




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Place de la chirurgie avant et après radiochimiothérapie des cancers du col localement évolués : à propos de 102 cas

Place of surgery before and after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical carcinoma: A retrospective study of 102 cases

V. Lavoué^{a,*}, L. Voguet^c, C. Bertel^a, H. Mesbah^b, D. Williaume^b,
B. Laguerre^b, P. Porée^b, F. Foucher^{a,b}, E. Montpetit^d,
M. Leblanc^c, J. Levêque^{a,b}

^a Service de gynécologie, CHU Anne-de-Bretagne, 16, boulevard de Bulgarie, BP 90347, 35203 Rennes cedex 2, France

^b CRLCC Eugène-Marquis, avenue Bataille-Flandres-Dunkerque, CS 44229, 35042 Rennes cedex, France

^c Service de gynécologie, centre hospitalier Bretagne-Atlantique, 20, boulevard Général-Maurice-Guillaudot, 56000 Vannes, France

^d Centre d'oncologie Saint-Yves, 11, rue du Docteur-Audic-Le-Ténéio 56000 Vannes, France

Reçu le 1^{er} août 2010 ; avis du comité de lecture le 10 octobre 2010 ; définitivement accepté le 18 octobre 2010

Disponible sur Internet le 30 novembre 2010

MOTS CLÉS

Cancer du col ;
Lymphadénectomie ;
Hystérectomie ;
Radiothérapie ;
Chimiothérapie

Résumé

Introduction. – Le cancer du col de l'utérus localement avancé repose sur la radiothérapie chimiosensibilisée. La place de la chirurgie de stadification ganglionnaire coelioscopique et de la chirurgie de clôture est débattue.

Patientes et méthodes. – Étude rétrospective multicentrique concernant 102 patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus localement avancé entre 1999 et 2008. L'impact sur la survie sans récurrence et globale des différentes séquences thérapeutiques a été étudié.

Résultats. – Sur les 102 patientes, 42 % des patientes étaient au stade IB, 47 % au stade II, 11 % au stade III et IVA. Toutes les patientes ont bénéficié d'une radiochimiothérapie. Quatre-vingt-un patientes ont eu une curiethérapie associée. Quarante-neuf patientes ont bénéficié d'une évaluation ganglionnaire avant traitement dont 62 par lymphadénectomie pelvienne et 31 avec une lymphadénectomie lombo-aortique associée. Quarante-deux patientes ont bénéficié d'une hystérectomie de clôture. Quarante-sept pour cent (29/62) des patientes ont

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : vincent.lavoue@chu-rennes.fr, vincent.lavoue@gmail.com (V. Lavoué).

KEYWORDS

Uterine cervical carcinoma;
Lymphadenectomy;
Hysterectomy;
Radiotherapy;
Chemotherapy

un envahissement ganglionnaire pelvien prouvé histologiquement et 58 % (18/31) ont un envahissement ganglionnaire lombo-aortique. Il n'existe pas de facteur prédictif de la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie. L'envahissement ganglionnaire préthérapeutique et la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie sont des facteurs pronostiques péjoratifs sur la survie sans récurrence et la survie globale. Il n'a pas été montré de bénéfice de la chirurgie pré- ou post-thérapeutique sur la survie de manière significative.

Conclusion. – Si la chirurgie permet d'apporter des renseignements pronostiques majeurs et la lymphadénectomie de stadification d'améliorer la stratégie thérapeutique, elle n'a pas de bénéfice démontré sur la survie.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Introduction. – The treatment of locally advanced cervical carcinoma of uterine cervix is based on concurrent chemoradiotherapy (CCR). The role of laparoscopic lymphadenectomy before CCR and hysterectomy after CCR is not consensual.

Patients and methods. – Retrospective multicentric study on 102 patients treated for locally advanced carcinoma of uterine cervix between 1999 and 2008. Disease-free survival and overall survival (OS) were studied.

Results. – Stages were: stage IB 42%, II 47% and stage III and IVA 11%. All patients received CCR. Eighty-one patients had associated brachytherapy. Sixty-two patients underwent laparoscopic lymphadenectomy before CCR and 31 patients had also para-aortic lymphadenectomy. Eighty-two patients had hysterectomy after CCR. Forty-seven percent (29/62) of patients had a histologically proven pelvic lymph node involvement and 58% (18/31) had a histologically proven para-aortic lymph node involvement. There is no predictor of the presence of residual tumor on hysterectomy. The lymph node involvement before treatment and the presence of residual tumor on hysterectomy were poor prognostic factors on relapse-free survival (SSR) and OS. It has not been shown to benefit from surgery pre- or post-CCR on survival.

Conclusion. – Surgery can provide major prognosis factor and especially lymphadenectomy before CCR can improve the therapeutic strategy but does not demonstrate significant survival benefit.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le traitement standard des cancers du col utérin localement évolués repose sur une radiothérapie chimiosensibilisée par un sel de platine suivie d'une curiethérapie utérovaginale depuis les essais randomisés publiés à la fin des années 1990 [1–7]. La radiochimiothérapie concomitante (RCC) permet de diminuer le risque relatif de décès de 50 % en diminuant les récurrences locales et à distance [8]. Dans les standards, options et recommandations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, la coelioscopie de stadification ganglionnaire préthérapeutique et l'hystérectomie de clôture ne sont que des options [9].

L'évaluation ganglionnaire préthérapeutique représente un enjeu important car l'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique principal dans le cancer du col utérin [6,10]. Malgré les progrès dans les techniques d'imagerie avec le scanner, l'IRM et la PET scanographie, le statut ganglionnaire pelvien et lombo-aortique reste difficile à déterminer, surtout pour les envahissements ganglionnaires de moins de 5 mm [11–14]. L'examen histologique reste la référence pour évaluer l'envahissement ganglionnaire et fait proposer à certaines équipes une lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo-aortique par coelioscopie afin de notamment élargir les champs d'irradiation à la région lombaire en cas d'envahissement de cette région [15–17]. Il a été démontré que la RCC ne stérilise pas constamment des ganglions envahis laissés en place [17,18] et en consé-

quence la lymphadénectomie pelvienne reste pratiquée par de nombreuses équipes françaises.

