « épidermoïde et adénocarcinome » (N=5) et « glass cell » (N=2) du type histologique ont été regroupées sous le terme « autre » car elles sont peu représentées

(2) NS=non significatif. Ajustés sur le modèle multivarié final, les facteurs suivants ne sont pas significatifs :

- Âge : HR=1.25 (0.92-1.70), p=0.16

- Stade : HR_(stade I)=1, HR_(stade II)=1.95 (0.73-5.24), p=0.19

- Curiothérapie : HR_(pas de curiothérapie)=1, HR_(curiothérapie)=1.37 (0.58-3.21), p=0.47

(3) Si la taille de la lésion avait été considérée comme une variable quantitative pour l'analyse multivariée, le résultat aurait été le suivant, dans un modèle multivarié incluant l'antécédent de conisation et la taille tumorale : HR_{10mm}=1.29 (1.01-2.52), p=0.046

(4) La p-value indiquée correspond au test du log-rank. Les HR et p-value issus du modèle de Cox ne peuvent pas être estimés car aucun événement n'est observé parmi les 5 patientes ayant une lésion ≤ 20 mm avec curiothérapie

Tableau 6. Association entre la RFS et les caractéristiques des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiothérapie préopératoire (N=239)

Les facteurs significatifs dans le modèle multivarié ont été graphiquement représentés sur les figures ci-après (Figures 4 et 5).

Le taux de RFS à 5 ans était de 82.0% (74.6-87.4%) pour les patientes sans conisation et de 96.1% (88.4-98.7%) pour les patientes avec conisation.

Le taux de RFS à 5 ans était de 89.7% (84.4-93.5%) pour les tailles tumorales ≤ 30 mm et de 77.9% (64.2-86.9%) pour les tailles tumorales >30 mm.

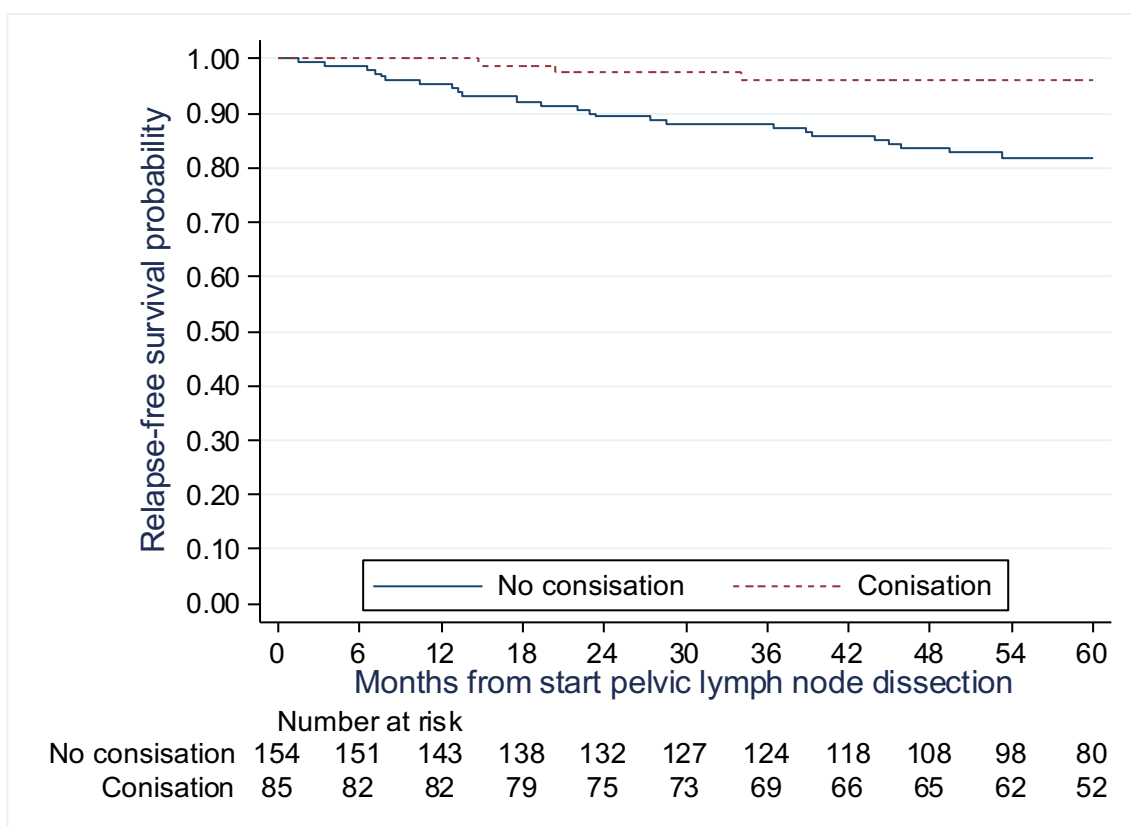


Figure 4. Courbe de survie sans récidence selon l'antécédent de conisation des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire

