# Université de Poitiers
# Faculté de Médecine et Pharmacie

**ANNEE 2022**

## THESE
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**
**(décret du 25 novembre 2016)**

Présentée et soutenue publiquement
**Par Clélie CASTEX,**
**Née le 27/01/1994**

le 08 septembre 2022, à Poitiers

# Place de la chirurgie de clôture après radio-chimiothérapie et curiethérapie dans les cancers du col utérin localement avancés, au CHU de Poitiers

**COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Nicolas Isambert

**Membres** :

Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon
Madame la Docteur Amélie Charveriat
Monsieur le Docteur Antoine Berger

**Directeur de thèse** : Madame la Docteur Florence Coste

UNIVERSITE DE POITIERS

*Faculté de Médecine et de Pharmacie*

*Le Doyen,*

Année universitaire 2021 - 2022

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

***Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers***

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive **(retraite au 01/01/2022)**
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

***Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers***

- ALBOUY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie **(en mission 1an a/c du 12/07/2021)**
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

***Professeur des universités***

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

***Professeur des universités de médecine générale***

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

***Professeur associé des universités des disciplines médicales***

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

***Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales***

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

***Professeurs associés de médecine générale***

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

***Maîtres de Conférences associés de médecine générale***

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

***Enseignant d'Anglais***

- DEBAIL Didier, professeur certifié

***Professeurs émérites***

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

***Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires***

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

**Professeur Isambert,** je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, vous présenter mon travail est un grand honneur.

**Professeur Goujon,** merci pour votre présence dans mon jury. Pour votre sympathie et professionnalisme, soyez assuré de mon profond respect.

**Docteur Charveriat,** merci d'avoir accepté d'analyser et critiquer mon travail, j'en suis sincèrement reconnaissante et honorée.

**Docteur Berger.** Antoine, expert en analyse fine des populations et en bruitage de cochons. C'était un grand plaisir d'évoluer et d'apprendre à tes côtés pendant mon internat et je suis ravie que tu puisses être présent dans mon jury de thèse.

**Docteur Coste.** Florence, un grand merci pour tout ce que tu m'as transmis, pour ta gentillesse et ta patiente. C'est un honneur d'avoir de t'avoir comme directrice de thèse.

Papa et maman, Lou et Andolie, mes sœurs chéries, merci votre présence depuis toujours, pour votre soutien si précieux, je vous aime si fort.
Jean, merci de m'avoir supporté quotidiennement, de m'avoir épaulée et soutenue tout au long de ce chemin. Merci pour ta douceur et ta tolérance, merci pour tout.
Nicolas. Sans qui ce travail n'aurait pas pu être ce qu'il est. Merci pour tous les souvenirs à Lausanne. Merci pour ton aide, ta patience, et ta gentillesse.
Marie, merci pour tous les moments partagés depuis ces nombreuses années, tes conseils avisés, ton écoute attentive, et pour mille autres raisons qui font que tu es la meilleure des meilleures.
Anna, Céline, Mathilde, Justine, Louise, Juliette, Camille. Mes zouz de la fac, merci pour toutes ces années à Toulouse et pour tout ce qu'on partage depuis l'internat, malgré la distance. Merci d'être toujours là.
Yassine le frère. Honorée de t'avoir comme co-interne et ami, ta présence m'est très chère.
Léa, ma Lélé. Je suis tellement contente de t'avoir rencontrée dès le premier semestre. Merci pour tout, tu es une amie précieuse.
Merci à tous les copains rencontrés pendant l'internat, à tous les co-internes et à tous les gens côtoyés de près ou de loin, pour ces 4 années géniales, au travail comme en soirées.
Merci à l'équipe de radiothérapie et de curiethérapie du CHU de Poitiers, vous m'avez tant appris ; merci à toute l'équipe d'oncologie médicale de Maillol, je garderai toujours un très bon souvenir de mon deuxième semestre ; merci au service d'oncologie médicale du CH de Niort, pour votre gentillesse et toutes les connaissances transmises ; merci au service de radiothérapie du CH de Saintes de m'avoir montré la voie, merci pour votre accueil et votre patience.
Merci au service de Radiothérapie du CHUV de Lausanne pour ce semestre incroyable.