La place de la chirurgie de clôture après la RCC est également discutée en France (malgré les tentatives d'essai randomisé). Elle apporte un certain nombre de complications (essentiellement de type urinaire) avec un bénéfice incertain sur la survie globale (SG) [19] même si un bénéfice sur la survie sans récurrence (SSR) a pu être démontré [20].

Nous rapportons ici l'expérience de centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes, du centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC) de Rennes, du centre hospitalier (CH) de Vannes et du centre de radiothérapie Saint-Yves de Vannes concernant les patientes atteintes d'un cancer du col localement avancé. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'influence de la chirurgie préthérapeutique et de la chirurgie de clôture sur la SG et SSR dans les cancers du col localement avancés. Les facteurs prédictifs de la présence d'un résidu tumoral sur la pièce opératoire ont également été évalués.

Patientes et méthodes**Patientes**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 102 patientes traitées pour un cancer invasif du col de l'utérus localement avancé, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2008 au

sein du CHU et du CRLCC de Rennes ($n=68$), du CH et du centre Saint-Yves de Vannes ($n=34$), sélectionnées à partir du codage programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) des quatre structures. Les patientes incluses avaient une confirmation histologique de cancer du col infiltrant. Les cancers du col ont été classés selon la classification de la Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO) [21]. La définition d'un cancer du col localement avancé était les cancers du col de stade IB1 avec un envahissement ganglionnaire prouvé histologique, de stade IB2, de stade IIA et B, de stade III et de stade IVA. Les patientes incluses ont toutes reçu une RCC avec ou sans hystérectomie post-RCC. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'une hystérectomie initiale (avant RCC). Les informations ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des quatre établissements cités. Les informations recherchées portaient sur l'âge de la patiente au moment du diagnostic de cancer du col, le bilan préthérapeutique réalisé (scanner, IRM, *PET Scan*, lymphadénectomie pelvienne), le type histologique de cancer du col, son stade selon la FIGO, les champs d'irradiation réalisés, la dose délivrée en curiethérapie, le type de chirurgie réalisée en fin de traitement, l'existence d'un résidu tumoral ainsi que sa taille, les complications survenues, la durée du suivi post-traitement, la survenue d'une récurrence locale ou à distance, le décès de la patiente.

Chirurgie coelioscopique préthérapeutique

L'évaluation ganglionnaire chirurgicale, quand elle a été réalisée, a été faite systématiquement par voie laparoscopique de manière transpéritonéale : après la création du pneumopéritoine, une caméra de 10 mm était introduite en transombilical ainsi que trois trocarts de 5 à 10 mm en pelvien. Le curage pelvien a été réalisé de chaque côté entre le nerf obturateur, l'artère ombilicale et les vaisseaux iliaques externes jusqu'au niveau de la bifurcation iliaque commune. En cas de réalisation d'un curage lombo-aortique associé, celui-ci a été mené entre les uretères en latéral jusque sous la veine rénale gauche, incluant les ganglions iliaques primitifs.

Radiochimiothérapie concomitante et curiethérapie

Les patientes ont toutes bénéficié d'une radiothérapie pelvienne chimiosensibilisée avec l'administration de cisplatine à raison de 40 mg/m² une fois par semaine pendant cinq semaines. La radiothérapie pelvienne externe a été délivrée selon quatre plans orthogonaux : antéropostérieur, postéro-antérieur et deux latéraux. La limite supérieure des champs était l'espace intervertébral L4–L5. La limite inférieure était représentée par une ligne passant au milieu du trou obturateur. Les limites latérales étaient représentées par une ligne passant à 2 cm en dehors du mur osseux pelvien. La limite antérieure passait par une ligne tangentielle au pubis et la limite postérieure passait par une ligne tangentielle à l'espace intervertébral S2–S3. L'irradiation pelvienne a délivré en moyenne une dose de 46,5 (± 4) Gy avec un fractionnement de 1,8 Gy, cinq jours par semaine. Tous les champs ont été traités quotidiennement avec un

faisceau de 15 à 18 MV. Quand une extension des champs d'irradiation au territoire lombo-aortique était indiquée, les champs d'irradiation étaient élargis jusqu'au niveau de l'espace intervertébral T12–L1 avec des limites latérales situées à 4 cm de la ligne médiane. La curiethérapie (si réalisable) était soit utérovaginale, soit vaginale (si réalisée après l'hystérectomie de clôture) et en bas débit de dose ou en haut débit de dose. Elle a délivré de 12 à 14 Gy.

Chirurgie de clôture

La chirurgie (si réalisée) était effectuée en moyenne huit semaines après la fin de l'irradiation. Elle a consisté soit en une colpohystérectomie élargie (Piver 2), soit en une hystérectomie extrafasciale (Piver 1), soit en une exentération pelvienne.