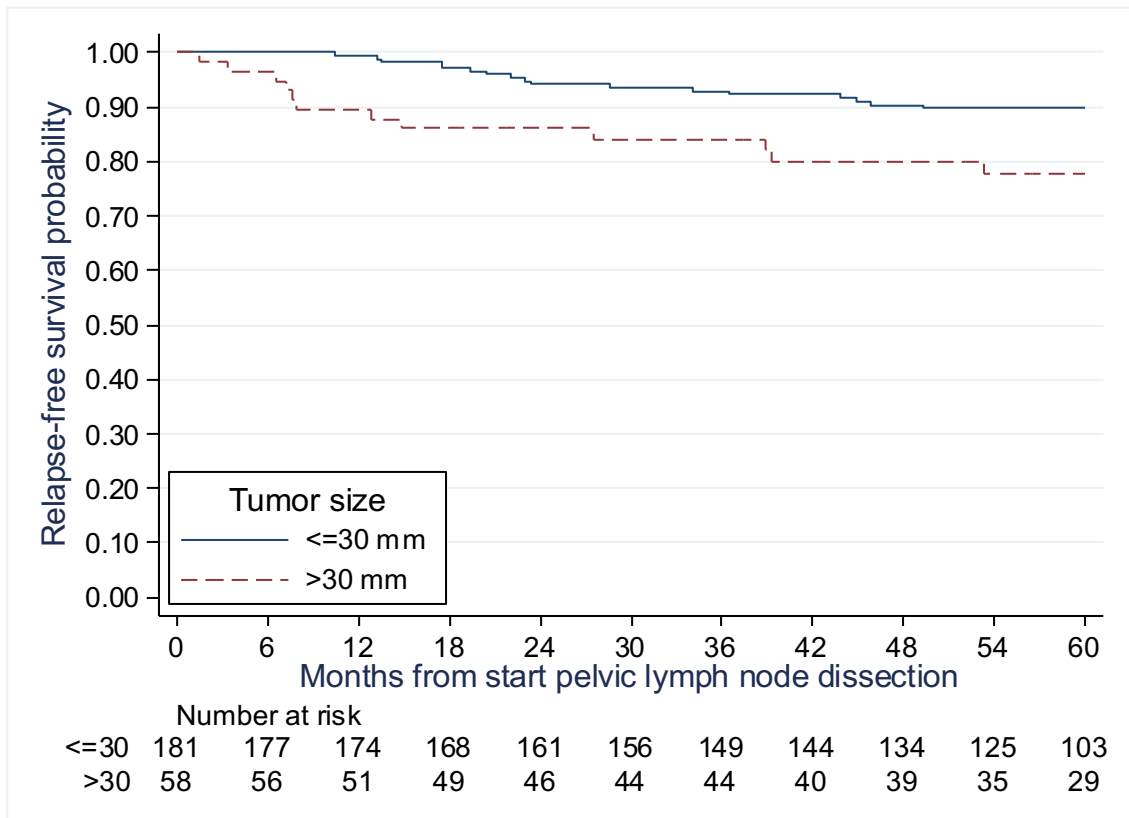


Figure 5. Courbe de survie sans récurrence selon la taille de la lésion des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire

Le Tableau 7 ci-dessous croise la taille tumorale et l'antécédent de conisation. Nous n'observons pas d'association statistiquement significative entre ces deux variables avec $p=0.08$ (test du Chi 2).

Taille tumorale	Antécédent de conisation		
	Non	Oui	Total
≤20	44 28.6%	36 42.4%	80 33.5%
]20-30]	68 44.2%	33 38.8%	101 42.3%
>30	42 27.3%	16 18.8%	58 24.3%
Total	154 100.0%	85 100.0%	239 100.0%

Tableau 7. Antécédent de conisation selon la taille tumorale des patientes avec cancer du col utérin de stade précoce traitées par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire

Indépendamment de la censure de l'ensemble des estimations des critères d'efficacité à 5 ans afin d'éviter des biais d'estimation sur le plan statistique, on constatait dans notre cohorte un total de 33 récurrences. 24 patientes sur les 33 ayant présenté une récurrence sont actuellement décédées, dont 22 des suites de leur maladie.

Sur les 80 patientes présentant une taille tumorale ≤ 20 mm, 6 patientes ont présenté une récurrence, soit un taux de récurrence estimé à 7.5%. Parmi elles, 3 sont décédées, dont 2 des suites de leur CC. Aucune de ces patientes ne présentait d'atteinte ganglionnaire à type de micrométastase (< 2 mm) sur la lymphadénectomie, et aucune n'avait bénéficié d'une curiethérapie préopératoire.

3 patientes ont présenté une récurrence locale isolée sur le fond vaginal d'un carcinome épidermoïde moyennement ou bien différencié, respectivement à 18, 23 et 50 mois de la fin de la prise en charge initiale, traitée pour l'une par RTCT et pour les 2 autres par chirurgie suivie d'une radiothérapie (RT). Les patientes traitées par chirurgie puis RT sont actuellement vivantes et en rémission, alors que la patiente traitée par RTCT est décédée des suites d'un cancer colique. A noter que pour ces 3 patientes, l'examen anatomopathologique définitif de la pièce opératoire montrait la présence d'une atteinte de la collerette vaginale de type VaIN3 pour laquelle aucun traitement complémentaire n'avait été proposé.

Une patiente a présenté à 22 mois une récurrence locorégionale centro-pelvienne sur un carcinome mixte adénoquameux bien différencié, avec un traitement chirurgical proposé non réalisable en raison d'un envahissement latéro-pelvien bilatéral important constaté en per-opératoire, et avec par la suite une évolution très rapidement défavorable sous chimiothérapie (CT) conduisant au décès de la patiente. Chez cette patiente, la présence d'embolus tumoraux sur la pièce opératoire avait conduit à la réalisation d'une RT et curiethérapie post-opératoire complémentaire.

Une récurrence locale vaginale sous-urétrale d'un carcinome épidermoïde bien différencié a été constaté chez une patiente à 23 mois, avec traitement premier par curiethérapie. Cependant, cette dernière a rapidement présenté une évolution métastatique sur le plan pulmonaire, avec traitement par CT ne permettant pas d'éviter le décès de la patiente des suites de son CC. A noter qu'une atteinte de la collerette vaginale de type VaIN3 avait également été mise en évidence sur la pièce opératoire de CHEL, avec traitement complémentaire par RT et curiethérapie post-opératoire.

Enfin, une patiente a présenté à 36 mois une récurrence d'emblée métastatique ganglionnaire para-aortique et iliaque primitive d'un adénocarcinome à cellules claires, avec traitement par CT puis RT. Cette patiente est actuellement vivante, en rémission.

Sur les 101 patientes présentant une taille tumorale comprise entre 20 et 30 mm, 13 patientes ont récidivé, soit un taux de récurrence estimé à 12.9%. Parmi elles, 9 sont décédées, toutes des suites de leur maladie.

3 patientes ont présenté à 11 mois une récurrence régionale ganglionnaire iliaque primitive droite ou lombo-sacrée d'un carcinome épidermoïde moyennement ou peu différencié. Chez une de ces patientes, on notait la présence d'une micrométastase (<2 mm) sur le ganglion sentinelle pour laquelle aucun traitement complémentaire n'a été proposé, en particulier absence de RT ou RTCT post-opératoire. De plus, les 3 patientes avaient bénéficié d'une curiethérapie préopératoire avec absence de résidu tumoral sur la pièce de CHEL, en particulier absence d'atteinte des paracervix ou de la collerette vaginale. Ces dernières ont toutes été traitées par RTCT dans le cadre de leur récurrence, avec malheureusement 2 patientes sur 3 décédées actuellement, incluant celle avec micrométastase (<2 mm) sur le ganglion sentinelle, la dernière étant en cours de rémission.

