

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

Par

Geoffroy Atrous
Né le 06/06/1984 à Angoulême

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2015

TITRE

Facteurs pronostiques et impact de la stadification ganglionnaire
dans le cancer du col utérin

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Gilles Body

Membres du jury : Monsieur le Professeur Henri Marret

Monsieur le Professeur Olivier Le Floch

Madame le Docteur Lobna Ouldamer

Résumé :

Introduction : L'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus (CCU) sont en constante baisse depuis 30 ans en France grâce au développement du dépistage par le frottis cervico-utérin. La connaissance pré-thérapeutique du statut ganglionnaire lombo-aortique par le TEP-scanner ou la stadification chirurgicale est nécessaire dans les CCU localement avancés. Alors que la radiochimiothérapie concomitante (RCT) est devenue incontournable, la place de la chirurgie de clôture est encore débattue.

Objectifs : Evaluer les facteurs pronostiques et étudier l'impact de la stadification ganglionnaire dans la population globale puis dans la population ayant bénéficié d'une RCT.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective au centre hospitalier universitaire de Tours du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2013.

Résultats : Au total, 161 patientes ont été incluses durant cette période. Dans la population globale, la réalisation d'une chirurgie utérine ($p < 0,0001$), le caractère in sano de la chirurgie ($p = 0,008$) et la survenue d'une récidive loco régionale ($p = 0,0005$) ou de métastases ($p < 0,0001$) influencent significativement la survie. Dans le groupe des patientes traitées par RCT, la présence d'embolies tumorales ($p = 0,04$), la survenue d'une récidive locorégionale ($p = 0,0015$) ou de métastases ($p = 0,00083$) diminuent la survie globale. La réalisation d'une stadification ganglionnaire ($p = 0,007$) augmente la survie globale. L'analyse multivariée des facteurs prédictifs de récidive locorégionale retrouve l'indice de masse corporelle ($OR = 0,68 [0,44-0,90] p = 0,02$) et la taille tumorale ($OR = 1,42 [1,07-2,16] p = 0,037$) comme facteurs indépendants. La survenue d'une récidive locorégionale est le seul facteur prédictif indépendant de métastases à distance ($OR = 68,1 [5,89-366,7] p = 0,006$).

Mots-clés : Cancer du col utérin, facteurs pronostiques, stadification ganglionnaire, lymphadénectomie lombo-aortique, embolies tumorales, récidive locorégionale.

Abstract :

Prognostic factors and the impact of lymph node staging in cervical cancer

Background: The incidence and mortality rate of the cervical cancer has been decreasing over the past 30 years because of the screening by PAP-smear. The pre-treatment knowledge of para-aortic node status determined by surgery or TEP-CT is necessary for locally advanced cervical cancer (LACC). While chemoradiation is predominant in LACC treatment, the benefits of surgery after chemoradiation are still debated.

Aim: The aim of this study is to determine the prognosis factors and to evaluate the impact of nodal staging in the overall population and in the population treated by chemoradiation.

Material and methodology: This is a retrospective study at Tours University Hospital, from January 1st, 2008 through December 31st, 2013.

Results: 161 patients were part of this study. In the overall population, uterin surgery ($p < 0,0001$), in sano surgery ($p = 0,008$), local recurrence ($p = 0,0005$) and metastasis ($p < 0,0001$) were associated with overall survival. In the chemoradiation group, lymphovascular space invasion ($p = 0,004$), local recurrence ($p = 0,0015$) and metastasis ($p = 0,00083$) decreased overall survival, while nodal staging ($p = 0,007$) increased survival. Multivariate analysis found body mass index ($OR = 0,68[0,44-0,90] p = 0,02$) and tumor size ($OR = 1,42[1,07-2,16] p = 0,037$) as independant predictive factors of local recurrence. Local recurrence is an independent predictive factor of metastasis ($OR = 68,1[5,89-366,7] p = 0,006$).

Keywords: Cervical cancer, prognosis factors, nodal staging, para-aortic lymphadenectomy, lymphovascular space invasion, local recurrence.

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G.
LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ
- J.P. MUH - J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J.
SANTINI - D. SAUVAGE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis	Pédiatrie

Mme MM.	HERAULT Olivier HERBRETEAU Denis HOMMET Caroline HUTEN Noël LABARTHE François LAFFON Marc	Hématologie ; transfusion Radiologie et Imagerie médicale Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement Chirurgie générale Pédiatrie Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert LAURE Boris LEBRANCHU Yvon LECOMTE Thierry LESCANNE Emmanuel	Chirurgie infantile Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Immunologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction	
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène		Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

M. VOURC'H Patrick

Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme ESNARD Annick

Biologie cellulaire

M. LEMOINE Maël

Philosophie

Mme MONJAUZE Cécile

Sciences du langage - Orthophonie

M. PATIENT Romuald

Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes HUAS Caroline
RENOUX-JACQUET Cécile

Médecine Générale
Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M. BOUAKAZ Ayache
930

Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM

Mmes BRUNEAU Nicole
930

Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM

CHALON Sylvie
930

Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM

MM. CHARBONNEAU Michel
COURTY Yves

Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100

GAUDRAY Patrick
GILOT Philippe

Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282

Mmes GOUILLEUX Fabrice
GOMOT Marie
930

Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM

GRANDIN Nathalie

Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292

HEUZE-VOURCH Nathalie

Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

MM. KORKMAZ Brice
1100

Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM

LAUMONNIER Frédéric
LE PAPE Alain
1100

Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM

Mme MARTINEAU Joëlle
930

Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM

MM. MAZURIER Frédéric
7292

Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS

MEUNIER Jean-Christophe
966

Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM

RAOUL William

Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292

Mme RIO Pascale

Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069

M. SI TAHAR Mustapha
1100

Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (CSCT)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (CSCT)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUN Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

« Ce que l'on te reproche, cultive-le, c'est toi »

Jean Cocteau

Remerciements

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Gilles BODY

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de m'avoir fait profiter de votre expérience et de votre culture.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Henri MARRET

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de l'attention que vous prêtez aux internes et de votre bienveillance.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Olivier LE FLOCH

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de me faire profiter de votre expérience de radiothérapeute.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Madame le Docteur Lobna OULDAMER

Tu me fais l'honneur de diriger cette thèse.

Je te suis très reconnaissant de ton enseignement au bloc opératoire.

Je te remercie de ton aide et de tes conseils tout au long de mon cursus.

Aux personnes aux côtés desquelles j'ai eu le plaisir de travailler,

Au docteur Iris Kellal, pour les heures passées à tes côtés au bloc opératoire et pour tes conseils amicaux.

Au docteur Annie Jacquet pour ta patience que j'ai mise à rude épreuve.

Au docteur Emmanuel Simon, pour ta bonne humeur quotidienne malgré nos divergences au sujet des régressions de Cox.

Et les autres, Christelle, Thomas, Carine et Stéphanie. Merci.

Aux chefs de clinique et assistants, Chloé pour ton aide inestimable au cours de ce dernier semestre, Caroline B. pour tes conseils cyniques et une certaine soirée à la Guinguette, Julie, Hélène, Marie, Caro, Caro et Noémie.

Aux échographistes du DAN, Philippe, Xavier, Georges et Christian.

A l'équipe lilloise, notamment Eric Leblanc de m'avoir ébloui par sa technique, Sylvia Giard de m'avoir ébloui par son savoir et Fabrice Narducci, plus efficace que pôle emploi.

A mes compagnons de galère Laura, Laetitia, Emilie, Henri et même Florence.

A mes co-internes, Carina, Hélène, Aurore, Lauranne, Nicolas, Rym, Joseph, Claire, Roxane, Léa, Marie, Pauline, Vanda, Claudia, Victoire, Romain, Julien, Margaux et les Lillois Charlène, Adrienne et Thomas.

A Monsieur le Professeur Gilles Houvenaeghel et le docteur Eric Lambaudie, merci de me faire confiance, je saurai m'en montrer digne.

Aux nombreux médecins qui ont pris le temps d'enseigner, particulièrement Etienne, Sandrine, Olivier, Arnaud Picard et Pascal Bourlier.

A toute l'équipe d'Olympe de Gouges, les sages-femmes (Marie-Claude, Emmanuelle, Christophe, Sylvain etc..), les A-S (Marielle, Joëlle...) et les secrétaires (Chanchan, Audrey, Laurence...).

Mille fois merci à l'équipe du DAN (Viviane, Catherine, Corinne, Laëtitia et Virginie). Je vais vous regretter.

A ceux qui me supportent depuis plus longtemps,

A ma mère, merci pour tout, depuis le premier jour.

A mon père, merci de ton soutien sans faille, sans toi je n'en serais pas là.

A mes frères, sœur & belles-soeurs, Julien, Julie & Emile, Thibaut, Christine & Matthias et Camille. J'attends les prochaines retrouvailles avec impatience.

A ma belle famille, merci de votre chaleureux accueil et de votre soutien.

A ma deuxième famille, Florent, Hugo, Mélanie, Pierre, Adèle, Florian, Pierre-Emmanuel, Pit, Marine, Matt-Matt, Adèle, Pierre, Pauline, François, Caro, Maxime, Marie-Victoire.

A Hélène.

Aux superbes rencontres permises par ces années Tourangelles, Edouard, Marie-Agnès, Coline, Matthieu, Perrine, Laure, Alexandre, Guillaume, Charlotte, Charles, Aurélien, Alizée, Tabchou, Juliette.

A Claire, t'avoir rencontré est la plus belle chose qui me soit arrivée.

Peuchère !!

Sommaire

Abréviations	17
1- Introduction	18
2- Généralités	19
1. Epidémiologie	19
2. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.....	22
3. Histologie	24
4. Stratégie diagnostique	24
5. Stratégie thérapeutique	25
3- Matériel et méthodes	29
4- Résultats	31
1. Analyse dans la population globale	31
a) Caractéristique de la population et bilan initial	31
b) Evaluation du statut ganglionnaire	34
c) Prise en charge chirurgicale	37
d) Prise en charge complémentaire.....	40
e) Récidive locale, atteinte métastatique et courbes de survie	41
2. Analyse dans la population ayant eu une radiochimiothérapie concomitante	44
a) Caractéristiques de la population et bilan initial	44
b) Evaluation du statut ganglionnaire	47
c) Prise en charge chirurgicale	49
d) Récidive locale, atteinte métastatique et courbes de survie	51
e) Recherche de facteurs prédictifs de survenue d'une récidive loco régionale dans le groupe RCT	56
f) Recherche de facteurs prédictifs de survenue de métastases à distance dans le groupe RCT	58

5- Discussion	60
1. Corrélation entre la taille clinique et la taille IRM lors du bilan initial	60
2. Stadification ganglionnaire et impact de la stadification sur la survie globale	61
3. Place de la chirurgie de clôture	63
4. Facteurs prédictifs de récurrence locorégionale ou de métastases ganglionnaires.....	64
6- Conclusion.....	67
7- Références.....	68
8- Annexes.....	75
1. Annexe 1 :.....	75
2. Annexe 2 :.....	76
3. Annexe 3 :.....	76
4. Annexe 4 :.....	76
5. Annexe 5 :.....	77

Abréviations

- CA-125 : Cancer antigen 125
- CCU : Cancer du col utérin
- CEI : Carcinome épidermoïde infiltrant
- CHE : Colpohystérectomie élargie
- ESMO : European society of medical oncology
- FIGO : Fédération internationale de gynécologie obstétrique
- FNCLCC : Fédération nationale des centre de lutte contre le cancer
- HPV : Papilloma virus humain
- IMC : Indice de masse corporelle
- IRM : Imagerie par résonnance magnétique
- LAO : Lombo-aortique
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PA : Personne-année
- RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- RCT : Radio-chimiothérapie
- SCC : Squamous cell carcinoma
- SFOG : Société française d'oncologie gynécologie
- TDM : Tomodensitométrie
- TEP-scanner : Tomodensitométrie à émission de positons-scanner
- WHO : World Health Organisation

1- Introduction

Le cancer du col de l'utérus (CCU) se situe, en France, au 11^{ème} rang des cancers féminins (1), il a été responsable de 1102 décès en 2012. L'apparition du dépistage par le frottis cervico utérin a eu pour conséquence une nette diminution de l'incidence et la mortalité liée à ce cancer depuis les années 1980. Il s'agit, dans la grande majorité des cas, d'une pathologie d'origine infectieuse (2) liée à l'infection par le papillomavirus humain (HPV) qui s'intègre dans un continuum lésionnel, d'évolution lente, entre les lésions dysplasiques accompagnant l'infection à HPV et les lésions infiltrantes. L'histologie est dominée par les tumeurs épithéliales, au premier plan desquelles le carcinome épidermoïde infiltrant (CEI) qui représente la grande majorité des CCU. La classification de référence est celle de la fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO) modifiée en 2009 ; elle a permis d'harmoniser la stadification de ce cancer en le classant en 4 stades (annexe 1). Outre le stade FIGO, certains paramètres rentrent en compte dans la décision thérapeutique tels que le statut ganglionnaire et la présence d'embolies tumorales. La détermination préthérapeutique du statut ganglionnaire lombo-aortique permet l'adaptation du traitement (étendue du champ de radiothérapie, chimiothérapie) et pourrait modifier la survie des patientes. Le traitement comporte plusieurs axes complémentaires, la curiethérapie, la radiochimiothérapie concomitante (RCT), la chimiothérapie et la chirurgie.

L'objectif de cette étude est de déterminer les facteurs pronostiques des patientes présentant un cancer du col utérin et d'évaluer l'impact de la stadification ganglionnaire dans la population globale et dans le sous-groupe de patientes ayant reçu un traitement par RCT.

2- Généralités

1. Epidémiologie

On comptait 3028 nouveaux cas de CCU en France en 2012. Son taux d'incidence n'a cessé de diminuer ces trente dernières années, passant de 15 à 6,7 cas pour 100 000 personne-année (PA) de 1980 à 2012. La mortalité du CCU a également diminué passant de 5,0 à 1,8 cas pour 100 000 PA de 1980 à 2012 (figure 1).

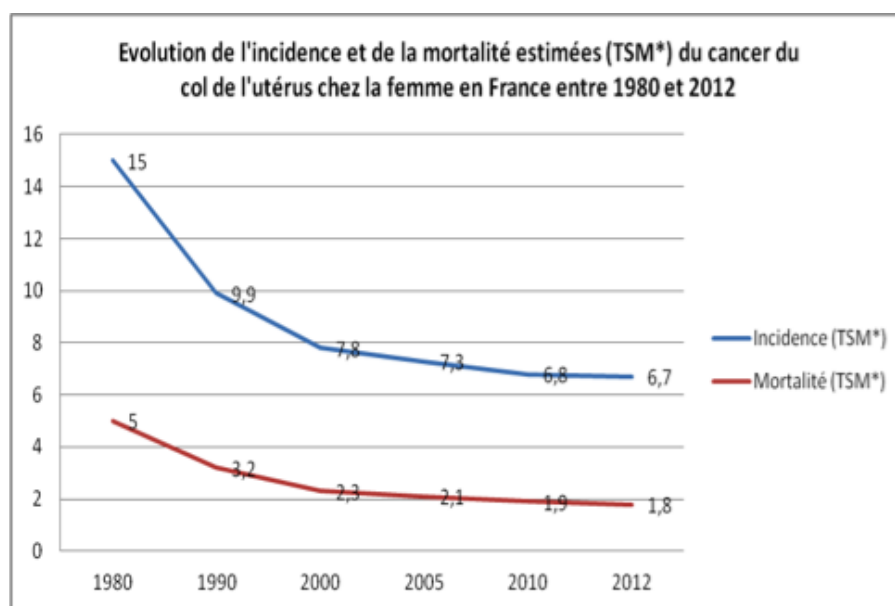


Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité estimées du cancer du col de l'utérus chez la femme entre 1980 et 2012. (INCA 2013)

Il existe une variabilité de l'incidence et de la mortalité au niveau mondial, avec des taux plus élevés en Afrique sub-saharienne, en Amérique du sud et en Asie du sud (figure 2 et 3). Quarante-cinq pourcents des nouveaux cas mondiaux surviennent dans les pays émergents où la mortalité est dix fois plus élevée qu'en Europe(3).