Analyse histologique

En cas de lymphadénectomie, en fonction de la taille du ganglion, une ou plusieurs sections par ganglion lymphatique ont été réalisées et colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine. Les pièces d'hystérectomie (si réalisée) ont été étudiées de manière standard : des coupes sériées au niveau du col ont été réalisées et chaque coupe a été examinée au microscope à la recherche d'un résidu tumoral. En cas de lésion invasive sur la pièce d'hystérectomie, cela a été considérée comme une maladie résiduelle post-RCC.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, États-Unis). Le test du Chi² ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour évaluer la relation entre le résidu tumoral sur la pièce opératoire et les données clinicopathologiques. Les variables quantitatives ont été comparées avec le test de Wilcoxon. La SSR et la SG ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Nous avons évalué l'influence des facteurs cliniques, pathologiques et thérapeutiques sur la SSR et la SG en utilisant le test de Log-Rank. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population étudiée

La moyenne d'âge des patientes était de 49 (± 14) ans. Les caractéristiques des patientes sont reportées dans le [Tableau 1](#). La taille moyenne clinique de la tumeur cervicale avant traitement est de 47 (± 14) mm. Soixante-douze patientes ont bénéficié d'une IRM préthérapeutique avec une taille tumorale moyenne mesurée à 50 (± 14) mm.

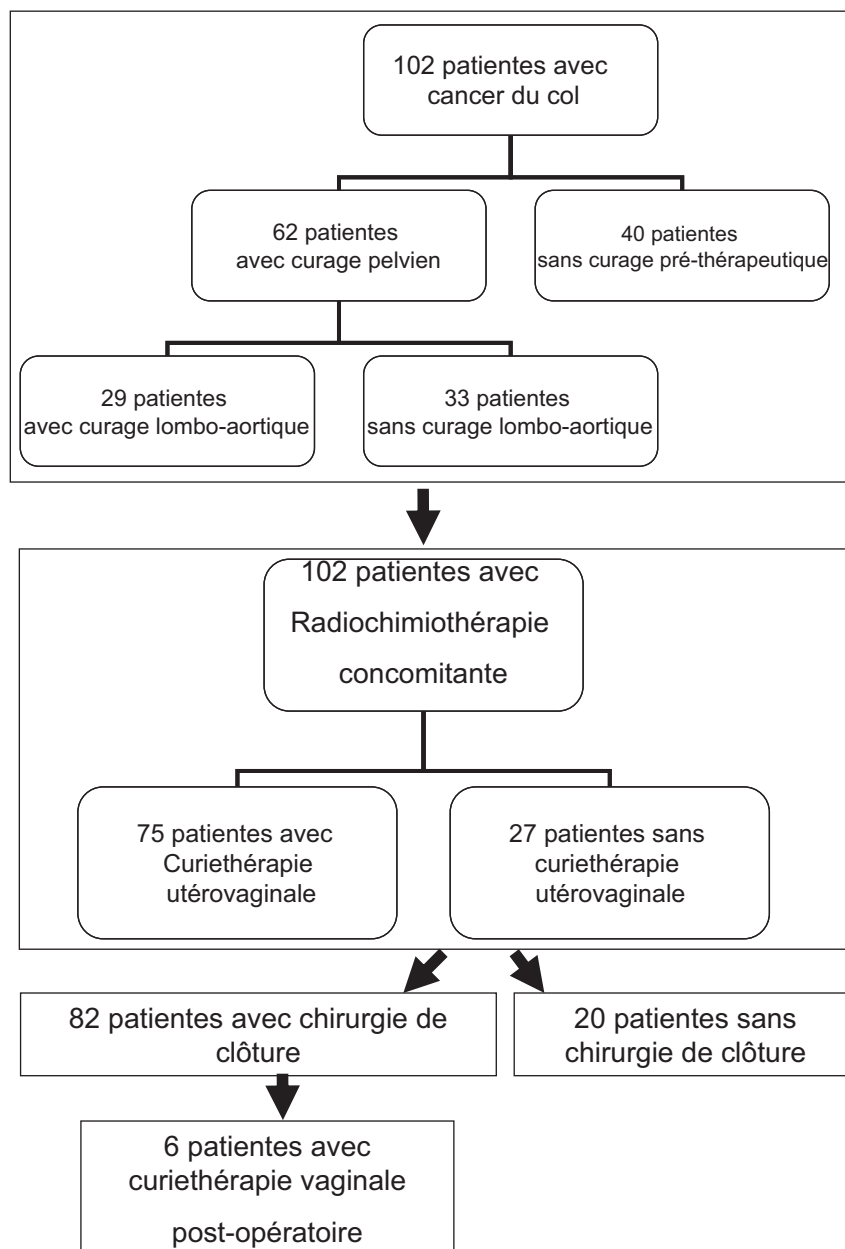


Figure 1 Organigramme présentant le traitement reçu par les 102 patientes atteintes d'un cancer du col localement avancé. *Flow chart showing the treatment of 102 patients with locally advanced cervical carcinoma.*

Évaluation ganglionnaire dans le bilan préthérapeutique (scanner, IRM, PET Scan et lymphadénectomie cœlioscopique)

Quatre-vingt-dix-sept patientes ont bénéficié d'une évaluation ganglionnaire préthérapeutique : 48 patientes ont bénéficié d'une IRM, 52 d'un scanner, 21 d'un PET Scan, 62 d'un curage pelvien dont 29 associé à un curage lombo-aortique (Fig. 1). Vingt-neuf patientes avaient un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement (47 % des patientes ayant bénéficié d'un curage pelvien). Sur les 48 patientes ayant bénéficié d'une IRM, toutes ont bénéficié également d'un curage pelvien (\pm lombo-aortique). Sur 18 patientes présentant des adénopathies à l'IRM, sept

patientes avaient un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement. Sur les 30 patientes sans adénopathies repérées à l'IRM, 13 présentaient un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement. La sensibilité de l'IRM pour détecter un envahissement ganglionnaire pelvien histologique est de 35 % avec un taux de faux positifs (FP) de 61 % (Tableau 2). La spécificité de l'IRM vis-à-vis de l'envahissement ganglionnaire pelvien est de 61 % avec un taux de faux négatifs (FN) de 43 %. Sur les 21 patientes ayant bénéficié d'un PET Scan, toutes ont bénéficié d'un curage pelvien (\pm lombo-aortique). Sur neuf patientes présentant une fixation suspecte ganglionnaire au PET Scan, cinq avaient un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement. Sur les 12 patientes sans fixation suspecte, trois