3 patientes ont présenté une récurrence locale (fond vaginal) ou régionale (masse para-rectale

gauche isolée et atteinte urétérale avec atteinte ganglionnaire iliaque primitive droite associée) avec évolution métastatique secondaire pulmonaire, à respectivement 15, 34 et 42 mois. Parmi elles, une présentait un adénocarcinome moyennement différencié, et les 2 autres des carcinomes épidermoïdes moyennement ou peu différenciés. Aucune de ces patientes ne présentait d'atteinte ganglionnaire initiale, et aucune ne présentait d'atteinte du paracervix ou de la collerette vaginale sur la pièce de CHEL en-dehors de la patiente ayant présenté une récurrence locale sur le fond vaginal (présence d'une atteinte du paracervix). Ces patientes ont toutes bénéficié d'une curiethérapie préopératoire, avec présence d'un résidu tumoral millimétrique sur la pièce de CHEL. Concernant le traitement de la récurrence, les patientes avec récurrence régionale puis métastatique ont bénéficié soit d'une prise en charge chirurgicale suivie d'une CT, soit d'une RT pelvienne suivie d'une CT. Dans les 2 cas, les patientes sont décédées des suites de leur maladie. La patiente ayant présenté une récurrence locale sur le fond vaginal puis secondairement métastatique a bénéficié d'un traitement par chirurgie vaginale associée à une RTCT pulmonaire. Elle est actuellement vivante, en rémission.

Enfin, 7 patientes ont présenté une récurrence d'emblée métastatique de carcinomes épidermoïdes ou d'adénocarcinomes bien à peu différenciés (3 pulmonaires exclusives, 3 polymétastatiques pulmonaires, osseuses et ganglionnaires sus-diaphragmatiques, et 1 sous forme de carcinose péritonéale isolée). Ces récurrences sont survenues à 7, 18, 26, 33, 96, 105, et 115 mois de la fin des traitements initiaux. Aucune de ces patientes ne présentait d'atteinte ganglionnaire initiale, d'atteinte du paracervix ou de la collerette vaginale sur la pièce de CHEL. Seul 3 des patientes n'ont pas reçu de curiethérapie préopératoire, ces dernières présentant des embolies tumorales sur la biopsie cervicale initiale, et ayant donc bénéficié d'un traitement complémentaire par RT et curiethérapie post-opératoire. Sur les 3 patientes avec une atteinte pulmonaire exclusive, 2 sont décédées des suites de leur maladie. La seule patiente vivante et en rémission a bénéficié d'un traitement chirurgical isolé sur métastase

pulmonaire unique, contrairement aux 2 autres patientes qui ont bénéficié d'une CT sur métastases pulmonaires bilatérales. Les 3 patientes polymétastatiques ont été traitées par CT et sont toutes décédées de leur CC. Enfin, la patiente avec une récurrence sous forme de carcinose péritonéale a été traitée par chirurgie puis CT puis RT stéréotaxique iliaque droite. Cette patiente est actuellement vivante, en rémission.

Sur les 58 patientes présentant une taille tumorale >30 mm, 14 ont présenté une récurrence, soit un taux de récurrence estimé à 24.1%. Parmi elles, 12 sont décédées, dont 11 de leur maladie. Toutes les patientes ont bénéficié d'une curiethérapie préopératoire. Aucune de ces patientes n'avait d'atteinte ganglionnaire initiale à type de micrométastase (<2 mm) sur la lymphadénectomie, et aucune des patientes ne présentait d'atteinte du paracervix, de la collerette vaginale ou d'embolie tumorale sur la pièce de CHEL, sauf une des patientes décrite ci-dessous.

1 patiente a présenté une récurrence régionale latéro-pelvienne gauche d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié, traitée par chirurgie puis CT. Cette patiente est actuellement vivante, en rémission. A noter qu'une atteinte du paracervix, de la collerette vaginale à type de VaIN3, ainsi que la présence d'embolies tumorales ont été constatées sur la pièce de CHEL chez cette patiente, pour lesquelles aucun traitement complémentaire n'avait pu être proposé en raison d'une récurrence très précoce, 2 mois à peine après la fin des traitements.

3 patientes ont présenté une récurrence locorégionale ganglionnaire iliaque primitive droite, avec atteinte digestive sigmoïdienne ou rectale associée chez 2 des patientes. Ces récurrences ont eu lieu à 4, 25 et 121 mois. Il s'agissait pour une patiente d'un adénocarcinome bien différencié, et pour les autres de carcinomes épidermoïdes moyennement différenciés. La patiente présentant un adénocarcinome a été traitée par chirurgie seule (pélvectomie

postérieure) et est toujours vivante, en rémission, et les 2 autres ont été traitées par chirurgie puis RTCT, mais sont malheureusement décédées des suites de leur CC.

4 patientes présentant un carcinome épidermoïde peu à bien différencié ont récidivé sur le plan régional (récidive ganglionnaire iliaque primitive droite) avec métastases pulmonaires ou péritonéales secondaires, à respectivement 3, 6, 12 et 39 mois. 2 patientes ont bénéficié d'une CT suivie d'une RT, alors que les 2 autres patientes ont été traitées par CT seule. L'ensemble de ces patientes est malheureusement décédé de leur maladie.

Enfin, 6 patientes ont présenté une récurrence d'emblée métastatique (2 pulmonaires isolées, 1 carcinome péritonéale isolée et 3 polymétastatiques pulmonaires et osseuses). Ces récurrences se sont produites à 4, 10, 36, 52 et 93 mois. Concernant le type histologique, 5 patientes étaient porteuses d'un carcinome épidermoïde peu à bien différencié, et une patiente d'un adénocarcinome bien différencié. Toutes ces patientes ont été traitées par CT seule. Elles sont malheureusement toutes décédées à ce jour, 5 des suites de leur CC, et une des suites d'une leucémie aiguë myéloïde chimio-induite.

L'ensemble des caractéristiques des récurrences est détaillé dans le tableau présenté en Annexe.

DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective, les taux d'OS et RFS des patientes atteintes d'un CC de stade précoce traité par MIS +/- curiethérapie étaient comparables à ceux retrouvés dans l'essai LACC. En effet, le taux de RFS à 3 et 5 ans dans l'essai LACC est respectivement de 91.2% et 86%, et les résultats de notre étude montre sur une population similaire un taux de RFS à 3 et 5 ans respectivement de 90.8% et 86.9%. Concernant l'OS, le taux à 3 ans dans l'essai LACC est de 93.8% contre 95.1% dans notre étude. Les taux d'OS et RFS pour les patientes traitées par chirurgie abdominale ouverte dans l'essai LACC, à savoir des taux de RFS à 3 et 5 ans de 97.1% et 96.5% et un taux d'OS à 3 ans de 99%, semblent ainsi plus élevés que ceux décrits pour les patientes de notre étude présentant un CC de stade précoce et traitées par MIS [8, 10].

Toutefois, si l'on s'attarde sur les taux d'OS et de RFS en fonction de la taille tumorale, on constate une différence significative entre les patientes avec une taille tumorale ≤ 30 mm et celles avec une taille > 30 mm. Ainsi, le taux d'OS à 5 ans varie de 92% à 95.4% pour une taille tumorale ≤ 30 mm, alors qu'il est de 87.2% pour une taille tumorale > 30 mm.

Concernant la RFS, on ne constatait pas de différence statistiquement significative entre les patientes avec taille ≤ 20 mm et celles avec une taille comprise entre 20 et 30 mm (HR 1.13 IC95% 0.43-2.96). Cependant, une différence statistiquement significative était visible pour un seuil tumoral de 30 mm, avec un taux de RFS d'environ 90% pour une taille tumorale ≤ 30 mm contre 77.9% pour une taille > 30 mm (HR 2.26 IC95% 1.08-4.73 et $p=0.031$).

Ces résultats intéressants sont similaires à ceux déjà retrouvés dans plusieurs autres études. Dans l'essai LACC et l'étude de Melamed et al. tout d'abord, il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les 2 voies d'abord (chirurgie abdominale ouverte vs MIS) en terme de survie dans leur analyse en sous-groupe pour une taille tumorale ≤ 20 mm [8, 9]. De même, une étude rétrospective réalisée en Corée en Sud en 2019 ne

montrait aucune différence statistiquement significative sur la survie entre les groupes MIS et chirurgie ouverte dans leur analyse en sous-groupe pour une taille tumorale ≤ 20 mm [34]. Ces données de la littérature ainsi que les résultats de notre étude sont donc rassurants et encourageants quant à l'approche par MIS dans le traitement des CC de stade précoce pour une taille tumorale ≤ 20 mm.

Concernant la différence de survie statistiquement significative pour un seuil tumoral de 30 mm, une autre étude rétrospective sud-coréenne publiée en 2021 retrouve des résultats identiques. En effet, Paek et Lim ont montré dans leur cohorte que la taille tumorale >30 mm était un facteur pronostique lié à la récurrence, et ce de manière statistiquement significative, avec $p=0.003$ en analyse multivariée [35]. De même, une étude rétrospective réalisée précédemment au COL sur 80 patientes et étudiant l'intérêt de la curiethérapie préopératoire associée à une CHEL dans le traitement des CC de stade précoce avait déjà retrouvé comme facteur pronostique de récurrence en analyse univariée ce seuil tumoral de 30 mm (HR 3.05 IC95% 1.23-7.51 avec $p=0.016$) [36]. Enfin, l'essai rétrospectif mené à l'Institut Gustave Roussy à Paris par Escande et al. a montré qu'une taille tumorale ≥ 30 mm était associée à une diminution du taux d'OS et de RFS à 5 ans, avec respectivement $p=0.026$ et $p=0.003$ [37].

Au vu de ces résultats, il semble primordial aujourd'hui de reconsidérer la place de la chirurgie, et ce quelle que soit l'approche envisagée (chirurgie abdominale ouverte vs MIS), dans la prise en charge des CC de stade précoce avec taille tumorale comprise entre 30 et 40 mm. Ainsi, le seuil tumoral de 40 mm qui définit la limite entre traitement chirurgical vs traitement par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie vaginale de clôture devrait probablement être abaissé à 30 mm.

Parmi l'ensemble des facteurs susceptibles d'influencer la RFS étudié dans cette étude et déjà décrit dans la littérature, à savoir l'âge de la patiente lors de la prise en charge initiale, l'IMC,

l'antécédent de conisation, la présence d'embolie sur la biopsie initiale et/ou la pièce opératoire, le type histologique, le grade de différenciation, le stade FIGO, la curiethérapie préopératoire ainsi que la taille tumorale, seuls 2 facteurs sont ressortis comme étant des facteurs pronostiques de récurrence sur le modèle multivarié, et ce de manière statistiquement significative [29]. Ainsi, en-dehors de la taille tumorale >30 mm retrouvée comme facteur de risque de récurrence, l'antécédent de conisation ressort comme facteur protecteur des récurrences de CC dans notre étude, avec HR 0.21 (IC95% 0.06-0.70 et p=0.01). Une des hypothèses pouvant expliquer un tel résultat serait une évaluation de la taille tumorale plus précise après conisation. Par ailleurs, on pourrait aisément se dire que les patientes avec une tumeur de petite taille ont tendance à bénéficier plus facilement d'une conisation préopératoire afin d'établir un diagnostic précis, comparées aux patientes avec une tumeur de taille plus importante chez qui des biopsies cervicales seraient privilégiées, et notamment pour une taille tumorale >30 mm. C'est la raison pour laquelle la variable antécédent de conisation a été ajustée sur la taille tumorale dans notre étude, et ce afin d'éliminer ce potentiel facteur de confusion. Ainsi, il n'a été trouvé aucune association statistiquement significative entre ces 2 variables avec p=0.08.