# TABLE DES MATIERES


## INTRODUCTION

A) Épidémiologie et généralités du cancer du col de l'utérus
   a. Épidémiologie
   b. Anatomopathologie et histoire naturelle
   c. Bilan initial et classification
      i. Bilan complet
      ii. Stadification par curage lombo-aortique
      iii. Classifications

B) Prise en charge des cancers du col de l'utérus
   a. Radio-chimiothérapie
   b. Curiethérapie utéro-vaginale
   c. Surveillance

C) Chirurgie de clôture

## MATERIEL ET METHODES

A) Population
B) Recueil de données et définitions
C) Design de l'étude
D) Analyses statistiques

## RESULTATS

A) Caractéristiques des patientes
B) Caractéristiques des traitements
C) Données de survie
D) Hystérectomie de clôture

## DISCUSSION

## CONCLUSION

## Annexes

**Liste des abréviations**

**Bibliographie**

# INTRODUCTION

## A) Épidémiologie et généralités et du cancer du col de l'utérus

### a. Épidémiologie

En France, le cancer du col de l'utérus est le 10ème cancer féminin en termes d'incidence, ce qui représente environ 3000 cas par an (1). L'âge médian des patientes au diagnostic est de 51 ans et le pic d'incidence apparaît à l'âge de 40 ans. De pronostic parfois sombre, un tiers des femmes décèderont des suites de l'évolution de leur cancer.
À l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est le 4ème cancer chez la femme en termes d'incidence et de mortalité, responsable de 311 000 décès par an. Il est la première cause de décès par cancer dans les pays en voie de développement. Ceci s'explique notamment par les stratégies de prévention primaire (campagne de vaccination), secondaire (dépistage par frottis cervico-utérin) et les moyens de prise en charge thérapeutiques de plus en plus performants dans les pays développés (2).

Le principal facteur de risque est l'infection virale par le papillomavirus humain (HPV), transmise par voie sexuelle. Il existe plus d'une centaine de types d'HPV, qui sont classés selon leur tropisme et leur potentiel oncogénique. Les types 16 et 18 sont responsables à eux deux d'environ 70% des cancers du col utérin (3). Les lésions, induites par le virus, sont plus fréquentes en cas de précocité des premiers rapports sexuels ou en cas de partenaires sexuels multiples.

En France, il existe un programme de dépistage national du cancer du col de l'utérus, depuis 2018, qui concerne les femmes de 25 à 65 ans. Pour la tranche d'âge de 25 à 29 ans, le dépistage consiste en la réalisation d'un premier frottis cervico-utérin à l'âge de 25 ans, avec analyse cytologique (ou deux ans après le premier rapport sexuel), à renouveler 1 an après, puis tous les 3 ans si les résultats de ce dernier ne révèlent pas de cellule anormale. Pour les femmes de 30 à 65 ans, un test HPV est réalisé sur le frottis cervico-utérin, car plus sensible que l'examen cytologique. Il est à effectuer 3 ans après le dernier examen cytologique normal et à renouveler tous les 5 ans (4).

La vaccination contre l'HPV est recommandée pour les filles de 11 à 14 ans, et depuis le 1er janvier 2021, également pour les garçons de cette même tranche d'âge (5). Il est possible de réaliser un rattrapage pour les adolescents et jeunes hommes entre 15 et 19 ans, si la vaccination n'a pas été réalisée plus tôt.

### b. Anatomopathologie et histoire naturelle

Face à un dépistage positif ou des lésions macroscopiques du col utérin à l'examen clinique, la biopsie est nécessaire afin d'orienter la prise en charge thérapeutique. Elle permet d'affirmer le caractère infiltrant de la lésion, de préciser son type (classification OMS 2014) et de rechercher la présence du papillomavirus.