Tableau 1 Caractéristiques des patientes et traitement effectué.*Characteristics of the patients and treatment performed.*

Caractéristiques	n	%
<i>Âge des patientes (ans)</i>		
20–39	27	26
40–59	53	52
60–79	22	22
<i>Type histologique</i>		
Carcinome épidermoïde	80	78
Adénocarcinome	20	20
Neuroendocrine	2	2
<i>Stade FIGO</i>		
IB1 avec N+	8	8
IB2	35	34
IIA	7	7
IIB	41	40
IIIA	5	5
IIIB	4	4
IVA	2	2
<i>Curage pelvien cœlioscopique pré-RCC</i>	62	61
<i>Curage lombo-aortique cœlioscopique pré-RCC</i>	29	28
<i>Hystérectomie post-RCC</i>	82	80
<i>Curiethérapie</i>		
Avant hystérectomie	75	74
Après hystérectomie	6	6
Aucune	21	20

FIGO : Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens ; RCC : radiochimiothérapie concomitante.

patientes avaient un envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement. La sensibilité du *PET Scan* pour détecter un envahissement ganglionnaire histologique est de 63 % et sa spécificité de 69 % (Tableau 2). Les taux de FP et de FN du *PET Scan* sont respectivement de 44 et de 25 %.

Sur les 29 patientes avec un curage pelvien positif prouvé histologiquement, 18 ont bénéficié d'un curage lombo-aortique qui s'est révélé porteur d'un envahissement ganglionnaire dans neuf cas (50 %). Parmi les patientes ayant un envahissement tumoral lombo-aortique, toute avait au moins un ganglion pelvien envahi. Onze patientes sur les 29 ayant un envahissement ganglionnaire pelvien n'ont pas bénéficié d'un curage lombo-aortique. Cela est expliqué le plus souvent par des examens extemporanés du curage pelvien faussement négatif, parfois par des difficultés techniques chirurgicales ou anesthésiques (Tableau 3).

Radiochimiothérapie et curiethérapie

La RCC a été réalisée au niveau pelvien pour les 102 patientes avec une moyenne de dose de 46,5 (\pm 4) Gy. Vingt-sept patientes ont bénéficié d'une extension des champs d'irradiation au territoire lombo-aortique (en cas d'envahissement ganglionnaire prouvé histologiquement ou en cas d'adénopathie lombo-aortique suspecte à l'imagerie en l'absence de curage lombo-aortique) (Fig. 1).

Soixante-quinze patientes ont bénéficié d'une curiethérapie utérovaginale (à bas débit de dose dans 40 cas et haut débit de dose dans 35 cas) permettant de délivrer 12 à 14 Gy (Fig. 1). Six patientes ont bénéficié d'une curiethérapie vaginale post-hystérectomie. Vingt et une patientes n'ont pas pu bénéficier de curiethérapie en raison de contraintes techniques (impossibilité de poser le moule vaginal).

Hystérectomie de clôture et réponse au traitement

Le résidu tumoral a été évalué cliniquement et/ou par imagerie (IRM dans 29 des cas ou scanner dans 15 des cas) et/ou par anatomopathologie sur l'hystérectomie de clôture. Une hystérectomie de clôture a été réalisée dans 82 cas (Fig. 1). Elle a consisté en une colpohystérectomie élargie (Piver 2) dans 48 cas, une hystérectomie extrafasciale (Piver 1) dans 27 cas, une exentération pelvienne dans cinq cas et un abandon de chirurgie dans deux cas. Elle a été réalisée en moyenne 61 (\pm 41) jours après la fin de l'irradiation. Un résidu tumoral a été retrouvé à l'examen anatomopathologique sur pièce opératoire chez 43 patientes (52 %) avec une taille histologique mesurée à 20 (\pm 19) mm. L'examen clinique a objectivé un résidu tumoral après radiochimiothérapie (\pm curiethérapie) dans 42 cas sur 102 patientes avec une moyenne de taille tumorale résiduelle estimée à 24 (\pm 17) mm. Chez les 82 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie de clôture, l'examen clinique préopératoire a objectivé un résidu tumoral chez 37 patientes, confirmé histologiquement chez 22 patientes seulement. La sensibilité et la spécificité de l'examen clinique après radiochimiothérapie à objectiver un résidu tumoral est respectivement de 51 et de 62 %.

Un scanner post-radiochimiothérapie a été réalisé chez 15 patientes. Le scanner a détecté un résidu post-tumoral chez huit patientes avec une taille moyenne de 19 (\pm 20) mm. Dix patientes ont bénéficié d'un scanner post-radiochimiothérapie avec une hystérectomie de clôture. Pour ces dix patientes, le scanner a objectivé un résidu tumoral pour cinq patientes qui a été confirmé à l'anatomopathologie de l'hystérectomie de clôture dans trois cas. La sensibilité et la spécificité du scanner après radiochimiothérapie à détecter un résidu tumoral sont toutes les deux de 50 %. Une IRM post-radiochimiothérapie a été réalisée chez 29 patientes. L'IRM a objectivé un résidu tumoral chez 16 patientes (55 %) avec une taille moyenne de 19 (\pm 19) mm. Vingt-trois patientes ont bénéficié d'une IRM post-radiochimiothérapie avec une hystérectomie de clôture. Pour ces 23 patientes, l'IRM a objectivé un résidu tumoral pour 14 patientes qui a été confirmé à l'anatomopathologie de l'hystérectomie de clôture dans dix cas. La sensibilité et la spécificité de l'IRM après radiochimiothérapie à objectiver un résidu tumoral est respectivement de 77 et de 60 %.