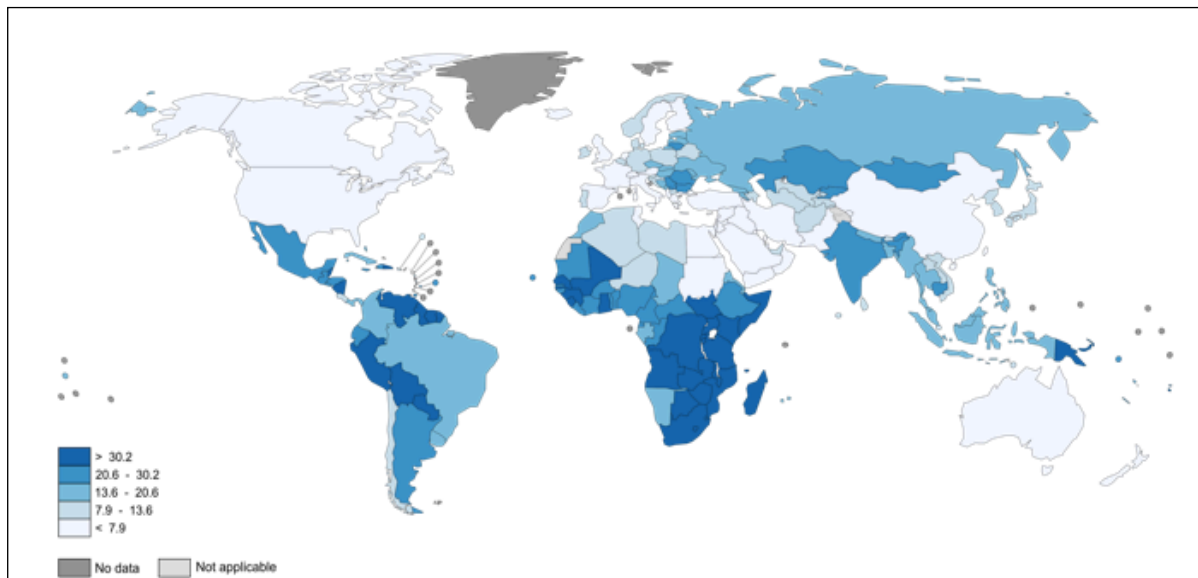


Figure 2 : Taux d'incidence du cancer du col utérin dans le monde en 2012

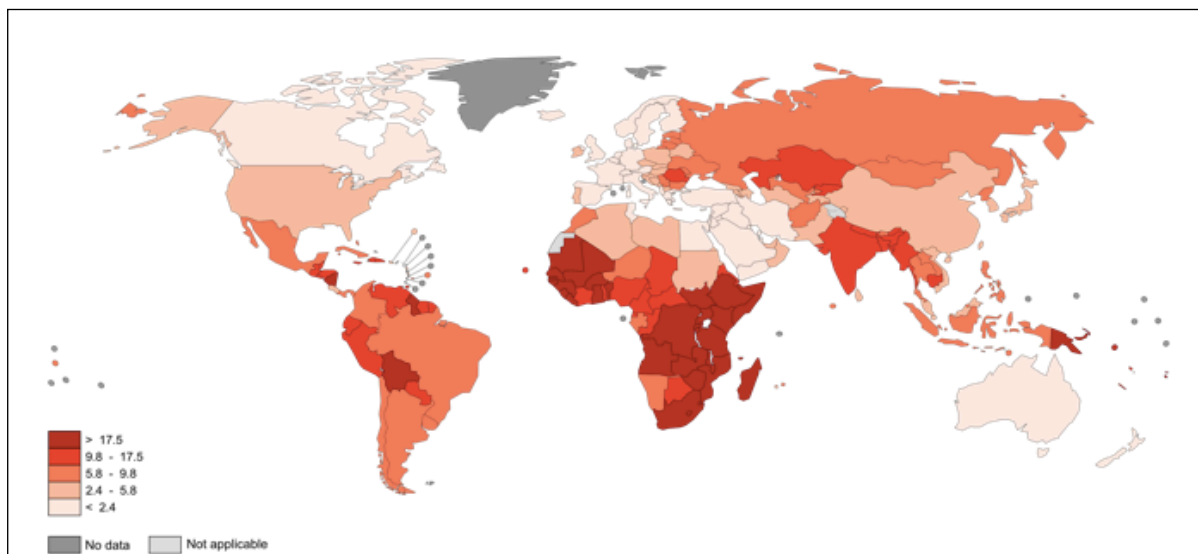


Figure 3 : Taux de mortalité du cancer du col utérin dans le monde en 2012

Ces disparités se retrouvent en France dans une moindre mesure. Ainsi la mortalité varie de 2,8 en région Nord-Pas-de-Calais à 1,5 pour 100000 PA en région Pays de la Loire(1).

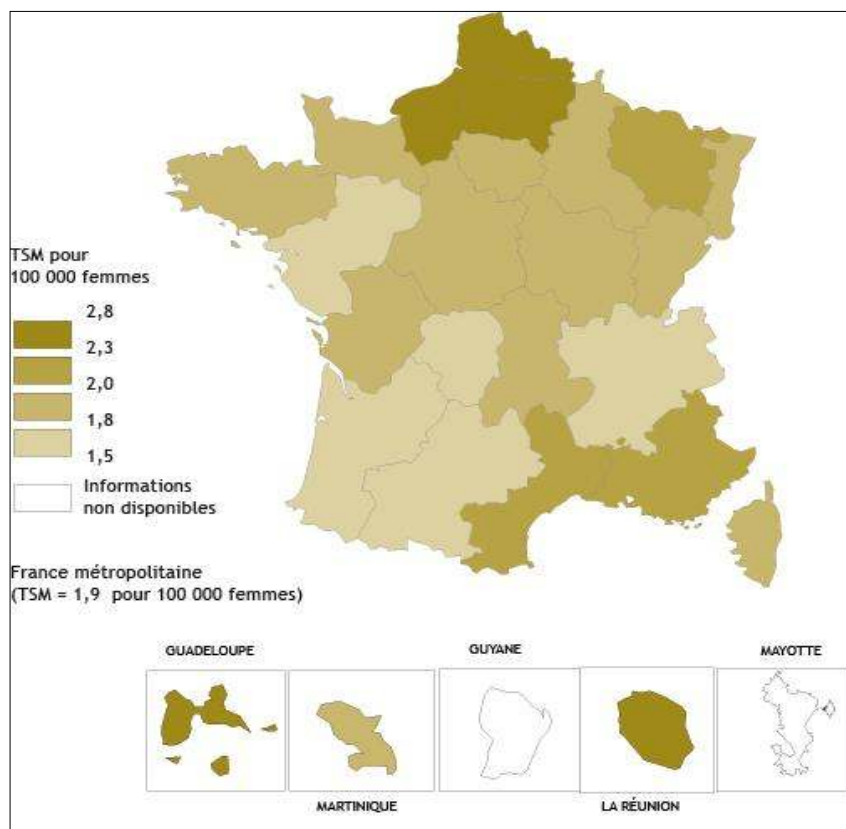


Figure 3 : Mortalité observée par cancer du col de l'utérus chez la femme dans les régions et départements français durant la période 2004-2008.

Le CCU est un cancer de la femme jeune mais assez tardivement symptomatique. L'âge médian au moment du diagnostic est de 51 ans (figure 4).

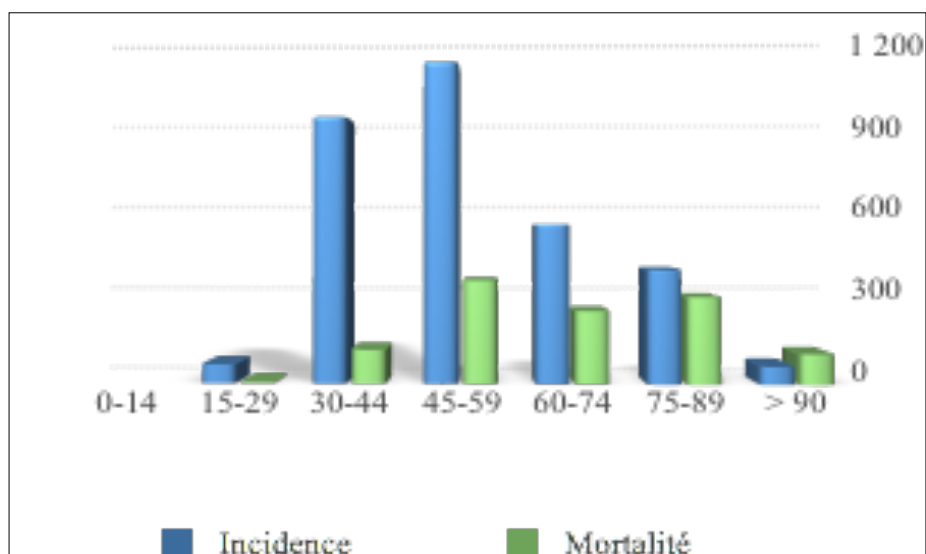


Figure 4 : Incidence et mortalité estimées du cancer du col de l'utérus selon l'âge en France métropolitaine en 2012 (invs).

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

Dans la majorité des cas, c'est une maladie transmise sexuellement qui survient au moins dix ans après l'infection par un HPV oncogène. L'infection chronique par l'HPV est responsable d'anomalies cytologiques appelées dysplasies qui peuvent régresser, rester quiescentes ou progresser vers un stade plus sévère ou un stade infiltrant (4,5). Le test HPV est positif dans 99% des cancers cervicaux(6). L'existence des co-facteurs de risque peut expliquer que certaines femmes infectées par un HPV oncogène ne développeront pas un CCU.

Les facteurs liés à l'HPV, notamment son type (les génotypes 16 et 18), la charge virale ou l'infection simultanée par plusieurs types oncogéniques différents.

Les facteurs liés à l'hôte et à son environnement, comme l'immunodéficience (innée ou acquise), une infection sexuellement transmissible concomitante (chlamydia, gonocoque, Herpes Simplex Virus), le tabagisme ou l'activité sexuelle précoce et la multiplicité des partenaires.

L'extension se fait localement au niveau cervico-utérin puis vers les organes de voisinage. Dès le stade invasif, il existe un risque de dissémination ganglionnaire. Celui-ci est proportionnel à la taille de la tumeur et au stade FIGO (7,8).

Stade FIGO	Ganglions pelviens (%)	Ganglions lombo-aortiques (%)
In Situ	0	0
Stade IA	<1	0
Stade IB1	4-8	<1
Stade IB2	15	5
Stade II	20	10-16
Stade III	45	30
Stade IV	60	60

Tableau 1 : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction du stade FIGO

La survie globale dépend d'un certain nombre de facteurs dont le stade FIGO, le type histologique, la présence d'embolies tumorales et l'atteinte ganglionnaire.

Stade FIGO	Survie à 5 ans (%)
Stade I	84-93
Stade II	73-75
Stade III	59-68
Stade IV	35

Tableau 2 : Survie à 5 ans selon le stade FIGO

3. Histologie

On peut classer les tumeurs cervicales malignes en trois catégories :

Les carcinomes épidermoïdes (CEI), tumeurs épithéliales représentant 80% des CCU. L'Organisation Mondiale de la Santé les classe en sous-type kératinisant ou non kératinisant. Ils sont liés à l'exposition à l'HPV, naissent de l'exocol et sont souvent associés à une élévation de l'antigène Squamous Cell Carcinoma (SCC).

Les adénocarcinomes, naissant des cellules glandulaires de l'endocol, sont également des tumeurs épithéliales. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs qui représentent 10 à 15% des CCU (9). L'OMS les classe principalement en sous-type mucineux, endométrioïde, à cellules claires et séreux. Une grande majorité d'entre eux est liée à l'HPV, notamment au sérotype HPV-18. Le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome peuvent co-exister, on parle alors de carcinome adénoquameux (6).

Les autres tumeurs cervicales, plus rares, au premier plan desquelles les sarcomes, carcinosarcomes, tumeurs neuro-endocrines, lymphomes et les tumeurs mélaniques. Ces tumeurs sont globalement de moins bon pronostic.

4. Stratégie diagnostique

La classification FIGO est une classification clinique(6), elle est fonction de la taille tumorale, de l'atteinte des paramètres ou du vagin, de l'extension au rectum ou à la vessie et la présence de métastases à distance.

Le bilan d'extension d'une néoplasie cervicale est fonction du stade supposé du CCU. Il débute par un examen clinique attentif (pouvant être réalisé sous anesthésie générale si nécessaire) permettant d'évaluer la taille tumorale et l'extension aux structures et organes de voisinage. Une biopsie du col est réalisée dans le même temps.

En cas de stade IA1 in sano sur la pièce de conisation et en l'absence d'embolies, le bilan ne doit pas être plus approfondi.

A partir du stade IA2, une imagerie par résonnance magnétique (IRM) abdomino-pelvienne est nécessaire pour évaluer l'extension locale.

Dès le stade IB1, avec l'augmentation du taux d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, il convient de faire un TEP-scanner à la recherche de métastases ganglionnaires. La négativité de celui-ci justifiera la réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique par voie retro-péritonéale afin de détecter des métastases passées inaperçues puisque inférieures à 5 mm, taille limite de la détectabilité par le TEP-scanner. Le dosage du SCC est une option pour la surveillance de la récurrence des carcinomes épidermoïdes, en cas de taux initialement élevé.

5. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dépend du stade FIGO, du statut ganglionnaire, de la présence d'emboles tumoraux, de l'état général de la patiente et d'un éventuel désir de grossesse.

Historiquement le traitement était dominé par la chirurgie ouverte avec l'intervention de Wertheim et consistait en une colpohystérectomie élargie avec curages pelviens. Maintenant la place de la chirurgie a évolué et est actuellement réservée aux stades précoces ou lors de la persistance de résidu tumoral après traitement néo-adjuvant et se fait dans la majorité des cas par laparoscopie (intervention de Shautheim décrite par Leblanc (10)). De nombreuses classifications ont été proposées pour la colpohystérectomie élargie, la plus couramment utilisée est celle décrite par Piver en 1974 mais elle est complexe et peu reproductible (annexe 3) (11). Plus récemment, Querleu et Morrow (12) ont proposé une classification plus anatomique et plus reproductible (annexe 2). Le statut ganglionnaire est un facteur pronostique majeur de cette maladie (13-15). Pour des stades précoces, le statut ganglionnaire pelvien doit être déterminé. Sa morbidité peut être réduite par la technique du ganglion sentinelle(16). Pour les stades avancés, la connaissance préthérapeutique du statut ganglionnaire lombo-aortique permet d'adapter le traitement (champs d'irradiation, chimiothérapie). La lymphadénectomie a une meilleure sensibilité que le TEP-scanner pour la détection des métastases ganglionnaires, au prix d'une morbidité devenue acceptable par le développement de l'abord rétro-péritonéal (17-19).