Ces résultats sont concordants avec plusieurs autres études présentes dans la littérature. En 2020, Casarin et al. ont étudié dans un essai rétrospectif multicentrique les potentiels facteurs de récurrences des CC de stade précoce traités par MIS, et retrouvaient déjà l'antécédent de conisation comme facteur protecteur, avec p<0.001 [30]. Plus récemment, une étude rétrospective monocentrique norvégienne a montré que pour les patientes atteintes de tumeurs de stade IB1 ≤20 mm et ayant subi une conisation, il n'existait aucune différence significative en terme d'OS et RFS entre les patientes traitées par MIS et celles traitées par chirurgie abdominale ouverte [38]. Enfin, dans l'essai LACC, il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative en terme de survie dans leur analyse en sous-groupe pour les

patientes avec conisation préopératoire [9].

L'ensemble de ces données nous amène donc à penser qu'une conisation préopératoire réduirait probablement le risque de récurrence, et donc potentiellement le risque de décès, chez les patientes atteintes de CC de stade précoce et traitées par MIS, possiblement grâce à une évaluation plus précise de la taille tumorale.

Dans notre étude, 6 récurrences sont survenues pour une taille tumorale initiale ≤ 20 mm, dont 5 sur le plan local ou locorégional. Sur ces 5 récurrences, 4 avaient une atteinte de la collerette vaginale sur la pièce de CHEL à type de VaIN3, pour laquelle aucun traitement complémentaire n'avait été proposé chez 3 patientes. De plus, aucune de ces patientes n'avait bénéficié d'une curiethérapie préopératoire, cette dernière n'étant pas recommandée dans la prise en charge des patientes avec taille tumorale ≤ 20 mm [25]. Au vu des données récentes de la littérature montrant une amélioration du contrôle local après curiethérapie, et au vu de l'absence de décès lié à la maladie chez les patientes après traitement de leur récurrence, on peut légitimement se poser la question d'une reprise chirurgicale systématique en cas d'atteinte de type VaIN3 sur la collerette vaginale, ou de discuter d'un potentiel traitement complémentaire par curiethérapie de la cicatrice vaginale dans ce contexte [37, 39].

Concernant les données de survie, on constate que 3 patientes sur 5 ayant présenté une récurrence locale et/ou régionale ne sont pas décédées des suites de leur maladie, ces 3 patientes ayant bénéficié d'un traitement à visée curative de leur récurrence, soit par chirurgie puis RT, soit par RTCT. Les 2 patientes décédées avaient quant à elles bénéficié soit d'une CT après échec de traitement chirurgical, soit d'une curiethérapie vaginale seule. Ces données sont en accord avec celles référencées dans la littérature, à savoir que dans le cadre de récurrence locale ou locorégionale, un traitement chirurgical avec exérèse en marge saine est efficace, et ce avec un taux de réussite d'autant plus important que la localisation est centro-pelvienne sans

extension importante ou fixation aux parois latéro-pelviennes [40]. D'autres études semblent également montrer qu'un traitement par RTCT serait une alternative possible et efficace dans le cadre du traitement des récurrences locales ou régionales de CC de stade précoce, ce qui corrobore les constatations réalisées dans notre essai [41, 42].

Les taux de récurrence pour les patientes avec taille tumorale >20 mm sont nettement plus importants dans notre étude que pour celles avec une taille ≤20 mm, avec respectivement 12.9% et 24.1% de récurrence contre 7.5%. De plus, on observait 2 décès des suites de CC sur 6 récurrences dans le groupe des tailles tumorales ≤20 mm, soit 33% de décès dus à la maladie, contre 20 décès des suites de CC pour 27 récurrences dans les groupes des tailles tumorales >20 mm, soit un taux de décès dus au CC de 74%. A noter qu'une part importante des patientes avec une taille tumorale initiale >20 mm a présenté une récurrence soit d'emblée, soit secondairement métastatique (20 patientes sur 27), majoritairement sur le plan pulmonaire, avec pour la plupart une issue défavorable avec décès des suites de leur maladie, et ce malgré une ou plusieurs lignes de CT.

Pour les patientes présentant une taille tumorale comprise entre 20 et 30 mm, une étude récente rétrospective multicentrique du groupe FRANCOGYN montre que la curiethérapie préopératoire serait associée à une meilleure RFS en réduisant les récurrences pelviennes, avec un profil de toxicité satisfaisant. Néanmoins, cette étude ne montre aucun bénéfice en terme d'OS [43]. Par ailleurs, un essai prospectif randomisé étudiant une prise en charge chirurgicale seule comparée à une prise en charge par curiethérapie préopératoire associée à la chirurgie est actuellement en cours, avec des résultats préliminaires ne retrouvant pas de différence significative entre les 2 groupes. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, un suivi plus long pouvant être nécessaire afin d'établir l'impact possible de la curiethérapie préopératoire sur l'OS et la RFS [44]. Les résultats de notre étude ainsi que les

données de la littérature nous encouragent donc à la plus grande prudence quant à la prise en charge des patientes avec CC de taille comprise entre 20 et 30 mm. Les recommandations européennes actuelles considèrent la curiethérapie préopératoire comme une option thérapeutique potentielle avant réalisation d'une CHEL pour une taille tumorale >20 mm, ce qui n'est pas le cas des recommandations américaines [13, 25]. Une des options thérapeutiques à une prise en charge par chirurgie abdominale ouverte chez ces patientes pourrait ainsi associer curiethérapie préopératoire et MIS, mais des études complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir conclure sur ce sujet.

De toutes les patientes présentant une récurrence avec taille tumorale >20 mm, seule une patiente présentait une atteinte ganglionnaire à type de micrométastase (<2 mm) sur le ganglion sentinelle, et aucun traitement complémentaire de type RT ou RTCT ne lui a été proposé. Dans notre étude, 8 autres patientes ont présenté une micrométastase ganglionnaire (<2 mm) sur les résultats histopathologiques de la lymphadénectomie pelvienne, et de manière similaire, aucune n'avait reçu de traitement complémentaire. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, et notamment avec l'essai prospectif multicentrique SENTICOL1 qui montre que la présence initiale de micrométastase (<2 mm) ou cellules tumorales isolées sur le ganglion sentinelle de patientes atteintes d'un CC de stade précoce n'a pas d'impact sur la RFS [45].