Il n'a pas été retrouvé de facteur prédictif de la présence d'un résidu tumoral prouvé histologiquement (donc d'une réponse tumorale incomplète) après la radiochimiothérapie (Tableau 4). Notamment l'envahissement ganglionnaire pelvien ou lombo-aortique avant radiochimiothérapie n'est pas un facteur lié à l'absence de stérilisation tumorale sur la pièce opératoire d'hystérectomie par la radiochimiothérapie.

Tableau 2 Sensibilité et spécificité de l'IRM et de la PET scanographie à détecter un envahissement tumoral ganglionnaire histologiquement prouvé chez des patientes atteintes d'un cancer du col localement évolué.
Sensitivity and specificity of MRI and PET-CT in detecting tumoral lymph node involvement in patients with locally advanced cervical carcinoma.

	Nombre de patientes	Nombre de patientes ayant un envahissement à l'imagerie (%)	Sensibilité de l'examen à détecter un envahissement ganglionnaire	Spécificité de l'examen à détecter un envahissement ganglionnaire
IRM	48	18 (38)	35%	61%
PET Scan	21	9 (43)	63%	69%

Tableau 3 Statut ganglionnaire anatomopathologique en fonction du stade de la Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO).

Histologic node status according to the FIGO stage.

Stade FIGO	Nombre de patientes avec un curage pelvien préthérapeutique	Nombre de patientes avec ganglion pelvien envahi (%)	Nombre de patientes avec un curage lombo-aortique préthérapeutique	Nombre de patiente avec ganglion lombo-aortique envahi (%)
IB1	8	8 (100 ^a)	5	1 (20)
IB2	21	7 (33)	10	4 (40)
II	29	13 (45)	12	3 (25)
III	4	1 (25)	2	1 (50)
Total	62	29 (47)	29	9 (31)

^a Critères d'inclusion.

Tableau 4 Facteurs prédictifs de la présence d'un résidu tumoral sur l'hystérectomie de clôture réalisée après radiochimiothérapie concomitante (RCC) (\pm curiethérapie).

Predictive factors of the presence of a residual tumor on the hysterectomy specimen after concurrent chemoradiotherapy (CCR) (with or without brachytherapy).

Paramètre	<i>n</i>	Présence d'un résidu tumoral	%	<i>p</i>
Âge (ans)				
≤ 45	41	20	49	0,65
> 45	41	23	56	
Histologie				
Épidermoïde	65	30	46	0,10
Adénocarcinome	15	11	73	
Neuroendocrine	2	0	0	
Stade FIGO				
IB1	8	3	37	0,68
IB2	35	17	49	
IIA	6	4	67	
IIB	28	15	54	
III	4	3	75	
IVA	1	1	100	
Envahissement ganglionnaire pelvien préthérapeutique^a				
Oui	24	13	54	0,51
Non	29	12	41	
Envahissement ganglionnaire lombo-aortique préthérapeutique^b				
Oui	8	6	75	0,44
Non	18	9	50	

FIGO : Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens.

^a Cinquante-trois des 82 patientes avec une hystérectomie de clôture ont bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne cœlioscopique

^b Vingt-six des 82 patientes avec une hystérectomie de clôture ont bénéficié d'une lymphadénectomie lombo-aortique cœlioscopique

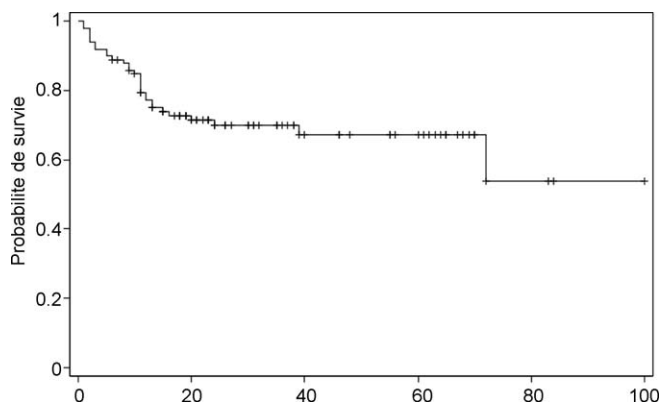


Figure 2 Courbe de survie sans récurrence (en mois) pour l'ensemble de la population ($n=102$).

Disease-free survival curve (months) for all the patients ($n=102$).

La morbidité enregistrée pour les patientes est essentiellement urinaire et digestive. Quatorze patientes (13,7%) ont présenté une morbidité urinaire de grade 2 ou 3 et 13 patientes (12,7%) ont présenté une morbidité digestive de grade 2 ou 3 selon l'échelle de Chassagne et al. [22].

Étude de la survie sans récurrence et de la survie globale

Les taux de SSR à deux et cinq ans étaient de 69,8 et 53,7%, respectivement (Fig. 2). Trente-trois récurrences (32%) ont été observées dans un délai moyen de neuf (\pm huit) mois. Quarante-vingt-quatre pour cent des récurrences ont eu lieu dans les deux premières années après la fin du traitement. En analyse univariée, la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie et la présence d'un envahissement ganglionnaire préthérapeutique prouvé histologiquement sont des facteurs pronostiques négatifs sur la SSR ($p=0,005$ et $p=0,008$, respectivement) (Fig. 3 et

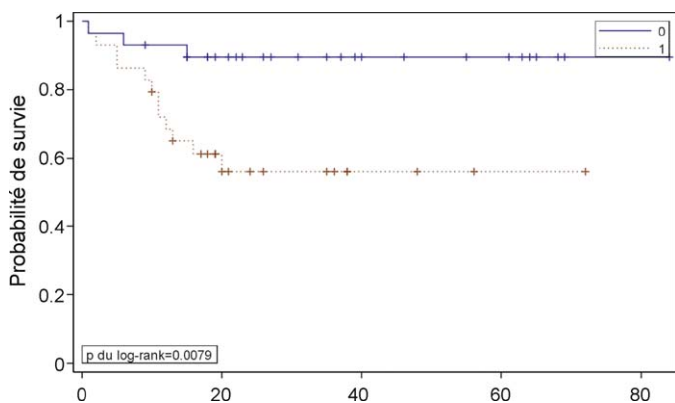


Figure 3 Courbes de survie sans récurrence en mois en fonction du statut ganglionnaire pelvien préthérapeutique (0: pas d'envahissement ganglionnaire; 1: envahissement ganglionnaire).