Dans les années 2000, la radiochimiothérapie concomitante a montré un bénéfice sur la survie globale et sans récurrence (20,21) au prix d'une augmentation de la toxicité aiguë. La radiothérapie a pour but de traiter la tumeur primitive, ainsi que ses extensions macroscopiques (vagin, paramètres, corps utérin) et microscopiques (lymphatique pelvienne et/ou lombo-aortique). Elle est sensibilisée par la chimiothérapie de type Cisplatine. Le volume à irradier est déterminé par l'examen clinique, le bilan d'extension et la stadification ganglionnaire. La curiethérapie, troisième possibilité de traitement, permet un meilleur contrôle local notamment avant la chirurgie.

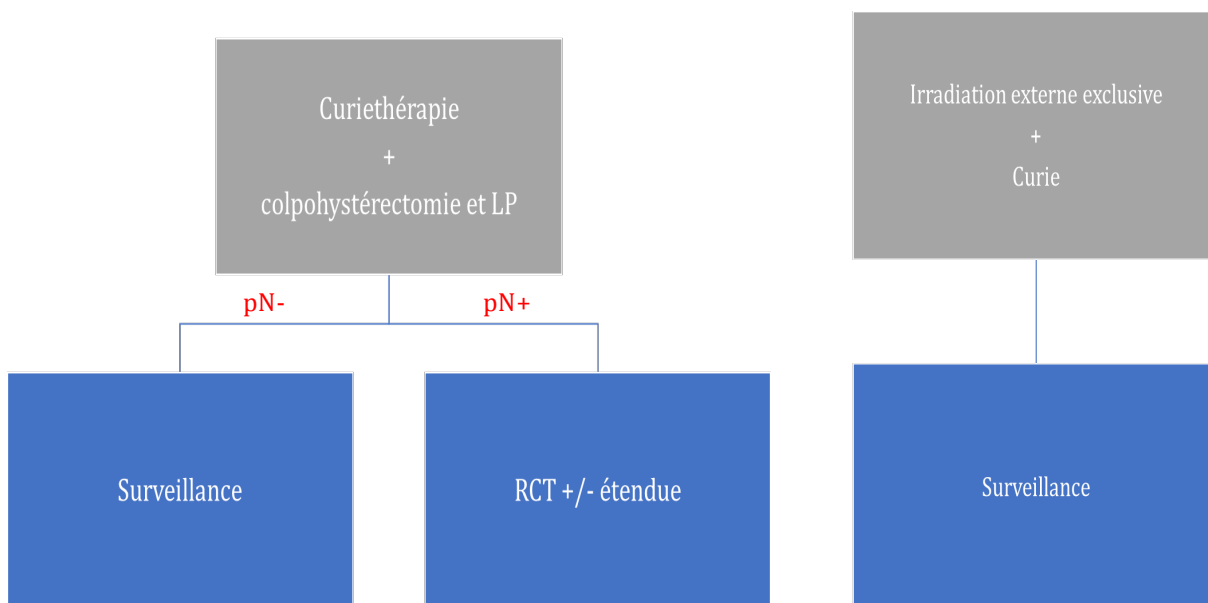
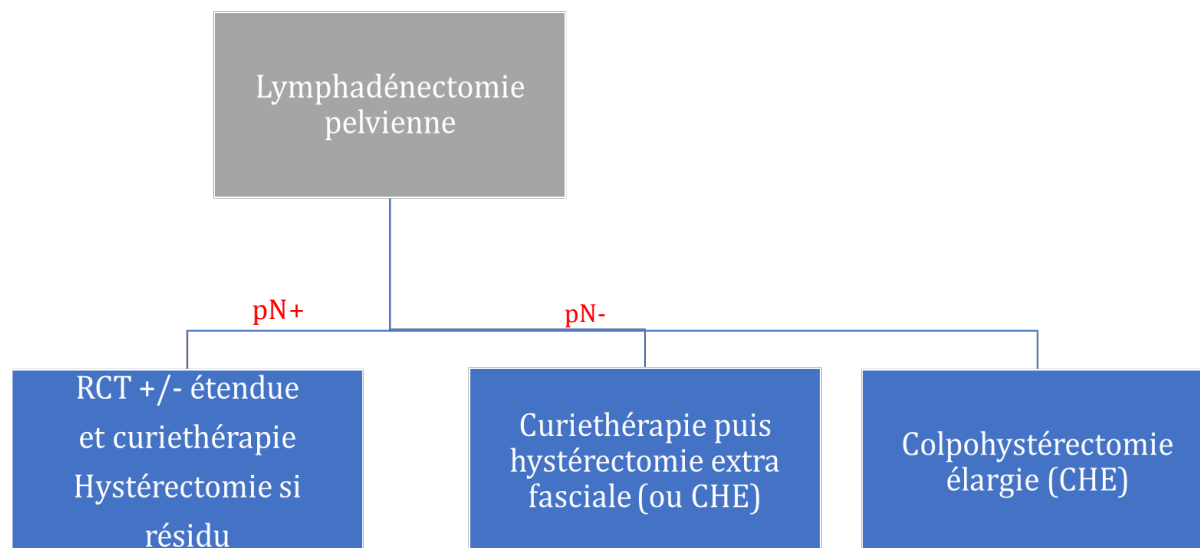
La prise en charge thérapeutique du CCU ne fait pas l'objet de recommandations strictes. La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) a publié des standards, options et recommandations en 1999 puis en 2003(22,23). Depuis, la Société Française d'Oncologie Gynécologique (24) et la European Society of Medical Oncology (6) ont proposés des référentiels qui diffèrent sensiblement (annexe 4).

Stade IA1

Une conisation in sano suffit au traitement. L'hystérectomie totale simple est une option. En cas d'embolies, il convient de traiter comme un stade IA2.

Stade IA2-IB1

En l'absence de fixation ganglionnaire à l'imagerie, trois options sont acceptables selon la société française d'oncologie gynécologique :



Pour les patientes ayant un désir de grossesse, un traitement conservateur de type trachélectomie élargie est envisageable en cas de taille tumorale inférieure à 2 cm, sans emboles tumoraux ni envahissement ganglionnaire pelvien et avec une marge endocervicale de plus de 8mm.

La conservation ovarienne est possible dans le cas d'un carcinome épidermoïde de moins de 2 cm chez une patiente de moins de 40 ans, sans envahissement ganglionnaire pelvien. On peut également réaliser une transposition des ovaires avant curiethérapie.

En cas de fixation ganglionnaire à l'imagerie, le traitement de référence, après en avoir obtenu la preuve histologique, est la radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale. L'étendue de la radiothérapie est déterminée par la hauteur du plus haut ganglion envahi. Si un reliquat tumoral persiste sur l'imagerie de réévaluation, on peut envisager une chirurgie complémentaire ou chirurgie de clôture.

Stade IB2, IIA-IIB, III et IVA

Le traitement de référence est la radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale. La stadification ganglionnaire par lymphadénectomie lombo-aortique rétro-péritonéale précède le traitement en l'absence d'adénopathie caractérisée par le TEP-scanner afin de fixer le niveau de radiothérapie. Une chirurgie de clôture est proposée en cas de reliquat tumoral opérable et sans extension extra pelvienne.

Stade IVB ou carcinose péritonéale

Le traitement standard du stade IVB est la chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie.

Traitement de la récurrence

En cas de récurrence strictement locorégionale, résecable en marges saines, le traitement consistera en une exentération pelvienne antérieure et/ou postérieure. Dans le cas contraire la chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie sera débutée après avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

3- Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire de Tours du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2013. Toutes les patientes ayant eu un cancer du col et dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au CHU de Tours durant cette période ont été incluses. Tous les stades (y compris les cancers micro-infiltrants et les in-situ), toutes les histologies, que la prise en charge ait été chirurgicale ou non, curative ou palliative ont été incluses. Seules les patientes dont les données relatives au traitement ou à la survie étaient manquantes ont été exclues (deuxième avis par exemple).

Nous avons recueilli les caractéristiques des patientes (poids, taille, indice de masse corporel, score ASA et OMS, l'existence d'une intoxication tabagique, la parité, les antécédents personnels de cancer et les antécédents familiaux de cancer gynécologique), les circonstances du diagnostic (symptôme principal, le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic) et l'examen clinique initial (taille tumoral clinique, atteinte des culs-de-sac, du vagin ou du pelvis).

Ensuite nous avons relevé les données du bilan initial (la taille IRM, la fixation au TEP-scanner, le SCC, le CA-125, l'histologie et le stade FIGO), puis les données relatives à la stadification ganglionnaire (type de stadification, voie d'abord, durée opératoire, saignement, nombre de ganglions positifs, nombre de ganglions prélevés). Nous avons également recueilli les données relatives à la prise en charge thérapeutique pour la radiochimiothérapie (première ou post opératoire, les doses et les complications, l'évolution à l'IRM de réévaluation), la curiethérapie (pré opératoire ou post opératoire) et la chirurgie (type, voie d'abord, conservatrice ou non, durée opératoire, saignements, les complications per opératoires ou post opératoires).

L'analyse des pièces opératoires était prise en compte, comme le type histologique définitif, la taille tumorale, la présence d'embolies tumorales, la cytologie et l'atteinte ovarienne.

Enfin, le suivi des patientes a permis de relever certains cas de récurrence (date, type, traitement et complications) et la survenue de plusieurs décès.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R 3.1.2 (package Hmisc, Design and Survival libraries). Les caractéristiques démographiques et cliniques de base sont résumées par des variables continues et des variables catégorielles. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de chi2 (χ^2) ou le test de Fisher. Les différences entre les variables continues ont été analysées avec le test de Student. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

La survie des patientes a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier, la survie a été calculée comme le nombre de mois à partir de la date de diagnostic de cancer du col utérin jusqu'à la date de décès, les patientes vivantes à la date de point ont été censurées.

Pour l'analyse des facteurs prédictifs de récurrence et de métastases, l'ensemble des variables présentant une p-value < 0.10 en analyse univariée ont été implémentées dans un modèle de régression logistique. Une formulation bilatérale a été choisie pour l'ensemble des tests. Les Odds Ratios (OR) sont rapportés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC 95%].

4- Résultats

1. Analyse dans la population globale

a) Caractéristique de la population et bilan initial

Cent soixante neuf patientes ont été discutées en RCP durant la période concernée. Les données manquaient pour huit d'entre elles. Au total 161 patientes ont été analysées. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 52,3 ans \pm 14,3 [23-94]. Le tableau 3 résume les caractéristiques de la population globale. On constate que 36,6% de la population était en surpoids ou obèse et que l'intoxication tabagique concernait plus d'une patiente sur quatre.

caractéristiques	Population globale n= 161
Age moyen (an \pm DS, extrêmes)	52,3 \pm 14,3 [23-94]
Indice de masse corporelle moyen (n=147)	25,0 \pm 6,4 [15,5-59,0]
Dénutrition	11 (6,8%)
Poids normal	77 (47,8%)
Surpoids	32 (19,9%)
Obésité	27 (16,7%)
Inconnu	14 (8,7%)
Parité (médiane, [Q1-Q3])	2 [1-9]
Nulliparité	34 (21,1%)
Tabagisme	45 (27,9%)
Antécédent personnel de cancer du sein	2 (1,2%)

Tableau 3 : Caractéristiques de la population

Les circonstances de découverte sont décrites dans le tableau 4. Le symptôme révélateur le plus fréquent de CCU était les métrorragies, dans plus d'un cas sur deux (57,5%), les autres symptômes sont plus anecdotiques. La découverte était asymptomatique dans 27.9% des cas.

Cent trente patientes avaient eu une IRM abdomino pelvienne dans le cadre du bilan d'extension, la taille moyenne était de $41.2 \text{ mm} \pm 24.2[0-100]$ alors que la taille clinique était de $20.6 \text{ mm} \pm 25.3[0-80]$.

	n
Délai frottis normal-cancer (mois)	$24,7 \pm 22,4[2-120]$
Symptômes	
Aucun	45 (27,9%)
Métrorragies	93 (57,7%)
Sur pièce d'hystérectomie pour pathologie supposée bénigne	4 (2,5%)
Douleur pelvienne	4 (2,5%)
Autres	15 (9,3%)
Délai symptôme-1^{ère} consultation (mois)	$5,1 \pm 4,6[0-24]$
Taille tumorale clinique (mm)	$20,6 \pm 25,3[0-80]$
IRM pré thérapeutique	130 (80,7%)
Taille tumorale IRM (mm)	$41,2 \pm 24,2[0-100]$

Tableau 4 : Circonstances de découverte et taille tumorale initiale dans la population globale

Le calcul du coefficient de corrélation entre la taille clinique et la taille IRM est de $r=0,70$ ($p<0,0001$).

On constate dans la population globale que les stades FIGO initiaux les plus fréquents étaient les stades Ib1 (23,6%) et Ib (27,9%).

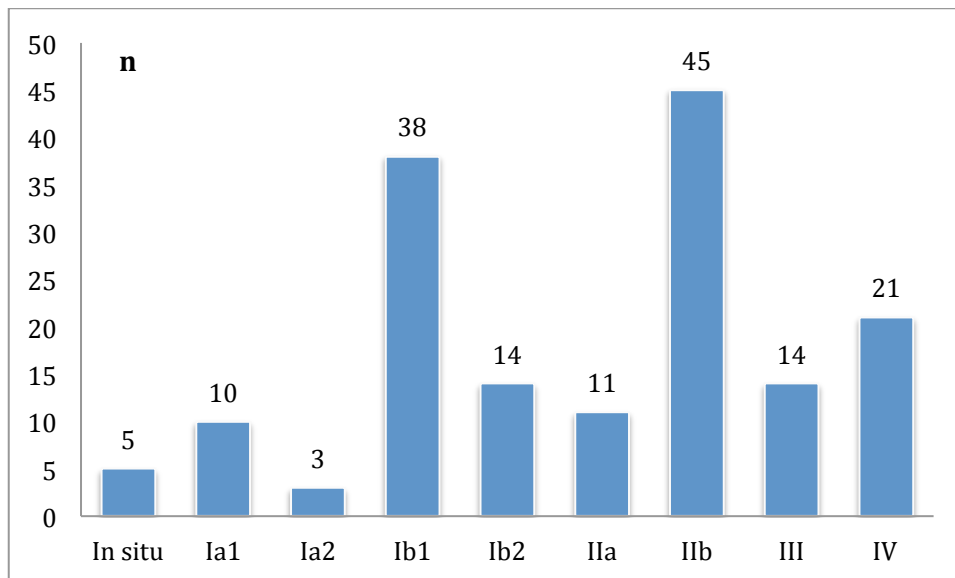


Figure 5 : Répartition du nombre de patientes selon la classification FIGO au moment du diagnostic dans la population globale

L'analyse histologique rapportait 76,5% de CEI et 15,2% d'adénocarcinomes infiltrants. Le groupe CEI était réparti en CEI (n=113) et carcinomes épidermoïdes microinfiltrants (n=7). Le groupe adénocarcinomes infiltrants regroupait les adénocarcinomes infiltrants (n=17), les adénocarcinomes microinfiltrants (n=2) et les sous types plus rares (mucineux n=3, séreux n=1 et villo-glandulaire n=1). Les histologies minoritaires étaient les carcinomes adénosquameux (n=1), adénocarcinome à cellules claires n=2, mélanome n=1, carcinome neuro-endocrine n=2, carcinome indifférencié n=1 et le carcinome adénoïde basal n=1.