Sur les 27 patientes ayant récidivé avec taille >20 mm, une atteinte ganglionnaire de type iliaque primitive a été constatée chez 10 patientes, ainsi qu'une atteinte ganglionnaire lombosacrée chez une patiente. Ces résultats nous amènent à nous poser la question de l'efficacité de la technique chirurgicale de lymphadénectomie pelvienne utilisée en Europe. En effet, la technique chirurgicale faisant actuellement référence dans la littérature permet un évidement ganglionnaire iliaque externe remontant jusqu'à la bifurcation iliaque en respectant les repères anatomiques suivants : nerf génito-fémoral et nerf obturateur, artère ombilicale médialement

et vaisseaux iliaques externes latéralement [33]. On constate toutefois qu'environ un tiers des récurrences se produit sur des aires ganglionnaires non disséquées lors de la lymphadénectomie pelvienne. Ces résultats sont concordants avec certains essais de la littérature, qui montrent qu'environ 10% des ganglions sont laissés en place lors de lymphadénectomies qui se veulent exhaustives, et 10 à 15% des patientes jugées pN0 présentent par la suite une récurrence latéro-pelvienne, le plus souvent ganglionnaire, le(s) ganglion(s) métastatique(s) n'ayant pas été prélevé(s) ou identifié(s) lors de l'intervention [46, 47]. De plus, d'autres études montrent un bénéfice en terme de RFS en cas de lymphadénectomie pelvienne complète, à savoir un évidement ganglionnaire incluant la région obturatrice, iliaque externe, iliaque commune et pré-sacrée [48, 49]. Les dernières recommandations de l'ESGO vont également dans ce sens, et il semble donc primordial à l'heure actuelle de revoir notre technique chirurgicale de lymphadénectomie pelvienne afin de réduire le risque de récurrence régionale ganglionnaire chez les patientes atteintes de CC de stade précoce [25].

Enfin, si l'on s'attarde sur les patientes avec taille tumorale >30 mm, on constate qu'elles présentent dans notre étude un taux de RFS relativement bas, estimé à 77.9%, avec une différence de survie statistiquement significative pour un seuil tumoral de 30 mm. Ces résultats nous amènent donc à remettre sérieusement en question nos pratiques et nos prises en charge chez ces patientes. Zou et al. ont publié en 2019 une revue systématique avec méta-analyse de la littérature montrant que la CT néoadjuvante associée à une chirurgie par CHEL n'apportait aucun avantage en terme de survie pour les patientes atteintes de CC de stade IB2-IIB par rapport à la RTCT [50]. Plus récemment, l'essai prospectif multicentrique mondial EMBRACE-I a montré que pour les patientes atteintes de CC de stade IB-IVA, la RTCT associée à une curiethérapie vaginale de clôture permettait d'assurer un contrôle local à 5 ans de 92% (IC95% 90-93), le contrôle local étant défini comme l'absence de récurrence au niveau du col et/ou corps de l'utérus, des paramètres et du vagin, ainsi qu'un contrôle pelvien et

ganglionnaire à 5 ans de 87% (IC95% 85-89) [51]. L'ensemble de ces résultats nous conforte donc dans l'idée qu'un traitement par RTCT associée à une curiethérapie vaginale semble être le traitement à privilégier chez les patientes atteintes d'un CC de taille >30 mm.

Notre étude comporte toutefois des limites, notamment dues à son caractère rétrospectif et monocentrique principalement, ce qui nous amène à être prudent quant à l'interprétation de nos résultats. Toutefois, la concordance de nos données avec celles de la littérature, et notamment avec celles des études prospectives multicentriques telles que l'essai LACC ou EMBRACE-I, nous oblige à prendre du recul et nous apporte plusieurs axes de réflexion quant à nos prises en charge des patientes atteintes de CC de stade précoce.

CONCLUSION

Les taux de survie globale et sans récurrence après prise en charge par chirurgie mini-invasive des cancers du col utérin de stade précoce dans notre étude sont comparables à ceux retrouvés dans l'essai LACC.

Au vu de nos résultats et des données de la littérature, les patientes ayant un cancer du col utérin de stade précoce avec taille tumorale ≤ 20 mm peuvent être traitées par chirurgie mini-invasive, sous réserve d'une colpotomie première systématique et de l'absence d'utilisation d'un manipulateur intra-utérin, comme décrit dans la procédure de Schauthheim.

Les patientes présentant quant à elles un cancer du col utérin de stade précoce avec taille tumorale > 30 mm ne doivent plus être traitées par chirurgie précédée d'une curiethérapie préopératoire étant donné le taux de récurrence important de 24.1%. Ces patientes doivent désormais bénéficier préférentiellement d'un traitement par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie vaginale de clôture.

Concernant la conisation diagnostique, elle augmente statistiquement la survie probablement par une meilleure évaluation de la taille tumorale.

En cas de collerette vaginale envahie sur la pièce opératoire, même par des lésions dysplasiques de type VaIN3, il semble judicieux de proposer une reprise chirurgicale et/ou une curiethérapie de la tranche vaginale afin de diminuer le taux de récurrence locale.

Pour ce qui est relatif à la lymphadénectomie pelvienne aidée par la technique du ganglion sentinelle, tout au moins chez les patientes avec taille tumorale entre 20 et 30 mm, elle doit concerner les zones obturatrices, iliaques externes, iliaques primitives et pré-sacrées, et ce afin de ne pas méconnaître d'éventuelles métastases ganglionnaires plus haut situées (même en cas de statut ganglionnaire obturateur négatif) difficilement rattrapables par la suite.

Enfin, pour les patientes présentant un cancer du col utérin de stade précoce avec taille tumorale comprise entre 20 et 30 mm, elles peuvent être traitées soit par laparotomie, soit par

chirurgie mini-invasive précédée d'une curiethérapie préopératoire. Toutefois, dans ce dernier cas, il est primordial de bien informer ces patientes et d'établir une base de données, et ce afin de pouvoir réaliser par la suite une évaluation sur le plan national nécessaire pour la poursuite de ce traitement.