Disease-free survival (months) according to the pelvic nodal status before the treatment (0: no nodal metastasis; 1: presence of metastatic cells).

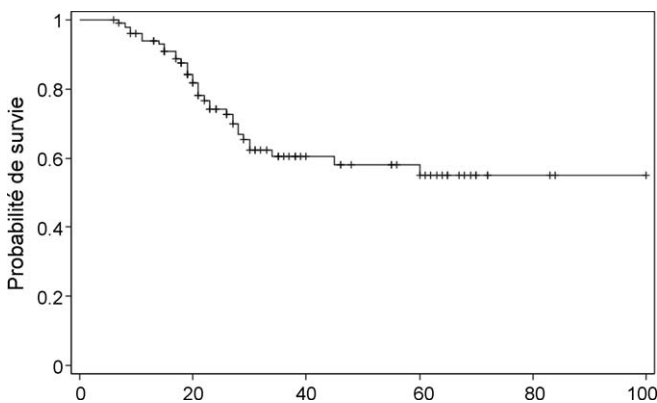


Figure 4 Courbe de survie globale (en mois) pour l'ensemble de la population ($n=102$).

Overall survival curve (months) for the whole population ($n=102$).

Tableau 4). On ne retrouve pas d'impact significatif de la lymphadénectomie préthérapeutique sur la SSR et la SG ($p=0,5$ et $0,22$, respectivement).

Les taux de SG à deux et cinq ans étaient de 72,7 et 54,9% (Fig. 4). Trente-quatre patientes (33%) sont décédées au cours du suivi (suivi moyen 33 (\pm 20) mois). En analyse univariée, la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie et le stade clinique II et supérieurs de la FIGO sont des facteurs pronostiques péjoratifs sur la SG ($p=0,002$ et $p=0,015$, respectivement) (Fig. 5 et Tableau 5). On ne retrouve pas d'impact significatif de l'hystérectomie de clôture sur la SSR et la SG ($p=0,14$ et $0,40$, respectivement).

Discussion

Notre étude rétrospective rapporte une série de patientes atteintes d'un cancer du col localement évolué ($n=102$). Elle témoigne de la difficulté d'homogénéisation de la prise en charge des cancers évolués du col de l'utérus : le stan-

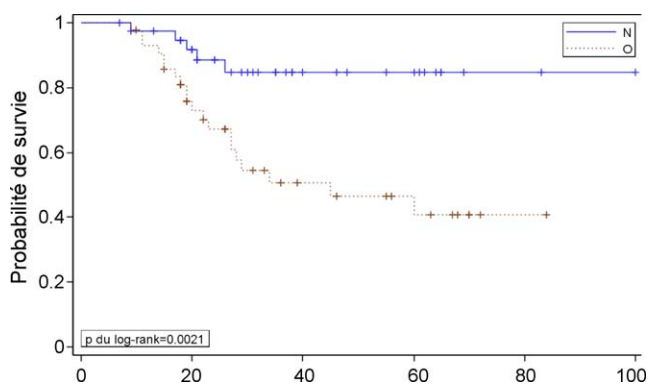


Figure 5 Courbes de survie globale en mois en fonction de la présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie (O: présence d'un résidu tumoral; N: absence de résidu tumoral). *Overall survival curve according the existence of a residual tumor on the hysterectomy specimen (O: presence of a residual tumor; N: no residual tumor).*

Tableau 5 Survie sans récurrence et survie globale des patientes prise en charge par radiochimiothérapie.
Disease-free and overall survival of the patients treated with concurrent chemoradiotherapy (CCR).

Paramètre	Taux de survie sans récurrence à 5 ans (%)	<i>p</i>	Taux de survie globale à 5 ans (%)	<i>p</i>
Âge (ans)				
≤ 45	67	0,98	60	0,88
> 45	62		57	
Taille clinique (mm)				
< 50	66	0,43	68	0,49
≥ 50	64		56	
Type histologique				
Carcinome épidermoïde	65	0,38	65	0,35
Adénocarcinome	59		44	
Stade FIGO				
IB	78	0,04	74	0,01
II et supérieur	56		40	
Hystérectomie de clôture				
Oui	70	0,14	67	0,40
Non	50		50	
Résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie				
Oui	57	0,005	87	0,002
Non	87		48	
Lymphadénectomie pelvienne (± lombo-aortique) préthérapeutique				
Oui	70	0,5	65	0,22
Non	60		48	
Envahissement ganglionnaire pelvien prouvé histologiquement préthérapeutique				
Oui	55	0,007	50	0,09
Non	90		80	
Envahissement ganglionnaire lombo-aortique prouvé histologiquement préthérapeutique				
Oui	65	0,38	28	0,45
Non	56		62	

FIGO : Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens.

dard du traitement qu'est la radiochimiothérapie est bien respecté mais les modalités de l'évaluation préthérapeutique entre les différentes imageries (scanner, IRM, PET Scan ou lymphadénectomie coelioscopique) sont très variables de même que les modalités d'évaluation du résidu tumoral post-thérapeutique (scanner, IRM ou chirurgie). Devant la faiblesse de sensibilité et de spécificité des techniques d'imagerie pour évaluer l'envahissement ganglionnaire ou le résidu tumoral post-radiochimiothérapie, notre série montre bien le gain sur l'évaluation du pronostic apporté par la chirurgie : l'envahissement ganglionnaire et le résidu tumoral prouvés histologiquement sont des facteurs de mauvais pronostic majeurs sur la SSR et la SG. Cependant, le bénéfice de la lymphadénectomie préthérapeutique ou de l'hystérectomie de clôture sur la SG ou SSR n'a pas pu être prouvé de manière significative (Tableau 5). Cela peut être dû à la nature rétrospective de l'étude et au faible nombre de patientes rendant compte d'une faible puissance statistique.