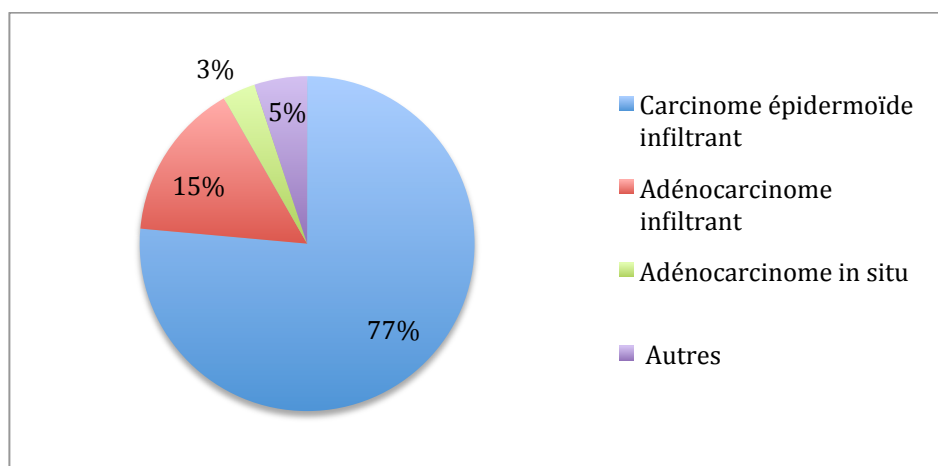


Figure 6 : Histologie dans la population globale

Le dosage du SCC a été réalisé chez 76 patientes (47,2%) chez lesquelles 52 valeurs étaient anormales. La valeur moyenne retrouvée était de $11,4 \mu\text{g/l} \pm 22,6$ [0-130]. Le dosage du CA 125 a été retrouvé pour 32 patientes (19,9%) pour lesquelles 6 valeurs étaient anormales, la valeur moyenne était de $25,9 \text{ Unités/ml} \pm 23,1$ [6-119].

b) Evaluation du statut ganglionnaire

Dans le cadre du bilan d'extension, un TEP-scanner a été réalisé chez 93 patientes (57,7%) (Ib1: n=14, Ib2: n=12, IIa1: n=6, IIa2: n=1, IIb: n=39, III n=10, IV: n=11). Il montrait une fixation ganglionnaire pelvienne dans 19 cas (20,4%), une fixation ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique dans 8 cas (8,6%) et une fixation ganglionnaire lombo aortique isolée dans 4 cas (4,3%). Le tableau 5 représente la concordance entre l'atteinte ganglionnaire au TEP-scanner et sur l'analyse histologique du curage ganglionnaire. On constate que sur 62 patientes (66,6%) dont le TEP-scanner était négatif la réalisation de 22 curages pelviens retrouvait des métastases ganglionnaires chez 5 patientes (22,7%) et la réalisation de 18 curages lombo-aortiques retrouvait des métastases ganglionnaires chez une patiente (5,5%) permettant de conclure à un taux de faux négatifs à 15%. On note également que deux curages lombo aortiques ont été réalisés chez des patientes ayant une hyperfixation lombo-aortique au TEP-scanner et qu'un sur les deux était histologiquement indemne de métastase (découverte à posteriori d'une sarcoïdose).

Tep positif en ganglionnaire	Réalisation du curage pelvien	Curage pelvien positif	Réalisation du curage lao	Curage lao positif
Non n=62	22 (35,5%)	5 (22,7%)	18 (29,0%)	1 (5,5%)
Atteinte lao n=4	0	-	2 (50%)	1 (50%)
Atteinte pelvienne et lao n=8	1 (12,5%)	1 (100%)	2 (25%)	1 (50%)
Atteinte pelvienne n=19	5 (26,3%)	1 (20%)	9 (47,3%)	1 (11,1%)

Tableau 5 : Concordance TEP et histologie du statut ganglionnaire pelvien et lombo aortique dans la population globale

La stadification ganglionnaire a été réalisée chez 82 patientes (50,9%). La lymphadénectomie pelvienne était réalisée en majorité pour les patientes présentant un stade Ib1 (55,1%) et la lymphadénectomie lombo-aortique prédominait dans le groupe de stade IIb (48,6%).

Stade	Stadification pelvienne (%)	Stadification Lombo Aortique (%)
In situ	0	0
Ia1	3 (5,1)	0
Ia2	0	0
Ib1	31 (53,4)	5 (14,7)
Ib2	8 (13,7)	6 (17,6)
IIa	4 (6,9)	3 (8,8)
IIb	10 (13,7)	15 (44,1)
III	2 (3,4)	4 (11,8)
IV	0 (1,7)	1(2,9)
Total	58 (36,0%)	34 (21,1%)

Tableau 6 : Nombre de curages pelviens et lombo-aortiques réalisés en fonction du stade FIGO dans la population globale

Lymphadénectomie pelvienne	58 (36,0%)
Nombre de ganglions prélevés	11,3 ± 5,6 [2-26]
Nombre de patientes avec des ganglions pelviens positifs	11 (18,9%)
Nombre de ganglions positifs	2,2 ± 1,2 [1-4]
Lymphadénectomie lombo-aortique	34 (21,1%)
Nombre de ganglions prélevés	11,4 ± 5,3 [5-24]
Nombre de patientes avec des ganglions lombo-aortique positifs	4 (11,7%)
Nombre de ganglions positifs	2 ± 0,8 [1-3]

Tableau 7 : Analyse histologique des pièces de lymphadénectomie dans la population globale

La voie d'abord quasi exclusive de la chirurgie de stadification était la laparoscopie (n=73), par voie coelioscopique classique ou robot assistée. La laparotomie (n=3) ou la coelioscopie laparoconvertie (n=1) étaient beaucoup plus rares. La durée moyenne de la chirurgie de stadification était de 155,9 mn ± 59,5 [50-300]. Les saignements moyens au cours de la chirurgie de stadification étaient de 60,85 cc ± 51,4 [10-300].

c) Prise en charge chirurgicale

Quatre vingt douze patientes (57,1%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans notre cohorte. Le standard restait la colpohystérectomie élargie avec 67,3% des procédures chirurgicales. La laparotomie était la voie d'abord la plus utilisée et représentait, en prenant en compte les cas de laparoconversion, 50% des prises en charges.

Type de chirurgie utérine	n (%)
<u>Colpohystérectomie élargie</u>	62 (67,3%)
Hystérectomie totale	24 (26%)
<u>Trachélectomie élargie</u>	2 (2,1%)
<u>Pelvectomie</u>	3 (3,2%)
<u>Conisation</u>	1 (1,0%)
Voie d'abord	n (%)
Laparoscopie	26 (28,5%)
Laparotomie	40 (43,9%)
Voie robot-assistée	11 (12,0%)
Vaginale	9 (9,9%)
<u>Laparoconversion</u>	5 (5,5%)
Conservation ovarienne	16 (17,5%)
Durée opératoire (mn)	213,4 ± 93,7 [60–480]
Saignement per opératoire (ml)	605,5 ± 683,8 [50–3470]
Durée d'hospitalisation (jours)	7,1 ± 3,8 [1–25]

Tableau 8 : Aspect chirurgical de la prise en charge dans la population globale

Le type d'hystérectomie réalisé dépendait du stade FIGO. Ainsi on constate que l'hystérectomie totale simple était préférée pour les petits stades (Ia1, Ia2) et la colpohystérectomie élargie pour les stades localement avancés (à partir du stade Ib). (Tableau 9)

Stade FIGO	Chirurgie utérine	Hystérectomie Totale	Colpohystérectomie Elargie	Trachélectomie élargie	Pelvectomie
In situ	3 (3,2)	3 (12)	0	0	0
Ia1	14 (15,4)	7 (28)	2 (3,3)	1 (50)	0
Ia2	0	1 (4)	1 (1,6)	1 (50)	0
Ib1	32 (35,4)	5 (20)	26 (42,6)	0	0
Ib2	11 (12,1)	2 (8)	8 (13,1)	0	0
Ila1	8 (8,7)	3 (12)	5 (8,2)	0	0
Ila2	1 (1,1)	0	1 (1,6)	0	0
Ilb	17 (18,7)	3 (12)	16 (26,2)	0	1 (33,3)
III	4 (4,3)	1 (4)	1 (1,6)	0	2 (66,6)
IV	1 (1,1)	0	1 (1,6)	0	0
Total	91 (56,5%)	25 (27,5%)	61 (67,0%)	2 (2,2%)	3 (3,2%)

Tableau 9 : Type de chirurgie utérine selon le stade FIGO dans la population globale

La taille tumorale moyenne sur la pièce opératoire était de 7,3 mm \pm 10,4 [0-40], cependant il n'y avait pas de résidu tumoral dans 42,4% des cas. On retrouvait la présence d'embolies tumorales sur 22,8% des pièces opératoires. La chirurgie était non-insano dans 11,9% des cas.

	n (%)
Composante invasive	
Taille moyenne (mm)	7,3 \pm 10,4 [0-40]
Pas de tumeur résiduelle	39 (42,4%)
Emboles tumoraux	21 (22,8%)
Chirurgie utérine non in sano	11 (11,9%)

Tableau 10 : Caractéristiques histologiques des pièces opératoires

Les embolies ont concerné 21 patientes (Ia1 : n=2, Ib1 : n=11, Ib2 : n=2, IIa1 : n=1, IIB : n=4, III : n=1). Il n'y avait pas de différence de survie selon la présence ou non d'embolies sur la pièce opératoire (p=0.087).

d) Prise en charge complémentaire

Soixante seize patientes (47,2%) ont bénéficié d'une curiethérapie et 95 (59%) d'une radio-chimiothérapie concomitante. On retrouvait ces traitements adjuvants ou néo adjuvants à partir du stade Ib1.

Stade	Nombre de patientes (%)	Curiethérapie (%)	RCT (%)
In situ	5 (3,1)	0	0
Ia1	10 (6,2)	0	0
Ia2	3 (1,8)	0	0
Ib1	38 (23,6)	15 (19,7)	10 (10,5)
Ib2	14 (8,7)	11 (14,4)	10 (10,5)
Ila	11 (6,8)	1 (1,3)	7 (7,4)
Ilb	45 (27,9)	36 (47,4)	43 (45,3)
III	14 (8,7)	5 (6,6)	11 (11,5)
IV	21 (13,0)	3 (3,9)	13 (13,7)
Total	161	76	95

Tableau 11 : Prise en charge complémentaire selon le stade FIGO dans la population globale

Chez 45 patientes qui ont reçu de la radiochimiothérapie concomitante, il restait un résidu sur l'IRM de contrôle qui mesurait en moyenne $23,7 \text{ mm} \pm 19,8$ [1-100].

Sur les 161 patientes traitées, 103 ont eu de la radiothérapie pelvienne. Nous avons choisi de classer les complications de la radiothérapie en 3 catégories selon l'appareil atteint. Ainsi, l'atteinte digestive a concerné 24 patientes (23,3%) (Colite n=3, diarrhées n=13, dyschésie rectale n=1, incontinence anale n=1, rectite n=6), l'atteinte

gynécologique 21 patientes (20,3%) (douleur pelvienne n=3, dyspareunie n=11, fistule vésico-vaginale n=4, sténose vaginale=3) et l'atteinte urologique 20 patientes (19,4%) (Cystite radique n=3, dysurie séquellaire n=4, incontinence urinaire n=9, pollakiurie n=2, sténose urétérale n=2). Dix patientes ont eu un lymphoedème, parmi lesquelles 5 ont eu une lymphadénectomie pelvienne, 4 une lymphadénectomie lombo-aortique et toutes de la radiothérapie.

e) Récidive locale, atteinte métastatique et courbes de survie

Dans la population globale, 26% des patientes ont une récidive locale dans un délai moyen de 19,95 mois. Dix sept pour cent des femmes ont présenté une atteinte métastatique synchrone ou métachrone, dans un délai moyen de 15,2 mois.

	n
Récidive locale	42 (26,1%)
Délai de récidive (mois)	19,95± 17,2 [4-92]
Métastases	28 (17,4%)
Osseuses	10 (35,7%)
Viscérales	19 (67,8%)
Cérébrales	2 (7,1%)
Délai de métastase (mois)	15,25 ± 21,6 [0-95]
Recul (mois)	29,15 ± 21,8[1-107]

Tableau 12 : Récidive locorégionale et métastatique dans la population globale

La comparaison de la survie globale selon la réalisation d'une chirurgie utérine ou non montrait que, tous stades confondus, il existe une différence significative de survie en faveur des patientes opérées ($p < 0,0001$).

La représentation graphique à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier de la survie globale selon le caractère in sano ou non in sano de la résection chirurgicale retrouve une différence significative ($p=0,008$). En effet, à 5ans, le taux de survie dans le groupe dont la chirurgie était non in sano est d'environ 55% alors qu'il est de 80% dans le groupe in sano.

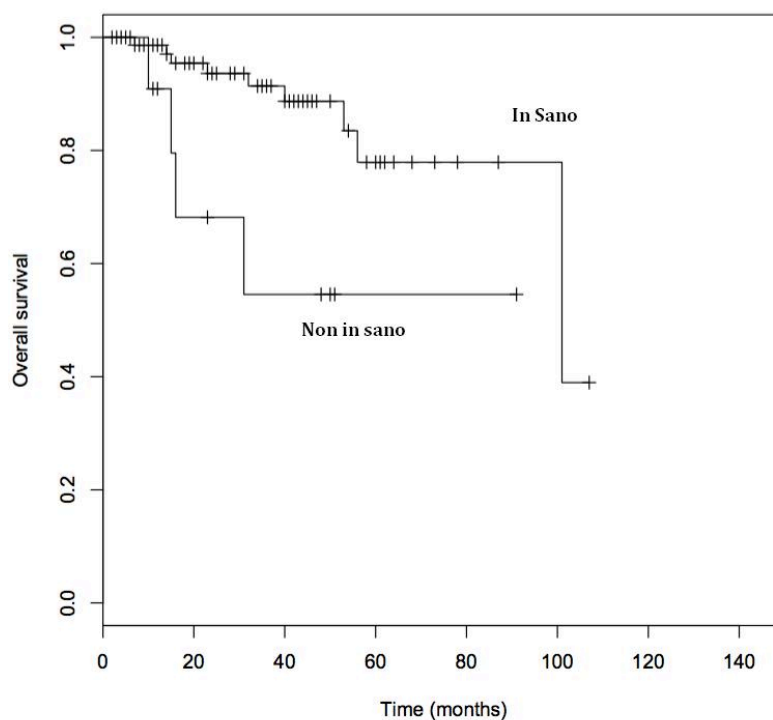


Figure 7 : courbe de survie selon le caractère in sano de la résection chirurgicale

La représentation graphique de la survie globale selon la survenue d'une récurrence ou non montre une différence statistiquement significative ($p=0,0005$). Ainsi à 5 ans, la survie dans le groupe sans récurrence était de 80% versus 50% dans le groupe ayant récidivé (figure 8).

De la même manière, une courbe de Kaplan Meier de la survie globale en fonction de la survenue ou non de métastases montre une différence sur la survie globale ($p<0,0001$) (figure 9).