REFERENCES

- [1] Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. 372.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
- [3] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2019; 145: 129–135.
- [4] Mathevet P, Dargent D. Hystérectomie élargie par voie basse ou opération de Schauta-Stoeckel. *EMC - Tech Chir - Gynécologie* 2006; 1: 1–11.
- [5] Swailes AL, Gockley A, Phaëton R, et al. The Wertheim hysterectomy: Development, modifications, and impact in the present day. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 3–8.
- [6] Garabedian C, Merlot B, Bresson L, et al. Minimally invasive surgical management of early-stage cervical cancer: an analysis of the risk factors of surgical complications and of oncologic outcomes. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2015; 25: 714–721.
- [7] Zhao Y, Hang B, Xiong G-W, et al. Laparoscopic Radical Hysterectomy in Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2017; 27: 1132–1144.
- [8] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1895–1904.
- [9] Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1905–1914.
- [10] Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, et al. Survival After Minimally Invasive vs Open Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1019–1027.
- [11] Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 619.e1-619.e24.
- [12] Obermair A, Asher R, Pareja R, et al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 249.e1-249.e10.
- [13] Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 64–84.

- [14] Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our instruments and technique. *Surg Oncol* 2009; 18: 289–297.
- [15] Volz J, Köster S, Spacek Z, et al. The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. *Cancer* 1999; 86: 770–774.
- [16] Lin F, Pan L, Li L, et al. Effects of a simulated CO₂ pneumoperitoneum environment on the proliferation, apoptosis, and metastasis of cervical cancer cells in vitro. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2014; 20: 2497–2503.
- [17] Pomel C, Lecuru F, Leblanc E, et al. [Minimal invasive surgery for early stage cervical cancer. Recommendations from the GINECO surgeon's group]. *Bull Cancer (Paris)* 2019; 106: 939–940.
- [18] Leblanc E. Comment je fais... la préparation vaginale à une hystérectomie/colpectomie radicale laparoscopique ou procédé de « Schautheim ». *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2007; 35: 263–264.
- [19] Köhler C, Hertel H, Herrmann J, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff – a multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 845–850.
- [20] Martin-Hirsch P, Wood N, Whitham N, et al. Survival of women with early-stage cervical cancer in the UK treated with minimal access and open surgery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2019; 126: 956–959.
- [21] Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990* 2019; 116: 169–177.
- [22] Kanno K, Andou M, Yanai S, et al. Long-term oncological outcomes of minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: A retrospective, single-institutional study in the wake of the LACC trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 2425–2434.
- [23] Wang Y, Deng L, Xu H, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 928.
- [24] Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1269–1277.
- [25] Bizzarri N, Razumova Z, Selcuk I, et al. Report from the 21st meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2019). *Int J Gynecol Cancer*; 30. Epub ahead of print 1 April 2020. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001226.
- [26] Courcier H, Azaïs H, Belghiti J, et al. Minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer: Rediscovering the Schautheim robot-assisted procedure. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50: 101980.

- [27] Querleu D, Hudry D, Narducci F, et al. Radical Hysterectomy After the LACC Trial: Back to Radical Vaginal Surgery. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23: 227–239.
- [28] Matsuo K, Shimada M, Yamaguchi S, et al. Association of Radical Hysterectomy Surgical Volume and Survival for Early-Stage Cervical Cancer. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 1086–1098.
- [29] Casarin J, Buda A, Bogani G, et al. Predictors of recurrence following laparoscopic radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: A multi-institutional study. *Gynecol Oncol* 2020; 159: 164–170.
- [30] Casarin J, Bogani G, Papadia A, et al. Preoperative Conization and Risk of Recurrence in Patients Undergoing Laparoscopic Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer: A Multicenter Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2021; 28: 117–123.
- [31] Gennari P, Gerken M, Mészáros J, et al. Minimal-invasive or open approach for surgery of early cervical cancer: the treatment center matters. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304: 503–510.
- [32] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 297–303.
- [33] Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 579–581.
- [34] Kim SI, Cho JH, Seol A, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1-IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 153: 3–12.
- [35] Paek J, Lim PC. The early surgical period in robotic radical hysterectomy is related to the recurrence after surgery in stage IB cervical cancer. *Int J Med Sci* 2021; 18: 2697–2704.
- [36] Bataille B, Escande A, Le Tinier F, et al. Outcomes of pre-operative brachytherapy followed by hysterectomy for early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2020; 30: 181–186.
- [37] Escande A, Gouy S, Mazon R, et al. Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: Clinical results and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2017; 144: 541–546.
- [38] Sert BM, Kristensen GB, Kleppe A, et al. Long-term oncological outcomes and recurrence patterns in early-stage cervical cancer treated with minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy: The Norwegian Radium Hospital experience. *Gynecol Oncol* 2021; 162: 284–291.
- [39] Varela Cagetti L, Gonzague-Casabianca L, Zemmour C, et al. The impact of modern preoperative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2021; 161: 166–172.

- [40] Houvenaeghel G, Lambaudie E. Prise en charge des récidives locales et locorégionales du cancer du col utérin. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessgy00-54728*, <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/884202#N103F7> (2014).
- [41] Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, et al. Management of recurrent cervical cancer: a review of the literature. *Surg Oncol* 2012; 21: e59-66.
- [42] Kim HJ, Chang JS, Koom WS, et al. Radiotherapy is a safe and effective salvage treatment for recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 151: 208–214.
- [43] Aissaoui O. *Impact de la curiethérapie sur la survie des patientes présentant un cancer du col utérin de stade précoce*. Université de Lille, <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-32797> (2021).
- [44] Vizkeleti J, Pete I, Vereczkey I, et al. [Complete pathologic remission after preoperative high-dose brachytherapy in patients with operable cervical cancer: preliminary results of a prospective randomized study]. *Magy Onkol* 2012; 56: 171–177.
- [45] Guani B, Dorez M, Magaud L, et al. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2019; 29: 447–452.
- [46] Klerkx WM, Heintz APM, Mali WPT, et al. Lymph node detection by MRI before and after a systematic pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 315–318.
- [47] Lecuru F, Bats A-S, Bensaid C, et al. Technique et résultats du prélèvement du ganglion sentinelle dans les cancers du col et du corps de l'utérus. *EMC - Tech Chir - Gynécologie* 2012; 7: 1–10.
- [48] Kenter GG, Hellebrekers BWJ, Zwinderman KH, et al. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 72–76.
- [49] Verleye L, Vergote I, Reed N, et al. Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer—Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Ann Oncol* 2009; 20: 1631–1638.
- [50] Zou W, Han Y, Zhang Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2019; 14: e0225264.
- [51] Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 538–547.