Dans notre étude, la fréquence de l'envahissement pelvien dans les stades IB2 et II est respectivement de 33 et 45%. Cela est proche de ce qui est retrouvé dans la littérature : dans les stades IB, l'envahissement ganglionnaire

pelvien est compris entre 11,5 et 21,7% et dans les stades IIA et IIB, les incidences rapportées varient respectivement de 10 à 26,7% et de 28,6 à 43,4% [23,24]. La fréquence de l'envahissement lombo-aortique apparaît importante avec des taux d'envahissement à 40 et 25% pour les stades IB2 et II respectivement dans notre série, alors que la littérature montre des taux de 7 à 17% pour les stades avancés [25,26]. Cependant, il s'agit probablement d'un biais de la série avec des prises en charges hétérogènes. En effet, les patientes présentant un envahissement pelvien détecté lors de l'examen extemporané bénéficiaient, le plus souvent, d'un curage lombo-aortique associé. Cela explique la fréquence élevée de l'envahissement lombo-aortique prouvé histologiquement dans notre série et confirme que les facteurs de risque de l'envahissement lombo-aortique est l'envahissement pelvien [27]. Onze patientes n'ont pas bénéficié de curage lombo-aortique alors qu'il existait un envahissement pelvien. Cela est expliqué par la faiblesse de la sensibilité de l'examen extemporané pour détecter l'envahissement ganglionnaire même quand celui-ci est focalisé sur le ganglion sentinelle que ce soit dans le cancer du col [28] ou d'autres cancers tels que le cancer du sein [29].

Bien qu'impactée négativement par sa nature rétrospective et l'hétérogénéité des prises en charge, notre série montre une certaine réalité de la prise en charge des cancers du col de l'utérus. Dans notre série, la sensibilité et la spécificité pour évaluer l'envahissement ganglionnaire des moyens d'imagerie restent modestes. Comme d'autres études nous montrons que le *PET Scan* a une sensibilité et une spécificité à détecter un envahissement ganglionnaire supérieures aux autres moyens d'imagerie (IRM ou scanner) [11,12,14]. Cependant dans notre série, la sensibilité et la spécificité du *PET Scan* sont respectivement de 63 et 69% et sont inférieures aux chiffres de la littérature. En effet, Rose et al. retrouvent dès 1999 une sensibilité de 75% et une spécificité de 92% [13] de cet outil radiologique, confirmé ensuite par d'autres séries [14,30]. Si la sensibilité de notre série s'approche des chiffres des séries de la littérature, la spécificité du *PET Scan* est décevante pour les 21 patientes qui en ont bénéficié avec quatre FP retrouvés sur neuf patientes avec anomalie de fixation, rendant une valeur prédictive positive du *PET Scan* assez mauvaise (55%). Il faut bien entendu modérer ces résultats car notre étude est rétrospective sur un nombre faible de patiente (21 patientes avec un *PET Scan*). Cependant, ces résultats peuvent illustrer la moins bonne performance des examens complémentaires quand ils ne sont plus réalisés dans un contexte d'étude prospective avec des équipes ultras spécialisées. Ainsi, la connaissance du statut ganglionnaire d'un cancer du col de l'utérus passe par une lymphadénectomie. L'imagerie, même reposant sur le *PET Scan*, peut entraîner, avec sa faible sensibilité et sa potentielle mauvaise spécificité en pratique courante, des sous-traitements ou des sur-traitements des patientes. En effet si le statut ganglionnaire lombo-aortique est mal évalué, les champs d'irradiation peuvent être abusivement étendus en lombo-aortique ou malencontreusement limités en pelvien.

Leblanc et al. proposent une évaluation ganglionnaire coelioscopique seulement lombo-aortique pour guider les champs d'irradiation, abandonnant le curage pelvien au prétexte que celui-ci sera forcément inclus dans l'aire d'irradiation [15]. Cependant en l'absence de curage pelvien, la connaissance du statut ganglionnaire est incomplète, donnant ainsi une information pronostique partielle. De plus, il est montré que la radiochimiothérapie ne permet pas une stérilisation complète des ganglions pelviens envahis laissés en place [18]. Une lymphadénectomie préalable à la radiochimiothérapie emportant les ganglions envahis autorise à penser la possibilité d'une stérilisation tumorale ganglionnaire supérieure. L'équipe de Leblanc et al. a même en effet pu montrer un effet thérapeutique du curage lombo-aortique pour les patientes porteuses de micrométastases (< 5 mm) ganglionnaires, rejoignant la courbe de survie des patientes sans métastase ganglionnaire lombo-aortique [15]. À la lecture de ces résultats, on pourrait imaginer une stratégie de stadification chirurgicale emportant les ganglions pelviens et secondairement les ganglions lombo-aortiques en cas d'envahissement pelvien. Cependant, les modestes performances de l'examen extemporané des lymphadénectomies en termes de sensibilité vont empêcher la réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique pour certaines patientes. Comme un deuxième geste chirurgical de stadification, qui retarderait la réalisation de

la radiochimiothérapie, paraît peu envisageable, la stadification ganglionnaire complète à la fois pelvienne et lombo-aortique avant la réalisation d'une radiochimiothérapie paraît une option intéressante, apportant des renseignements primordiaux sur le pronostic et sur les choix de stratégie thérapeutique [16,17]. Dans notre étude et la littérature [31–33], la lymphadénectomie préthérapeutique n'a pas démontré de bénéfices clairs sur la SG et SSR pour les patientes atteintes de cancer localement évolué. Cependant, l'optimisation de la stadification ganglionnaire préthérapeutique semble apporter un bénéfice sur la survie des patientes dans certaines études [32,34].