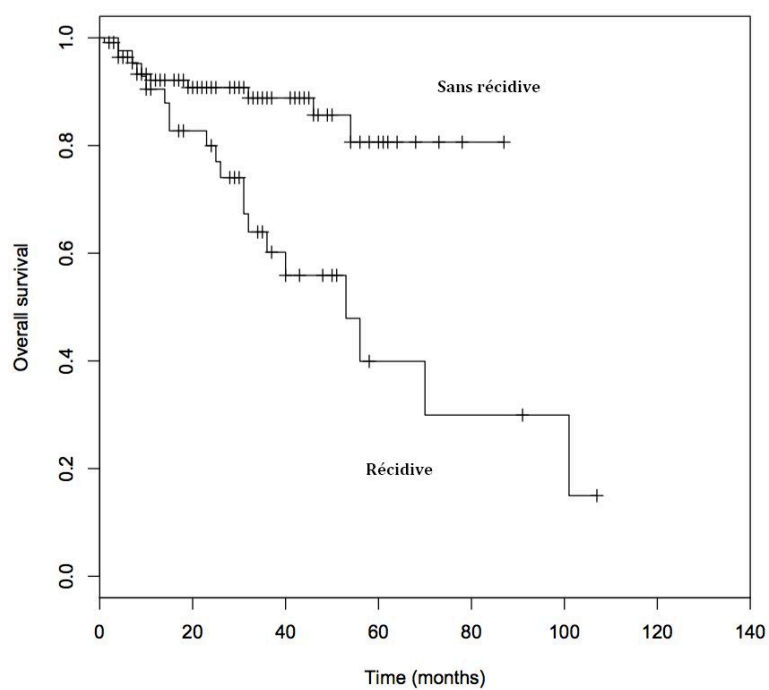


Figure 8 : Courbe de survie globale selon la survenue d’une récidive locale dans la population globale

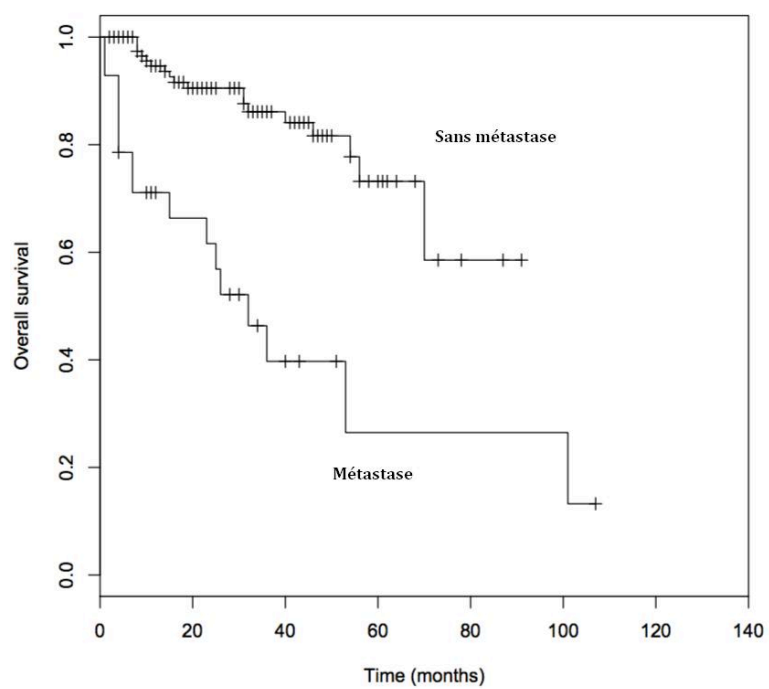


Figure 9 : Courbe survie globale selon la survenue de métastases à distance dans la population globale

2. Analyse dans la population ayant eu une radiochimiothérapie concomitante

a) Caractéristiques de la population et bilan initial

Dans la suite de notre étude, nous nous sommes intéressés aux cancers du col utérin traités par radiochimiothérapie concomitante. Le choix de la constitution du sous groupe s'est porté sur la prise en charge et non sur le stade FIGO devant la volonté de constituer un groupe homogène de traitement afin de pouvoir comparer les facteurs influant sur la survie. En effet, on constate que dans le temps, selon les praticiens ou selon la patiente, la prise en charge diffère. On compte 95 patientes dans le sous groupe RCT. L'âge moyen était de 53,4 ans \pm 13,6 [23-94]. Les patientes en surpoids ou obèses représentaient 38% de la population.

Caractéristiques	n= 95
Age moyen (an \pm DS, extrême)	53,4 \pm 13,6 [23-94]
Indice de masse corporel moyen (n=88)	25,1 \pm 6,1[15,5-48]
Dénutrition	7 (7,4%)
Poids normal	43 (45,3%)
Surpoids	21 (22,1%)
Obèse	17 (17,9%)
Inconnu	7 (7,4%)
Parité (médiane, (Q1-Q3))	2 [1-8]
Nulliparité	21 (22,1%)
Tabagisme	29 (30,5%)
Antécédent personnel de cancer du sein	2 (2,1%)

Tableau 13 : Caractéristiques de population RCT

La comparaison des circonstances de découverte du CCU montrait principalement une franche diminution du taux de patientes asymptomatiques au moment du diagnostic (27,9% passant à 10,75% dans le groupe RCT). Quatre vingt dix sept pour cent des patientes avaient eu une IRM pré-thérapeutique. On retrouve également une bonne corrélation entre la taille clinique et la taille IRM $r = 0,64$ ($p < 0,0001$).

	n
Délai frottis normal-cancer (mois)	27,2 ± 25,8[5-120]
Symptômes	
Aucun	10 (10,75%)
Métrorragies	72 (75,8%)
Sur pièce d'hystérectomie pour pathologie présumée bénigne	0
Douleur pelvienne	2 (2,1%)
Autres	11 (11,6%)
Délai symptôme – 1^{ère} consultation (mois)	5,1 ± 4,5[0-24]
Taille tumorale clinique	32,3 ± 26,6[0-80]
IRM	91 (97,8%)
Taille tumorale IRM	48,5 ± 20,5[0-100]

Tableau 14 : Circonstances de découverte et taille tumorale initiale dans la population RCT

Lorsque l'on compare la répartition des patientes du groupe RCT dans la classification FIGO et selon l'histologie, on constate que le carcinome épidermoïde de stade IIB dominait nettement.

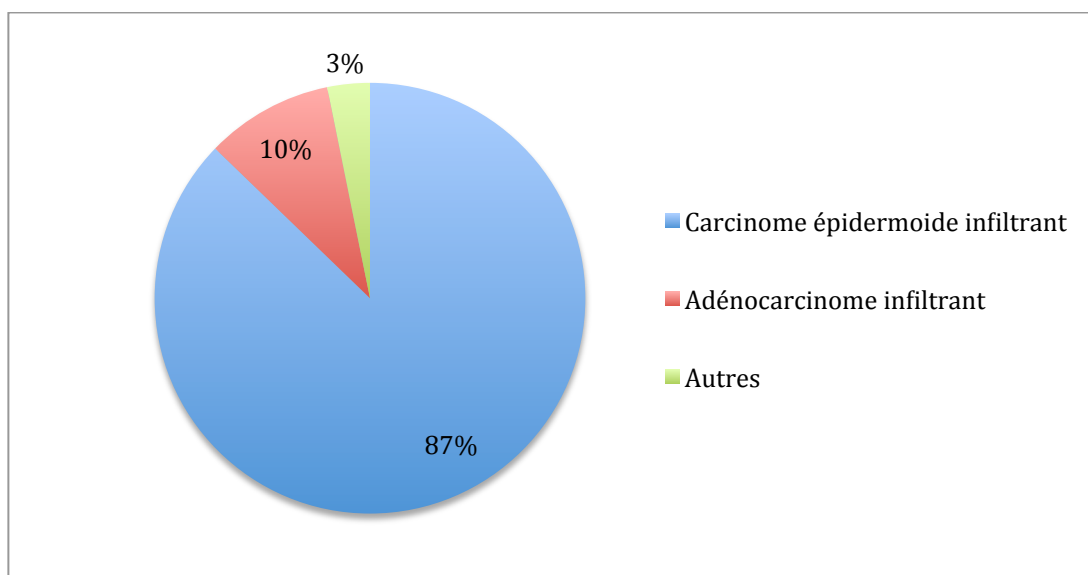


Figure 10 : Diagramme représentant les types histologiques dans la population RCT

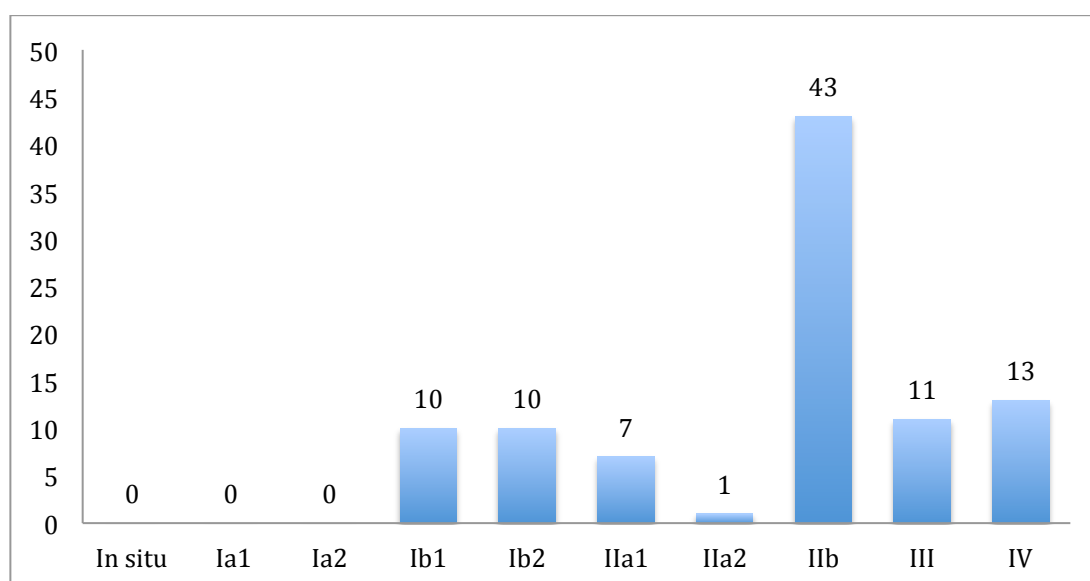


Figure 11 : Répartition des patientes selon la classification FIGO au diagnostic dans la population RCT.

Le dosage du SCC a été retrouvé chez 59 patientes (62,1%) chez lesquelles 42 valeurs étaient anormales. La valeur moyenne était de $13,3\mu\text{g/l} \pm 25,1$ [0-130].

Un dosage du ca 125 a été retrouvé pour 21 patientes dont 6 patientes ayant une valeur anormale. La valeur moyenne du ca 125 était de $29,4 \text{ unités/ml} \pm 26,5$ [9-119].

b) Evaluation du statut ganglionnaire

Un TEP-scanner a été réalisé chez 72 patientes (75,8%) (Ib1: n=5, Ib2: n=9, IIa1: n=4, IIa2: n=1, IIb n=37 III n=8, IV: n=8). Le tableau 15 présente la concordance entre le TEP et l'analyse des pièces de lymphadénectomie. On retrouve dans ce groupe un taux de faux négatifs de 14%.

Tep positif en ganglionnaire	Réalisation du curage pelvien	Curage pelvien positif	Réalisation du curage lao	Curage positif	lao
Non n=47	13 (27,6%)	4 (30,7%)	17 (36,1%)	1 (5,8%)	
Atteinte lao n=3	0	-	2 (66,6%)	1 (50%)	
Atteinte pelvienne et lao n=7	0	-	1 (14,2%)	0	
Atteinte pelvienne n=15	4 (26,6%)	2 (50%)	8 (53,3%)	1 (12,5%)	

Tableau 15 : Concordance TEP et histologie du statut ganglionnaire pelvien et lombaire aortique dans la population RCT

Stade	Stadification pelvienne n (%)	Stadification lombo aortique n (%)
In situ	0	0
Ia1	0	0
Ia2	0	0
Ib1	8 (34,8)	4 (13,3)
Ib2	5 (21,7)	5 (16,6)
Ila1	2 (8,7)	3 (10)
Ila2	0	0
Ilb	7 (30,4)	15 (50)
III	1 (4,3)	2 (6,6)
IV	0	1 (3,3)
Total	23 (24,2%)	30 (31,5%)

Tableau 16 : Nombre de curage pelvien et lombo aortique réalisé dans la population RCT selon le stade FIGO

La voie d'abord de la stadification ganglionnaire était quasi exclusivement laparoscopique. La durée de la stadification était de 157,8 mn \pm 58,3 [80-300], et les saignements au cours de la stadification étaient de 66,2 cc \pm 56,2 [10-300].

Lymphadénectomie pelvienne	23 (24,2%)
Nombre moyen de ganglions prélevés	11,3 ± 6,7 [2-26]
Patientes avec des ganglions pelviens positifs	8 (34,7%)
Nombre de ganglions positifs	2,4 ± 1,3 [1-4]
Lymphadénectomie lombo-aortique	30 (31,5%)
Nombre moyen de ganglions prélevés	11,3 ± 5,1 [6-24]
Patientes avec des ganglions positifs	3 (10%)
Nombre de ganglions positifs	1,7 ± 0,6 [1-2]

Tableau 17 : Analyse histologique des pièces de lymphadénectomie dans la population RCT.

c) Prise en charge chirurgicale

Quarante patientes (42,1%) ont été opérées dans le groupe RCT (Ib1 : n=5, Ib2 : n=7, IIa1 : n=5, IIa2 : n=1, IIb : n=17, III : n=3 , IV : n=1). On notait une augmentation du taux de colpohystérectomie élargie (78,5% vs 67,3%) et du taux d'abord chirurgical par laparotomie (61,9% vs 43,9%) en comparaison à la population globale. Le taux de conservation ovarienne chutait à 2,38%.

Type de chirurgie utérine	n (%)
Colpohystérectomie élargie	33 (78,5)
Hystérectomie totale	6 (14,2)
Trachélectomie élargie	0
Pelvectomie	3 (7,1)
Conisation	0
Voie d'abord chirurgicale	
Laparoscopie	9 (21,4)
Laparotomie	26 (61,9)
Voie robot-assistée	5 (11,9)
Vaginal	0
laparoconversion	2 (4,8)
Conservation ovarienne	1 (2,38)
Durée opératoire (mn)	222.4 ± 96.9 [90-480]
Saignements per opératoire	747.9 ± 813.1 [50-3470]
Durée d'hospitalisation (jours)	8.7 ± 4.8 [4-25]

Tableau 18 : Aspect chirurgical de la prise en charge dans la population RCT

On constatait dans le groupe RCT une diminution de la taille tumorale résiduelle (4,3mm vs 7,2mm) et une augmentation du taux de patientes sans tumeur résiduelle (52,3 vs 42,4%). La proportion de patientes présentant des embolies tumorales était plus importante dans ce groupe (27,5% vs 22,8% dans la population globale)

Composante invasive	
Taille moyenne (mm)	4,3 ± 7,3 [0-30]
Pas de tumeur résiduelle	22 (52,3%)
Emboles tumoraux	11 (27,5%)
Chirurgie utérine non in sano	6 (15%)

Tableau 19 : Caractéristiques histologiques de la pièce opératoire

La comparaison entre la taille tumorale résiduelle supposée à l'IRM post RCT et l'analyse de la taille histologique lorsque la patiente a eu une chirurgie de clôture montre un faible taux de corrélation $r = 0,25$ ($p = 0,27$).

Il restait un résidu sur l'IRM de contrôle qui mesurait en moyenne : 24,3 mm ± 19,8 [1-100].

d) Récidive locale, atteinte métastatique et courbes de survie

A l'inverse de la population globale, dans ce sous-groupe, il n'existe pas de différence de survie selon la réalisation d'une chirurgie utérine ($p = 0,14$) ni selon le caractère in sano de la résection ($p = 0,06$).