ANNEXE

Caractéristiques des patientes présentant une récurrence d'un cancer du col utérin de stade précoce traité initialement par chirurgie +/- curiethérapie préopératoire (N=33)

Age	Taille tumorale (mm)	Stade FIGO	Histologie	Différenciation	Invasion paracervix et/ou vagin	Embole	Statut ganglion pelvien	Traitement adjuvant	Délai de récurrence (mois)
50	20	IB2	AC	Bien	Non	Non	Négatif	Non	35.9
55	20	IB2	ASC	Bien	Non	Oui	Négatif	Oui	22.6
74	19	IIA1	CE	Moyen	Oui	Oui	Négatif	Non	50.2
62	20	IIA1	CE	Bien	Oui	Non	Négatif	Oui	23.7
59	14	IIA1	CE	Moyen	Oui	Non	Négatif	Non	17.8
41	12	IIA1	CE	Bien	Oui	Non	Négatif	Non	23.3
57	28	IB2	CE	Bien	Non	Non	Négatif	Non	18
52	24	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	15
64	30	IB2	CE	Moyen	Non	Non	Positif	Non	11.5
67	30	IB2	AC	Bien	Non	Non	Négatif	Non	105
44	25	IB2	CE	Bien	Non	Oui	Négatif	Oui	115.9
63	30	IB2	CE	Moyen	Non	Non	Négatif	Non	34.6
38	21	IB2	AC	Peu	Non	Oui	Négatif	Oui	96.6
44	23	IB2	CE	Peu	Non	Oui	Négatif	Non	10.5
38	25	IB2	CE	Peu	Non	Oui	Négatif	Non	33
55	25	IB2	AC	Moyen	Oui	Non	Négatif	Non	42.1
46	24	IB2	AC	Peu	Non	Oui	Négatif	Non	7.7
63	30	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	26.8
53	28	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	10.3
64	39	IB2	AC	Bien	Non	Non	Négatif	Non	121.2
39	38	IB2	CE	Moyen	Non	Non	Négatif	Non	25.8
53	35	IB2	CE	Moyen	Non	Non	Négatif	Non	4.7
54	32	IB2	CE	Bien	Non	Non	Négatif	Non	93.6
52	33	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	4.2
48	39	IB2	CE	Moyen	Non	Non	Négatif	Non	10.7
48	39	IB2	AC	Bien	Non	Non	Négatif	Non	36.4
40	39	IIA1	CE	Moyen	Oui	Oui	Négatif	Non	2.5
62	37	IB2	CE	Moyen	Non	Non	Négatif	Non	6.2
38	34	IB2	CE	Bien	Non	Non	Négatif	Non	3.4
54	35	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	39.4
38	34	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	4.1
70	36	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	52
49	36	IB2	CE	Peu	Non	Non	Négatif	Non	12.4

AC = Adénocarcinome

CE = Carcinome épidermoïde

ASC = Carcinome adénoquameux

AUTEUR : Nom : SEROUART

Prénom : Benjamin

Date de soutenance : 16 Juin 2022

Titre de la thèse : Survie et récurrence des cancers du col utérin de stade précoce traités par chirurgie mini-invasive

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Chirurgie oncologique gynécologique

DES + spécialité : Gynécologie - Obstétrique

Mots-clés : Cancer du col utérin, Stade précoce, Colpohystérectomie élargie, Chirurgie mini-invasive, Données de survie, Récurrence

Résumé :

Contexte : L'approche chirurgicale des cancers du col utérin de stade précoce est actuellement débattue suite aux résultats de l'essai LACC montrant une meilleure survie chez les patientes opérées par laparotomie comparée à celles prises en charge par chirurgie mini-invasive. L'objectif de cette étude est d'évaluer la survie et de décrire les récurrences des patientes présentant un cancer du col utérin de stade précoce et traitées par chirurgie mini-invasive au Centre Oscar Lambret.

Matériels et Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée entre Janvier 1999 et Décembre 2018, incluant l'ensemble des patientes prises en charge par chirurgie mini-invasive au Centre Oscar Lambret pour un cancer du col utérin de stade précoce avec taille tumorale < 4 cm (stade FIGO IA1 avec embolus à IIA1). Le critère de jugement principal était les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans chez ces patientes.

Résultats : Au total, 239 patientes ont été incluses dans notre étude. Les caractéristiques des patientes étaient similaires à la population de l'essai LACC. Elles ont toutes bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne avant réalisation d'une colpohystérectomie élargie sans utilisation d'un manipulateur intra-utérin, et 125 patientes ont également bénéficié d'une curiethérapie préopératoire. Les taux de survie globale et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 92% (IC95% 87.4-95%) et 86.9% (IC95% 81.6-90.7%), similaires à ceux observés dans l'essai LACC. L'analyse multivariée a retenu 2 facteurs significatifs au risque de récurrence, à savoir l'antécédent de conisation avec HR = 0.21 (IC95% 0.06-0.70) et p=0.01, ainsi qu'une taille tumorale > 30 mm avec HR = 2.26 (IC95% 1.08-4.73) et p=0.031. Un total de 33 récurrences a été observé dans notre cohorte, dont 22 décès dus à la maladie. Les taux de récurrences étaient respectivement de 7,5% si taille tumorale ≤20 mm, 12,9% si taille entre 20 et 30 mm, et 24,1% si taille >30 mm. Les patientes avec taille tumorale ≤20 mm ont présenté majoritairement une récurrence locale, et plus d'un tiers des patientes avec taille tumorale >20 mm ont présenté une récurrence ganglionnaire iliaque primitive ou pré-sacrée.

Conclusion : La chirurgie mini-invasive peut-être envisagée pour une taille tumorale ≤20 mm sous réserve d'une conisation première suivie d'une chirurgie avec procédure de Schauthheim et lymphadénectomie pelvienne étendue en iliaque primitif et pré-sacrée. Une prise en charge par radiochimiothérapie concomitante et curiethérapie doit être privilégiée pour une taille tumorale >30 mm. Pour les tailles comprises entre 20 et 30 mm, des données complémentaires sont nécessaires pour définir des recommandations de prise en charge, et une évaluation nationale rétrospective serait une première étape.

Composition du Jury :

Président : Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs : Professeur Éric LAMBAUDIE, Professeur Malik BOUKERROU, Docteur Abel CORDOBA

Directeur de thèse : Docteur Fabrice NARDUCCI