Après radiochimiothérapie, la place de la chirurgie est également discutée. En effet les bénéfices de l'hystérectomie de clôture en termes de contrôle local de la maladie ou de SG ne sont pas clairement démontrés [19,20]. Notre étude montre que l'examen clinique et les examens d'imagerie ont une mauvaise sensibilité et spécificité à évaluer la présence d'un résidu tumoral (au maximum de respectivement 75 et 60% pour l'IRM). Nous n'avons pas retrouvé de critères prédictifs à la présence d'un résidu tumoral post-radiochimiothérapie. Azria et al. retrouvent l'envahissement ganglionnaire comme un facteur prédictif de la présence d'un résidu tumoral [35]. Cependant, il s'agit dans cette étude de ganglions envahis pelviens persistants après irradiation pelvienne et non de ganglions envahis retrouvés avant irradiation, comme dans l'étude actuelle. Seul l'examen anatomopathologique sur pièce opératoire permet un diagnostic de certitude et renseigne ainsi sur un critère pronostique important de survie (Tableau 5). Cependant, ce critère pronostique anatomopathologique se fait au prix d'une certaine morbidité (essentiellement urinaire), sans gain pour adapter une stratégie thérapeutique et sans gain démontré sur les SG et SSR (Tableau 5) [19].

Conclusion

Notre étude rétrospective portant sur 102 patientes atteintes d'un cancer du col localement avancé, montre les faibles sensibilités et spécificités des examens d'imagerie à la fois pour évaluer l'envahissement ganglionnaire préthérapeutique et le résidu tumoral post-radiochimiothérapeutique. Nous n'avons pas démontré de bénéfice sur la SG et SSR de la chirurgie de stadification ganglionnaire coelioscopique, ni de la chirurgie de clôture. Cependant seule la chirurgie apporte des renseignements pronostiques fiables importants pour ces patientes. Notamment, la coelioscopie préthérapeutique pour réaliser une lymphadénectomie, surtout si celle-ci concerne les territoires pelviens et lombo-aortiques d'emblée, permet d'adapter la stratégie thérapeutique.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs 3rd CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant

- hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154–61.
- [2] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137–43.
- [3] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler Jr WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339–48.
- [4] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144–53.
- [5] Peters 3rd WA, Liu PY, Barrett 2nd RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–13.
- [6] 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* 2001;358:781–6.
- [7] 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.
- [8] Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two gynecologic oncology group (GOG) trials. *Gynecol Oncol* 2007;105:427–33.
- [9] FNLCC. Standards, options et recommandations. *Cancers invasifs du col utérin. Stades non métastatiques*. FNLCC; 1999.
- [10] Rouzier R, Morice P, De Crevoisier R, Pomel C, Rey A, Bonnet K, et al. Survival in cervix cancer patients treated with radiotherapy followed by radical surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:424–33.
- [11] Lin WC, Hung YC, Yeh LS, Kao CH, Yen RF, Shen YY. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003;89:73–6.
- [12] Yeh LS, Hung YC, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep* 2002;9:1289–92.
- [13] Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, Faulhaber PF, Abdul-Karim FW, Miraldi F. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41–5.
- [14] Choi HJ, Roh JW, Seo SS, Lee S, Kim JY, Kim SK, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006;106:914–22.
- [15] Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304–11.
- [16] Lavoue V, Bats AS, Rouzier R, Coutant C, Barranger E, Darai E. Sentinel lymph node procedure followed by laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with IB2-II cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2654–61.
- [17] Lavoue V, Bats AS, Darai E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy are required to stage locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:427–8 [author reply 428–9].
- [18] Houvenaeghel G, Lelievre L, Rigouard AL, Buttarelli M, Jacquemier J, Viens P, et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:74–9.
- [19] Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (groupe des chirurgiens de centre de lutte contre le cancer). *Gynecol Oncol* 2006;102:523–9.
- [20] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343–53.
- [21] Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH, International Federation of Gynecology and Obstetrics. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994–1997 FIGO committee on gynecologic oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:5–10.
- [22] Chassagne D, Sismondì P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P, et al. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993;26:195–202.
- [23] Lai CH, Chang HC, Chang TC, Hsueh S, Tang SG. Prognostic factors and impacts of adjuvant therapy in early-stage cervical carcinoma with pelvic node metastases. *Gynecol Oncol* 1993;51:390–6.
- [24] Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73:106–10.
- [25] Berman ML, Keys H, Creasman W, DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a gynecologic oncology group study). *Gynecol Oncol* 1984;19:8–16.
- [26] Havrilesky LJ, Leath CA, Huh W, Calingaert B, Bentley RC, Soper JT, et al. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93:429–34.
- [27] 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;85:1547–54.
- [28] Barranger E, Coutant C, Cortez A, Uzan S, Darai E. Sentinel node biopsy is reliable in early-stage cervical cancer but not in locally advanced disease. *Ann Oncol* 2005;16:1237–42.
- [29] Lavoue V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, et al. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2556–61.
- [30] Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183–91.
- [31] Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:160–7.

- [32] Delpech Y, Tulpin L, Bricou A, Barranger E, Delpech Y, Tulpin L, et al. Stadification ganglionnaire des cancers du col utérin avancés. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:30–5.
- [33] 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;107:S122–4.
- [34] Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer* 2008;112:1874–6.
- [35] Azria E, Morice P, Haie-Meder C, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:332–7.