Trente quatre pour cent des patientes du groupe RCT ont récidivés dans un délai moyen de 17 mois. Elles récidivaient donc plus (34% vs 26%) et plus vite (17 mois vs 19 mois). Ces patientes avaient aussi plus de métastases (22% vs 17%) sans que le délai d'atteinte diffère.

	n
Récidive locale	33 (34,7%)
Délai de récurrence (mois) médiane	17,2± 12,0 [4-55]
Métastases	21 (22,1%)
Métastase osseuse	6 (28,5%)
Métastase viscérale	15 (71,4%)
Métastase cérébrale	1 (4,7%)
Délai de métastase (mois)	15,7 ± 20,9 [0-95]
Recul (mois)	30,6 ± 21,8 [2-101]

Tableau 20 : Récidive locorégionale et métastatique dans la population RCT

Dans ce sous groupe, l'analyse de la survie globale montre qu'il existe une différence de survie selon la réalisation d'une stadification ganglionnaire ou non ($p=0,007$) mais qu'il n'y a pas de différence de survie selon le type de stadification ($p=0,66$). On constate également qu'il n'y a pas de différence de survie globale selon le nombre de ganglions pelviens positifs ($p=0,07$).

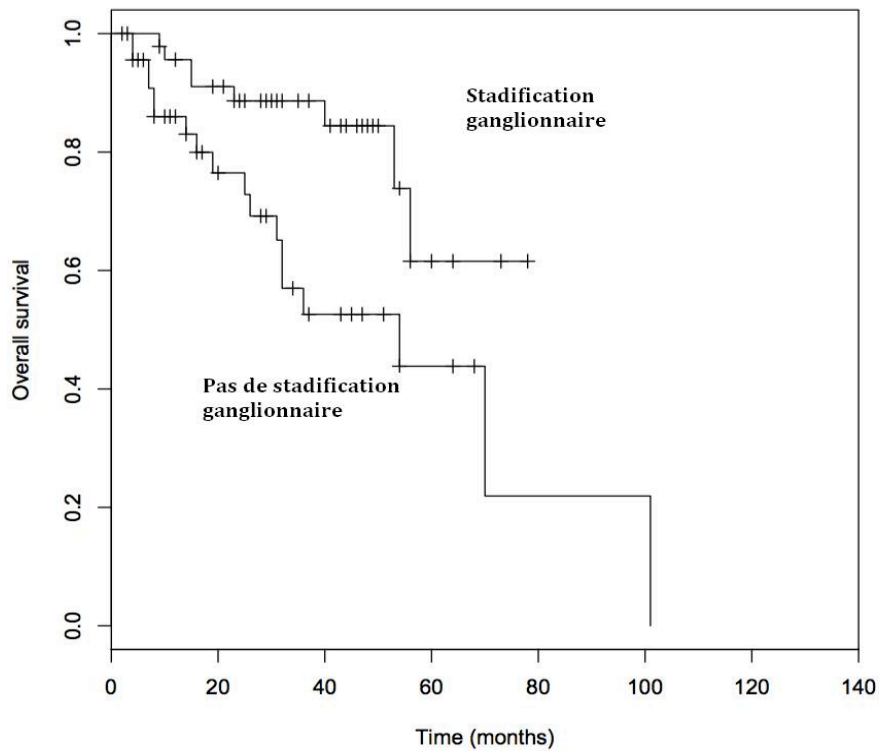


Figure 12 : Courbe de survie selon la réalisation d'une stadification ganglionnaire

A l'inverse de la population globale, dans le groupe RCT, on retrouve une différence de survie globale selon la présence d'emboles ou non ($p=0,04$). On constate qu'à 5ans, la survie globale était de 20% chez les patientes ayant des emboles tumorales versus 80% chez des patientes n'ayant pas d'emboles.

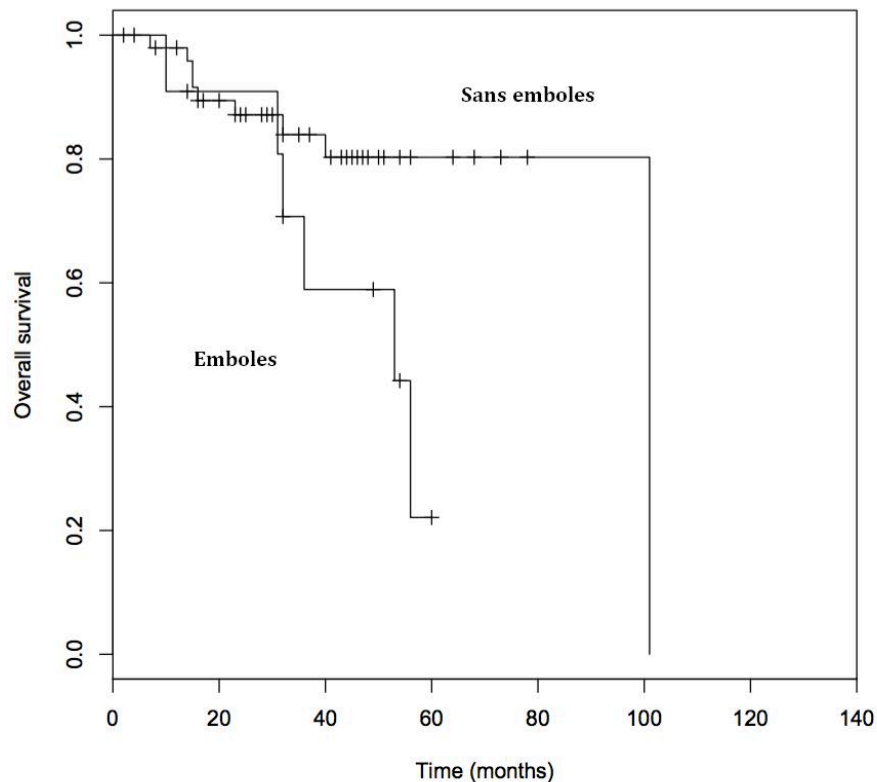


Figure 13 : Courbe de survie selon la présence d'emboles ou non sur l'analyse histologique de la pièce opératoire

Dans le groupe RCT, il persiste une forte association entre le survenue d'une récurrence locorégionale ($p=0,0015$) (figure 14) ou d'une métastase à distance ($p=0,00083$) (figure 15) et la survie globale.

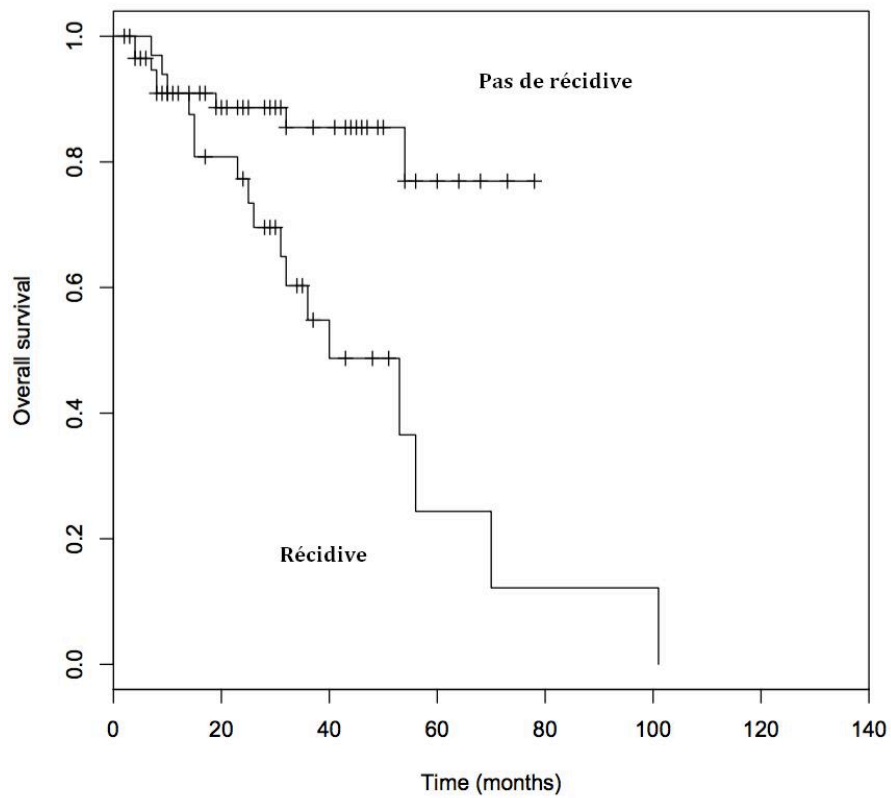


Figure 14 : Courbe de survie selon la survenue d'une récurrence dans le groupe RCT

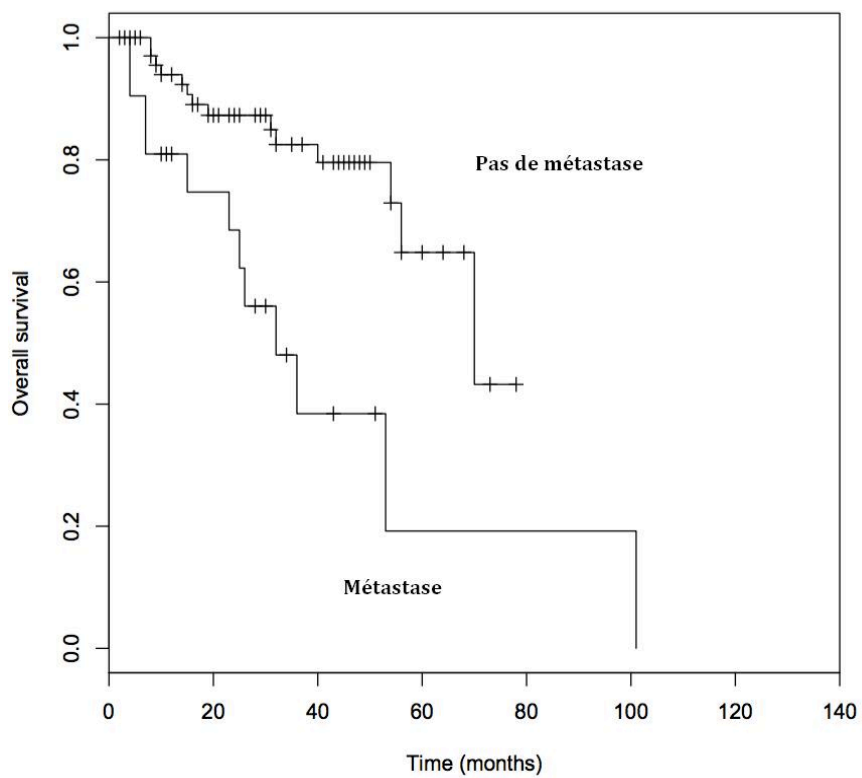


Figure 15 : Courbe de survie selon la survenue de métastase dans le groupe RCT

e) Recherche de facteurs prédictifs de survenue d'une récurrence loco régionale dans le groupe RCT

La survenue d'une récurrence locorégionale ou de métastases à distance étant corrélée à la survie, les facteurs prédictifs de ces événements sont donc des facteurs pronostiques.

La recherche de facteurs pronostiques dans le groupe RCT en analyse univariée retrouve l'âge (OR=0,96[0,92-0,99] p=0,03), l'IMC (OR=0,91[0,82-0,99] p=0,04), l'obésité (OR=0,10[0,009-0,74] p=0,03) et la réalisation d'une chirurgie utérine in sano (OR=0,11[0,005-0,88] p=0,06) comme facteurs protecteurs de la survenue d'une récurrence locorégionale. La taille tumorale histologique (OR=1,09[0,99-1,23] p=0,08) et l'élévation du SCC (OR=1,02[1,01-1,05] p=0,06) sont des facteurs de risque de survenue d'une récurrence locorégionale (tableau 21).

En analyse multivariée incluant l'âge, l'IMC, l'obésité, la taille histologique, le caractère in sano de la chirurgie et le taux de SCC, nous avons identifié comme facteurs de risque indépendant de récurrence locorégionale, l'IMC et la taille tumorale histologique. L'IMC serait protecteur (OR=0,68[0,44-0,90] p=0,02) de la survenue d'une récurrence alors que la taille histologique (OR=1,42[1,07-2,16] p=0,037) augmenterait ce risque.

	OR [IC95%] p
Age	0,96 [0,92-0,99] p=0,03
Indice de masse corporelle	0,91 [0,82-0,99] p=0,04
Obésité	0,10 [0,009-0,74] p=0,03
Parité	NS
Tabagisme	NS
Taille tumorale clinique	NS
Taille tumorale IRM	NS
Stade FIGO	NS
Stadification ganglionnaire	NS
Chirurgie utérine	NS
Taille tumorale histologique (mm)	1,09 [0,99-1,23] p=0,08
Chirurgie utérine in sano	0,11 [0,005-0,88] p=0,06
Lymphadénectomie pelvienne	NS
Nombre de ganglions pelviens positifs	NS
Lymphadénectomie lombo aortique	NS
Nombre de ganglion lombo aortique positifs	NS
Emboles tumoraux	NS
SCC	1,02 [1,01-1,05] p=0,06
CA 125	NS

Tableau 21 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de récidence locorégionale dans le groupe RCT

f) Recherche de facteurs prédictifs de survenue de métastases à distance dans le groupe RCT

L'analyse univariée retrouve que la stadification ganglionnaire (OR=0,18[0,05-0,54] p=0,004), la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne (OR=0,24[0,04-0,92] p=0,07) et lombo-aortique (OR=0,28[0,06-0,92] p=0,05) sont des facteurs protecteurs de survenue de métastases à distance. En revanche, la taille IRM post thérapeutique (OR=1,02[0,99-1,05] p=0,06), le SCC (OR=1,02[1,01-1,05] p=0,05) et la survenue d'une récurrence locorégionale (OR=10,5[3,57-36,3] p<0,0001) augmenterait le risque de survenue de métastases à distance (tableau23).

L'analyse multivariée incluant la stadification ganglionnaire, la lymphadénectomie pelvienne, la lymphadénectomie lombo-aortique, la taille tumorale sur l'IRM post thérapeutique, le SCC et la récurrence locorégionale a retrouvé la récurrence locorégionale (OR=68,1[5,89-366,7] p=0,006) comme seul facteur prédictif indépendant de métastase à distance.

	OR [IC95%] p
Age	NS
Indice de masse corporel	NS
Obésité	NS
Parité	NS
Tabagisme	NS
Taille tumorale clinique	NS
Taille tumorale IRM	NS
Stade FIGO	NS
Stadification ganglionnaire	0,18 [0,05-0,54] p=0,004
Chirurgie utérine	NS
Taille IRM post thérapeutique (mm)	1,02 [0,99-1,05] p=0,06
Taille histologique	NS
Chirurgie utérine in sano	NS
Lymphadenectomie pelvienne	0,24 [0,04-0,92] p=0,07
Nombre de ganglions pelviens positifs	NS
Lymphadénectomie lombo aortique	0,28 [0,06-0,92] p=0,05
Nombre de ganglions lombo aortiques positifs	NS
Emboles tumoraux	NS
SCC	1,02 [1,01-1,05] p=0,05
CA 125	NS
Récidive locorégionale	10,5 [3,57-36,3] p<0,001

Tableau 22 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de métastases dans le groupe RCT

5- Discussion

L'objectif de notre étude était la recherche de facteurs pronostiques et l'évaluation de l'impact de la stadification ganglionnaire dans le cancer du col utérin. Dans la population globale, nous avons mis en évidence que la réalisation d'une chirurgie ($p<0,0001$), son caractère in sano ($p=0,008$), la survenue d'une récidive ($p=0,0005$) et de métastases ($p<0,0001$) étaient significativement liés à la survie globale. Dans le groupe traité par radiochimiothérapie concomitante on observait que la réalisation d'une stadification ganglionnaire ($p=0,007$), la présence d'emboles ($p=0,04$), la survenue d'une récidive ($p=0,0015$) et de métastases à distance ($p=0,00083$) étaient corrélés à la survie globale. L'analyse univariée retrouve l'âge, l'IMC, l'obésité et la réalisation d'une chirurgie utérine in sano comme protecteur de la survenue d'une récidive locorégionale. La taille histologique et l'élévation du SCC sont des facteurs de risque de survenue d'une récidive loco régionale. L'IMC et la taille histologique seraient des facteurs de risque de récidive indépendant. L'analyse univariée des facteurs prédictifs de métastases à distance retrouve la stadification ganglionnaire, la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne ou lombo-aortique comme facteurs protecteurs. En revanche, la taille IRM post-thérapeutique, le SCC et la survenue d'une récidive locorégionale augmentent le risque de survenue de métastases à distance. Seule la récidive locorégionale a été identifiée comme facteur prédictif indépendant de métastases.

1. Corrélation entre la taille clinique et la taille IRM lors du bilan initial

L'appréciation de la taille clinique de la tumeur cervicale et donc du stade FIGO est cruciale pour la prise en charge tant elle influence la stratégie thérapeutique. La classification FIGO est initialement une classification clinique mais elle s'appuie de plus en plus sur les renseignements fournis par L'IRM. La difficulté de stadification repose dans les stades avancés, sur l'analyse difficile de la composante endocervicale de la tumeur, de l'examen des paramètres et de l'extension à la paroi pelvienne. Nous retrouvons des taux de corrélation entre la taille clinique et la taille IRM considérés comme corrects. Il y a malgré tout, dans la population globale et dans la population RCT, une tendance à la sous estimation de la taille tumorale à l'examen clinique (ou une sur

estimation IRM). Cette sous-estimation semble moins importante dans la population RCT, donc dans les stades plus avancés. En effet, la différence entre la taille moyenne IRM et la taille moyenne clinique est de 20,6 mm dans la population globale et de 16,2 mm dans la population RCT. Plusieurs études, notamment l'essai prospectif multicentrique multidisciplinaire de Hricek *et al.* en 2005 (25) sur 172 patientes, montrait que l'examen clinique est équivalent ou supérieur à l'IRM pour l'évaluation de la taille tumorale (26,27). En revanche, l'IRM serait supérieure pour l'évaluation de l'extension utérine et paramétriale (28). L'étude rétrospective sur 103 patientes de Postema *et al.* suggère une forte concordance entre les décisions thérapeutiques basées sur l'examen clinique de l'ordre de 89% comparée à un gold standard rétrospectif basé sur les données histo-pathologique après exérèse chirurgicale (26).

2. Stadification ganglionnaire et impact de la stadification sur la survie globale

La prévalence de l'envahissement ganglionnaire lombo-aortique dans les cancers localement avancés du col utérin est de 10 à 25% (19). Le TEP-scanner est l'examen d'imagerie le plus précis pour la détection des métastases ganglionnaires lombo-aortiques, sa sensibilité est de 84% et sa spécificité supérieure à 95%. Le taux de faux négatifs est de 12% dans la littérature (29) et peut augmenter à 22% en cas de fixation pelvienne au TEP-scanner. Le taux de faux négatifs retrouvé dans notre étude est comparable mais de manière globale (pelvien et lombo-aortique). Le faible nombre de lymphadénectomies lombo-aortiques positives avec un TEP-scanner négatif était trop faible pour conclure de manière isolée. Pour l'envahissement ganglionnaire pelvien, sa sensibilité est de 79% et sa spécificité de 99%. Le taux de faux négatifs pour la lymphadénectomie pelvienne est de 30% dans le sous groupe RCT, ce qui est relativement élevé si l'on considère qu'on retrouve un envahissement ganglionnaire pelvien chez une patiente sur trois ayant eu une lymphadénectomie pelvienne après un TEP-scanner négatif. La réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne est controversée, car l'irradiation pelvienne lors de la RCT irradie également les ganglions pelviens. Cependant en l'absence de la connaissance du statut ganglionnaire pelvien, nous ne disposons pas de toutes les informations relatives au pronostic. De plus, Houvenaeghel *et al.* a montré que la stérilisation des ganglions pelviens envahis par la

radiochimiothérapie était partielle (30). En effet dans une étude rétrospective sur 113 patientes traitées par RCT puis hystérectomie de clôture et lymphadénectomie pelvienne pour un cancer du col localement avancé, il retrouvait 16% de ganglions pelviens envahis. Cet envahissement était observé plus fréquemment en cas de tumeur résiduelle sur la pièce opératoire (26,5% vs 6,3% en cas d'absence de tumeur résiduelle $p=0,003$). Leblanc *et al.* montre dans une étude rétrospective sur 125 patientes présentant un cancer du col utérin localement avancé que 66% des patientes ayant un envahissement ganglionnaire lombo-aortique prouvé histologiquement ont un TEP-scanner négatif, ce qui semble garantir une place à la lymphadénectomie lombo-aortique chez les patientes candidates à la RCT ou à une exentération pelvienne (31–33).

Dans notre étude, on constate une augmentation de la survie globale dans le groupe RCT dans les cas où il y a eu une stadification ganglionnaire ($p=0,007$) versus pas de stadification ganglionnaire. L'analyse univariée retrouve la réalisation d'une stadification ganglionnaire, la lymphadénectomie pelvienne et la lymphadénectomie lombo-aortique comme facteurs protecteurs de la survenue de métastases et donc influençant la survie. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature conférant à la lymphadénectomie lombo-aortique des vertus thérapeutiques. En effet, plusieurs essais depuis 2005 suggèrent que la réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique aurait un impact sur la survie globale (18,34,35). En 2013, Gouy *et al.* a montré dans une étude prospective multicentrique sur 237 patientes ayant un cancer du col utérin localement avancé sans hyperfixation lombo-aortique au TEP-scanner que la survie était similaire dans le groupe sans métastase ganglionnaire et dans le groupe avec une métastase ganglionnaire lombo-aortique de taille inférieure à 5 mm traité par RCT étendue aux aires lombo-aortiques (36). Dans le groupe métastases ganglionnaires supérieures à 5 mm (16 patients, 6,7%), le pronostic était très péjoratif. C'est une nouvelle donnée importante car si les patientes n'avaient pas eu de lymphadénectomie, elles auraient été sous-traitées et leur envahissement ganglionnaire aurait été diagnostiqué au moment d'une progression ou d'une récurrence. Il est difficile de savoir si la valeur thérapeutique de la lymphadénectomie est due à l'exérèse chirurgicale des ganglions atteints ou à la modification du schéma thérapeutique qui en découle. La Cochrane database est plus circonspecte dans sa revue de 2013, du fait du manque d'essai randomisés (37). Dans notre étude, la voie laparoscopique rétro-péritonéale est

la voie de prédilection, en accord avec la littérature et les recommandations de bonnes pratiques (17,38,39) .

3. Place de la chirurgie de clôture

Notre série retrouve une mauvaise corrélation entre la taille sur l'IRM post thérapeutique et la taille histologique sur pièce opératoire. L'IRM ne semble pas très performante pour l'évaluation du résidu tumoral. Se pose donc la question encore non répondue de la chirurgie de clôture. La chirurgie de clôture consiste en une hystérectomie (élargie ou non selon l'envahissement résiduel), après radiochimiothérapie suivie éventuellement d'une curiethérapie. Elle est inconstamment réalisée selon les équipes, s'il persiste un résidu tumoral sur l'IRM post thérapeutique. Nous n'avions pas pour objectif de répondre à cette question mais il s'agit d'un problème non encore résolu. La littérature est discordante sur le sujet, certains auteurs trouvent un bénéfice en terme de survie globale à la réalisation d'une chirurgie de clôture, notamment en cas de résidu volumineux mais également du fait qu'il permet une meilleure évaluation de la réponse histo-pathologique à la RCT et donc du pronostic (40–43). L'étude randomisée multicentrique GYNECO 02 initiée par la FNCLCC en 2003 comparant la réalisation d'une hystérectomie versus pas d'hystérectomie chez les patientes ayant eu une réponse complète à l'IRM après RCT et curiethérapie suggère que la chirurgie de clôture n'a pas d'impact sur la survie sans récurrence ($p=0,17$) et sur la survie globale ($p=0,15$) mais le faible nombre de patientes (61 patientes randomisées) ne donne pas à l'essai la puissance statistique nécessaire (44). Un tiers des patientes de cet essai ayant eu une hystérectomie avait un résidu sur la pièce opératoire remettant en cause la précision de l'IRM post RCT. Vincens et al. en 2008 avaient retrouvé une sensibilité de 80% et une spécificité de 55% de l'IRM dans cette indication(45). Notre étude montre un taux de corrélation entre la taille IRM et la taille histologique corroborant ces données. Enfin la revue de la Cochrane database de 2015 sur le sujet de la chirurgie de clôture ne permet pas de conclure (46).

4. Facteurs prédictifs de récurrence locorégionale ou de métastases ganglionnaires

Dans la population globale, les facteurs influençant la survie sont la réalisation d'une chirurgie utérine, le caractère in sano de la chirurgie, la survenue d'une récurrence locorégionale ou de métastase à distance. Les données concernant la chirurgie utérine sont difficilement interprétables tant elle s'adresse à des patientes dont la prise en charge est différente. Ainsi on suppose un gain en survie en cas de stade précoce dont le traitement repose principalement sur la chirurgie, mais dans le sous-groupe radiochimiothérapie, le bénéfice est, comme nous venons de le décrire, incertain. En revanche, le caractère in sano de la résection influence la survie globale dans notre étude, comme retrouvé dans plusieurs essais (47-49) il est un facteur de risque important de récurrence locorégionale, justifiant parfois un complément de radiothérapie sur les zones concernées au prix d'une majoration des complications post-opératoires.

La population ayant eu une RCT peut être assimilée à une population regroupant les stades localement avancés (90% de stades >Ib2) et les plus petits stades de mauvais pronostic justifiant une RCT (emboles, envahissements ganglionnaires pelviens, histologie de mauvais pronostic). Dans cette population, on constate une influence de la présence d'emboles tumoraux sur la survie globale. En effet, à 5 ans la survie est de 20% dans la population avec emboles alors qu'elle est de 80% dans la population sans emboles. Nos données sont en accord avec celles de la littérature. C'est un sujet étudié dans l'étude prospective de Delgado *et al.* sous l'égide du Gynecologic Oncology Group qui retrouvait une diminution de la survie sans récurrence en cas d'emboles, puis identifié comme facteurs de risque indépendant de métastases (50). Sevin *et al.* avait choisi de l'intégrer dans un score pronostique comprenant la profondeur de l'invasion, l'envahissement ganglionnaire, l'âge et la présence d'emboles tumoraux (51). Les études réalisées concernent plutôt les stades précoces, dans lesquels la présence d'emboles pourrait avoir un impact thérapeutique plus important, notamment en permettant une connaissance pronostique plus importante. Ainsi après découverte d'emboles sur une pièce opératoire l'adjonction d'un traitement adjuvant, comme la radiothérapie (ou la radiochimiothérapie concomitante), est une option pertinente. Morice *et al.* suggère que la localisation des emboles dans le paramètre plutôt que dans le col serait un argument supplémentaire pour entreprendre une radiothérapie adjuvante (52). Dans les stades localement avancés, l'utilité de la connaissance de la présence d'emboles est un facteur

pronostique, du fait de sa corrélation avec la taille tumorale et avec le statut ganglionnaire pelvien. De plus, Sardain et al. suggère que la présence d'embolies serait un facteur pronostique après réalisation d'une exentération pelvienne en cas de récurrence locale de cancer du col utérin (53).

On retrouve également pour les deux populations une diminution de la survie globale en cas de récurrence locorégionale ou de métastases à distance.

Notre étude retrouve l'IMC et l'obésité comme facteurs protecteurs de la survenue d'une récurrence, et l'IMC comme facteur protecteur indépendant en analyse multivariée. L'IMC moyen dans notre population est de 25,1 kg/m² et 17,9% des patientes sont obèses (contre 15% dans la population générale en 2012 en France). De nombreuses études montrent une augmentation du taux de CCU dans la population obèse ou en surpoids. On constate une élévation du taux de carcinomes épidermoïdes mais surtout du taux d'adénocarcinomes dans la population obèse (54–57). En 2003, Lacey *et al.*, dans une étude cas-témoin compare 263 patientes atteintes d'un CCU à 307 patientes témoins. Il retrouve que le surpoids et l'obésité majorent le risque d'adénocarcinome (OR=2,1-IC95% [1,1-3,8]) mais ne retrouve pas d'association significative pour le sous groupe de carcinome épidermoïde (OR=1,6 – IC95% [0,84-2,9]) (58). Les patientes en surpoids ont pourtant tendance à être sous diagnostiquées. En 2006 Amy *et al.* a mené une étude sur 498 patientes en surpoids. Celles ci avaient un taux de frottis réalisé inférieur à la population non obèse (68% vs 86%). Les raisons évoquées étaient l'embarras d'être pesée, la fuite des recommandations de perte de poids incessantes, l'attitude irrespectueuse des soignants et le matériel médical inadapté (59). On pourrait alors supposer qu'il existe un retard diagnostique dans la population obèse. Massin et al., dans une étude rétrospective sur 344 patientes (273 non obèse, 71 obèse) traitées chirurgicalement pour un cancer du col, observait que les stades FIGO au moment du diagnostic étaient plus précoces chez les patientes obèses que les non obèses. Ils observaient plus de stades IB2 chez les patientes obèses (26% vs 17%, p=0,013), plus de stades III et IV chez les non obèses (9% vs 17%, p=0,015) et ils mettaient en évidence un nombre significativement plus important de stades IA chez les patientes obèses morbides (17% vs 3% p=0,005) réfutant ainsi l'hypothèse du retard diagnostique.

La récurrence locorégionale concerne 34% des patientes du groupe RCT avec un recul médian de 30 mois. L'obésité (OR=0,10 [0,009-0,74] p=0,03) et la chirurgie in sano (OR=0,11[0,005-0,88]p=0,06) ressortent comme des facteurs très fortement protecteurs de la survenue de récurrence. En revanche, à notre surprise, l'IMC est un facteur protecteur indépendant, ce qui n'a jamais été décrit dans la littérature. On constate que l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire lors d'une chirurgie de clôture est capitale, elle apporte différents éléments directement prédictifs de récurrence comme le caractère in sano de la résection, la taille tumorale résiduelle et la présence d'embolies. Les autres critères prédictifs de récurrence ou de métastase dans la littérature, non retrouvés dans notre série sont principalement l'atteinte des ganglions pelviens et lombo-aortiques, l'invasion paramétriale et le degré d'invasion stromale pour les stades précoces (47,60-62).

6- Conclusion

Au-delà de la classification FIGO, de nombreux facteurs clinico-histologiques influencent la survie globale par le biais de la récurrence locorégionale et de la survenue de métastases. La taille tumorale, l'exérèse chirurgicale en marges saines, la présence d'embolies tumorales et l'indice de masse corporelle en font partie. Leur connaissance permet aux équipes gynéco-oncologiques de personnaliser la prise en charge en adaptant le traitement à la patiente, en fonction des caractéristiques tumorales. Le statut ganglionnaire lombo-aortique est un élément majeur de la prise en charge, tant il influence le pronostic et la stratégie thérapeutique. Sa détermination est incontournable dans la prise en charge des cancers du col utérin localement avancés, d'autant plus qu'elle semble augmenter la survie de ces patientes.

7- Références

1. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cited 2015 Oct 5]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/13-cancer-col-uterus/12-epidemiologie-nationale-cancer-col-uterus-essentiel.html>
2. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16–24.
3. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cervical cancer [Internet]. [cited 2015 Oct 5]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
4. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186–92.
5. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstet Gynecol. 2009 Jan;113(1):18–25.
6. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27–32.
7. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D’Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. Cancer. 2000 May 15;88(10):2267–74.
8. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Apr 20;28(12):2108–13.
9. McCluggage WG. New developments in endocervical glandular lesions. Histopathology. 2013 Jan;62(1):138–60.
10. Leblanc E. [How I perform... vaginal preparation for a laparoscopic radical hysterectomy or the “Schautheim” procedure]. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2007 Mar;35(3):263–4.
11. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol. 1974 Aug;44(2):265–72.
12. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):297–303.

13. Ho C-M, Chien T-Y, Huang S-H, Wu C-J, Shih B-Y, Chang S-C. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):458–64.
14. Sakuragi N, Satoh C, Tanaka T, Horikawa I, Nishiya M, Ohkubo H, et al. [The incidence and clinical significance of paraaortic lymph node metastases in patients with uterine cervical cancer]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1990 Jan;42(1):60–6.
15. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 1999 Apr 1;85(7):1547–54.
16. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1686–91.
17. Cartron G, Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. [Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2005 May;33(5):304–14.
18. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008 May 1;112(9):1954–63.
19. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):e212–20.
20. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD002225.
21. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 8;358(9284):781–6.
22. Haie-Meder C, Fervers B, Chauvergne J, Fondrinier E, Lhommé C, Guastalla JP, et al. [Standards, options and recommendations: concomitant radiochemotherapy for cancer of the cervix: a critical analysis of the literature and update of SOR]. *Bull Cancer*

(Paris). 1999 Oct;86(10):829–41.

23. Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, Haie-Meder C, Bataillard A, Lhommé C, et al. [Standards, Options and Recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic)]. Bull Cancer (Paris). 2003 Apr;90(4):333–46.

24. Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhomme C, Haie-Meder C, et al. [Initial management of gynecologic cancers: reference guides of the Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG)]. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2008 Mar;36(3):338–52.

25. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Dec 20;23(36):9329–37.

26. Postema S, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A, Peters LW, Kenter G, Trimbos JB. Effect of MRI on therapeutic decisions in invasive cervical carcinoma. Direct comparison with the pelvic examination as a preoperative test. Gynecol Oncol. 2000 Dec;79(3):485–9.

27. 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. 2008 Oct;15(10):2856–61.

28. Ho CM, Chien TY, Jeng CM, Tsang YM, Shih BY, Chang SC. Staging of cervical cancer: comparison between magnetic resonance imaging, computed tomography and pelvic examination under anesthesia. J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi. 1992 Oct;91(10):982–90.

29. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005 Apr;97(1):183–91.

30. Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard A-L, Buttarelli M, Jacquemier J, Viens P, et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006 Jul;102(1):74–9.

31. 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. 2011 Aug;18(8):2302–9.

32. Perez-Medina T, Pereira A, Mucientes J, García-Espantaleón M, Jiménez JS, Calles

L, et al. Prospective evaluation of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the discrimination of paraaortic nodal spread in patients with locally advanced cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2013 Jan;23(1):170–5.

33. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A, Pham CT, Zafrani Y, Duvillard 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.* 2008 May 20;26(15):2558–61.

34. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 May;105(2):304–11.

35. Lai C-H, Huang K-G, Hong J-H, Lee C-L, Chou H-H, Chang T-C, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003 Apr;89(1):160–7.

36. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Aug 20;31(24):3026–33.

37. Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD008217.

38. 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.* 2011 May 1;117(9):1928–34.

39. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Nov;195(5):1287–92.

40. Houvenaeghel G, Lelievre L, Buttarelli M, Jacquemier J, Carcopino X, Viens P, et al. Contribution of surgery in patients with bulky residual disease after chemoradiation for advanced cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2007 May;33(4):498–503.

41. Houvenaeghel G, Lelievre L, Gonzague-Casabianca L, Buttarelli M, Moutardier V, Goncalves A, et al. Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006 Feb;100(2):338–43.
42. Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol*. 2006 Sep;102(3):523–9.
43. Morice P, Uzan C, Zafrani Y, Delpech Y, Gouy S, Haie-Meder C. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1 Suppl 1):S122–4.
44. 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.
45. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zareski E, Gouy S, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2158–65.
46. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD010260.
47. Kim Y-J, Lee K-J, Park KR, Kim J, Jung W, Lee R, et al. Prognostic analysis of uterine cervical cancer treated with postoperative radiotherapy: importance of positive or close parametrial resection margin. *Radiat Oncol J*. 2015 Jun;33(2):109–16.
48. Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, Berkowitz RS, Crum CP. Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in Stage IB cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Aug 1;65(5):1501–7.
49. McCann GA, Taege SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, et al. The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Jan;128(1):44–8.
50. 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*. 1990 Sep;38(3):352–7.

51. Sevin BU, Lu Y, Bloch DA, Nadji M, Koechli OR, Averette HE. Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. A multivariate survival tree analysis. *Cancer*. 1996 Oct 1;78(7):1438–46.

52. Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2003 Oct;14(10):1511–7.

53. Sardain H, Lavoué V, Laviolle B, Henno S, Foucher F, Levêque J. Prognostic factors for curative pelvic exenterations in patients with recurrent uterine cervical or vaginal cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2014 Nov;24(9):1679–85.

54. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control CCC*. 2001 Jan;12(1):13–21.

55. Ursin G, Pike MC, Preston-Martin S, d'Ablain G, Peters RK. Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinoma of the cervix: results from a population-based case-control study (California, United States). *Cancer Causes Control CCC*. 1996 May;7(3):391–401.

56. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fasoli M, Cecchetti G. Risk factors for adenocarcinoma of the cervix: a case-control study. *Br J Cancer*. 1988 Feb;57(2):201–4.

57. Parazzini F, La Vecchia C. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1990 Oct;39(1):40–6.

58. Lacey JV, Swanson CA, Brinton LA, Altekruse SF, Barnes WA, Gravitt PE, et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):814–21.

59. Amy NK, Aalborg A, Lyons P, Keranen L. Barriers to routine gynecological cancer screening for White and African-American obese women. *Int J Obes* 2005. 2006 Jan;30(1):147–55.

60. Metindir J, Bilir G. Prognostic factors affecting disease-free survival in early-stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic-paraaortic lymphadenectomy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(1):28–32.

61. Ho C-M, Chien T-Y, Huang S-H, Wu C-J, Shih B-Y, Chang S-C. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing

radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):458–64.

62. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Dec;81(12):1144–51.

8- Annexes

1. Annexe 1 :

Classification FIGO des cancers du col utérin (2009) :

TNM	FIGO	Description
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion du col
Tis	Stade 0	Cancer in situ
T1	Stade 1	Tumeur limité au col
T1a	Stade IA	Tumeur non visible diagnostiquée par histologie
T1a1	Stade IA1	Profondeur d'invasion ≤ 3 mm et extension horizontale ≤ 7 mm
T1a2	Stade IA2	Invasion > 3 mm et < 5 mm, et extension horizontale ≤ 7 mm
T1b	Stade IB	Tumeur clinique ou tumeur $>$ stade Ia
T1b1	Stade IB1	Diamètre maximal ≤ 4 cm mesuré à l'IRM
T1b2	Stade IB2	Diamètre maximal > 4 cm
T2	Stade II	Invasion en dehors du sol mais ne touchant pas la paroi pelvienne ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Stade IIA	Dôme vaginal (2/3 supérieur) sans extension paramétriale
	Stade IIA1	≤ 4 cm
	Stade IIA2	> 4 cm
T2b	Stade IIB	Atteinte paramétriale évidente
T3	Stade III	Invasion du tiers inférieur du vagin et/ou jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec obstruction urétérale
T3a	Stade IIIA	Fourreau vaginale (1/3 inférieur)
T3b	Stade IIIB	Paramètre jusqu'à la paroi ou obstacle urétéral
T4	Stade IV	
	Stade IVA	Envahissement base vésicale et/ou paroi rectale
M1	Stade IVB	Métastases à distance

2. Annexe 2 :

Classification de Piver, Rutledge et Smith (Obstet Gynecol 1974)

Type I	Hystérectomie extra faciale.
Type II	Section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée; Colpectomie du tiers supérieur du vagin.
Type III	Exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne; Colpectomie de la moitié supérieure du vagin.
Type IV	Dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale; Colpectomie des trois quarts.
Type V	Exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle)

3. Annexe 3 :

Classification de Querleu et Morrow (Lancet Oncol 2008)

Type A : résection minimale du paracervix correspondant à une hystérectomie extrafasciale avec une section du paracervix médialement par rapport à l'uretère mais latéralement par rapport au col. Les ligaments utéro-sacrés et vésico-utérins sont sectionnés près de l'utérus. La résection vaginale n'excède pas 10 mm.

Type B : résection du paracervix au niveau de l'uretère après refoulement latéral de ce dernier. La résection des ligaments utéro-sacrés et vésico-utérins est partielle et la résection vaginal doit être au moins de 10 mm.

Type C : correspond à la classique hystérectomie radicale.

Type D : résection étendue latéralement et correspond aux rares indications d'exentérations pelviennes.

4. Annexe 4 :

ESMO Guidelines cervical cancer (Ann Oncol 2012)

Stage	Treatment	Issue
IA1	Conization or simple hysterectomy ± salpingo-oophorectomy and PLND if LVSI	Conservative surgery
IA2	Conization/radical trachelectomy or modified radical hysterectomy and PLND	Adjuvant CT/RT if risk factors (LVSI, G3, positive resection margins, multiple nodes)
IB1, IIA	Radical hysterectomy and PLND	Adjuvant CT/RT if risk factors (LVSI, G3, positive resection margins, multiple nodes)
IB2, IIB–IV	Combination CT/RT with cisplatin	NACT to large bulky tumors prior CT/RT

PLND, pelvic lymphadenectomy; LVSI, lymphovascular space invasion; CT, computed tomography; NACT, neoadjuvant chemotherapy; RT, radiation therapy.

5. Annexe 5 :

■ Classification OMS histologique des tumeurs du col utérin

Tumeurs épithéliales

Tumeurs épidermoïdes et précurseurs	
Carcinome épidermoïde (SAI)	8070/3
Kératinisant	8071/3
Non kératinisant	8072/3
A cellules basales	8083/3
Verruqueux	8051/3
Condylomateux	8051/3
Papillaire	8052/3
Lymphoépithélial	8082/3
A cellules transitionnelles	8120/3
Carcinome épidermoïde avec invasion précoce (micro invasif)	8076/3
Néoplasie intraépithéliale épidermoïde	
Néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN3)	8077/2
Carcinome épidermoïde in situ	8070/2
Lésions cellulaires épidermoïdes bénignes	
Condylome accuminé	
Papillome épidermoïde	8052/0
Polype fibroépithélial	
Tumeurs glandulaires et précurseurs	
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome mucineux	8480/3
Endocervical	8482/3
De type Intestinal	8144/3
A cellules en bague à chaton	8490/3
A déviation minimale	8480/3
Villex	8262/3
Adénocarcinome endométrioïde	8380/3
Adénocarcinome à cellules claires	8310/3
Adénocarcinome séreux	8441/3
Adénocarcinome mésonéphroïde	9110/3
Adénocarcinome avec invasion précoce	8140/3
Adénocarcinome in situ	8140/2
Dysplasie glandulaire	
Lésion glandulaire bénigne	
Papillome Müllérien	8560/3
Polype de l'endocol	8015/3
Autres tumeurs épithéliales	8015/3
Carcinome adénosquameux	
Carcinome à cellules vitreuses	
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome adénoïde basal	8098/3
Tumeurs neuro-endocriniennes	
Carcinoïde	8240/3
Carcinoïde atypique	8249/3
Carcinoïde à petites cellules	8041/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Carcinome indifférencié	8020/3

Tumeurs conjonctives et pseudo-tumeurs

Leiomyosarcome	8890/3
Sarcome du stroma endométrioïde de bas grade	8931/3
Sarcome endocervical indifférencié	8805/3
Sarcome botryoïde	8910/3
Sarcome alvéolaire des tissus mous	9581/3
Angiosarcome	9120/3
Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques	9540/3
Leiomyome	8890/0
Rhabdomyome génital	8905/0
Nodule à cellules étoilées post-opératoire	

Tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives

Carcinosarcome (tumeur mixte, maligne, müllérienne; carcinome)	8980/3
Adénosarcome	8933/3
Tumeur de Wilms	8960/3
Adénofibrome	9013/0
Adénomyome	8932/0

Tumeurs mélaniques

Mélanome malin	8720/3
Naevus bleu	8780/0

Tumeurs diverses

Tumeurs des cellules germinales	
Tumeur vitelline	9071/3
Kyste dermoïde	9084/0
Tératome mature kystique	9080/0

Tissu lymphoïde et hématopoïétique

Lymphome malin (type à spécifier)	
Leucémie (type à spécifier)	

Tumeurs secondaires

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais
FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Monsieur Geoffroy Atrous

80 pages – 22 tableaux – 15 figures

Résumé :

Introduction : L'incidence et la mortalité par cancer du col de l'utérus (CCU) sont en constante baisse depuis 30 ans en France grâce au développement du dépistage par le frottis cervico-utérin. La connaissance pré-thérapeutique du statut ganglionnaire lombo-aortique par le TEP-scanner ou la stadification chirurgicale est nécessaire dans les CCU localement avancés. Alors que la radiochimiothérapie concomitante (RCT) est devenue incontournable, la place de la chirurgie de clôture est encore débattue.

Objectifs : Evaluer les facteurs pronostiques et étudier l'impact de la stadification ganglionnaire dans la population globale puis dans la population ayant bénéficié d'une RCT.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective au centre hospitalier universitaire de Tours du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2013.

Résultats : Au total, 161 patientes ont été incluses durant cette période. Dans la population globale, la réalisation d'une chirurgie utérine ($p < 0,0001$), le caractère in sano de la chirurgie ($p = 0,008$) et la survenue d'une récidive loco régionale ($p = 0,0005$) ou de métastases ($p < 0,0001$) influencent significativement la survie. Dans le groupe des patientes traitées par RCT, la présence d'embolies tumorales ($p = 0,04$), la survenue d'une récidive locorégionale ($p = 0,0015$) ou de métastases ($p = 0,00083$) diminue la survie globale. La réalisation d'une stadification ganglionnaire ($p = 0,007$) augmente la survie globale. L'analyse multivariée des facteurs prédictifs de récidive locorégionale retrouve l'indice de masse corporelle ($OR = 0,68 [0,44-0,90] p = 0,02$) et la taille tumorale ($OR = 1,42 [1,07-2,16] p = 0,037$) comme facteurs indépendants. La survenue d'une récidive locorégionale est le seul facteur prédictif indépendant de métastases à distance ($OR = 68,1 [5,89-366,7] p = 0,006$).

Mots clés :

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| - Cancer du col utérin | - Lymphadénectomie lombo-aortique |
| - Facteurs pronostiques | - Embolies tumorales |
| - Stadification ganglionnaire | - Récidive locorégionale |

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles Body
Membres : Monsieur le Professeur Henri Marret
Monsieur le Professeur Olivier Le Floch
Madame le Docteur Lobna Ouldamer

Date de la soutenance : le 15 octobre 2015