Sur le plan histologique, les carcinomes épidermoïdes (développés aux dépens de l'épithélium malpighien) et les adénocarcinomes (développés aux dépens de l'épithélium glandulaire) représentent la grande majorité des histologies du cancer du col de l'utérus. Il existe d'autres histologies, comme les sarcomes, les tumeurs neuroendocrines, les mélanomes ou encore les lymphomes, qui ont un pronostic et une prise en charge différente des 2 grands types histologiques classiques.

La première étape de la cancérisation du col utérin est l'infection par l'HPV des cellules germinales de la couche basale de l'épithélium, créant des lésions histologiques intra-épithéliales de bas et de haut grade (Figure 1). Les dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) se développent au niveau de la zone de transition, entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium malpighien.
L'évolution cancéreuse locale s'effectue initialement par extension cervicale de proche en proche, puis le franchissement de la membrane basale définit le stade invasif. L'évolution locorégionale est possible par la diffusion par contiguïté aux paramètres et aux espaces para-cervicaux, puis via la circulation lymphatique, dans les aires ganglionnaires locorégionales pelviennes. La diffusion métastatique, préférentiellement par voie lymphatique, est plus fréquente dans les types histologiques d'adénocarcinomes (6).

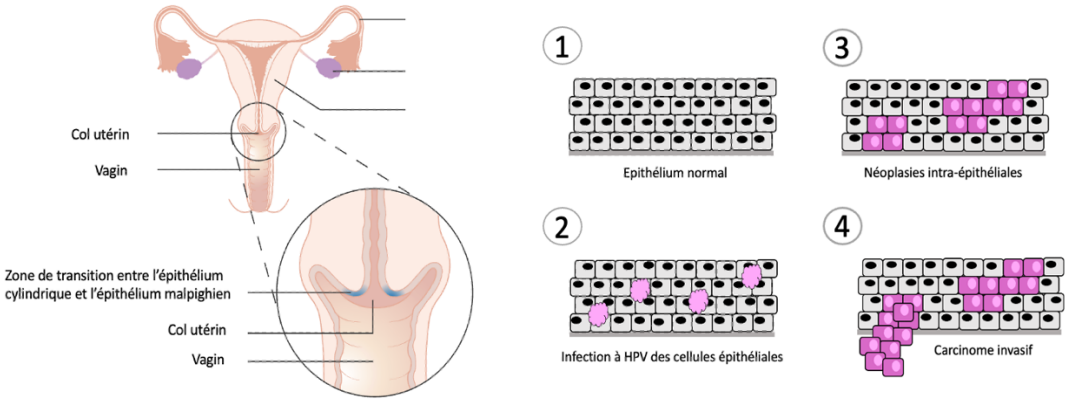



Figure 1. Étapes du développement d'un carcinome invasif du col utérin

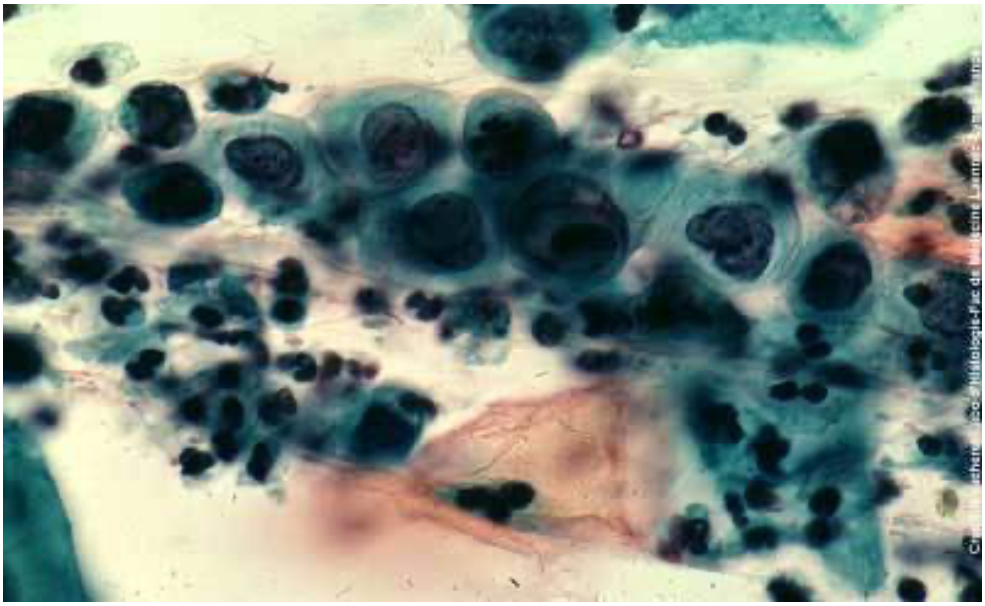


Photo 1. Frottis cervico-utérin

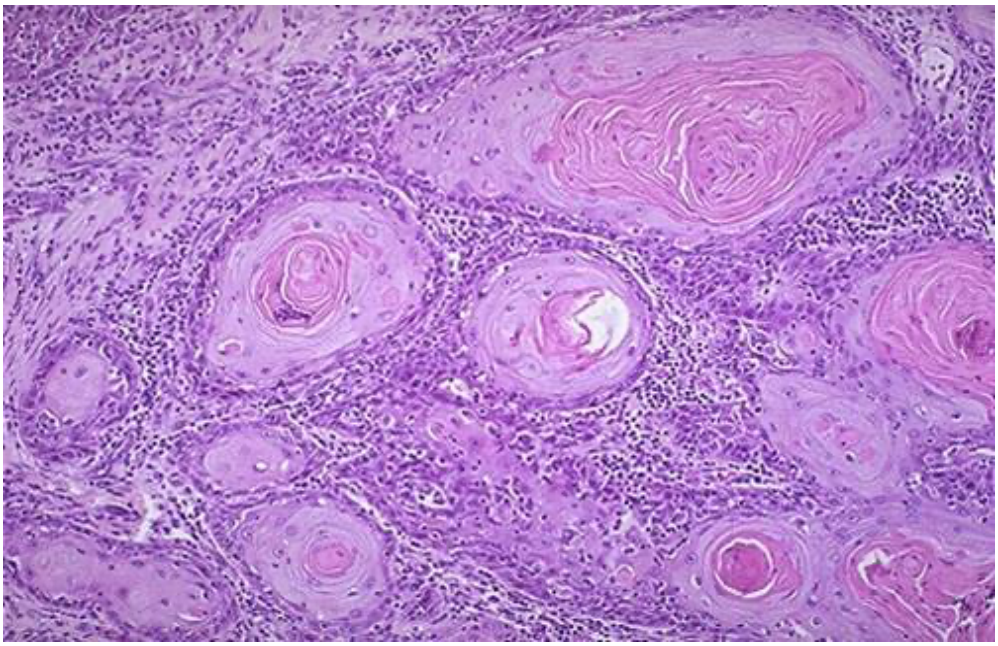


Photo 2. Coupe histologique d'une pièce d'hystérectomie totale

Photo 3. Macroscopie d'un cancer du col utérin

*Photos ci-dessus gracieusement fournies par Pr Goujon.*

### c. Bilan initial et classification

#### i. Bilan complet

Une fois la confirmation histologique de la présence d'un carcinome invasif du col utérin, un bilan complet doit être réalisé pour définir le stade la maladie.

L'examen clinique, réalisé par le gynécologue et le radiothérapeute, comporte les touchers pelviens (vaginal et rectal) ainsi que l'examen gynécologique au spéculum. Cet examen doit être reporté sur un schéma daté et signé.
Il inclut également une palpation abdominale et des aires ganglionnaires pelviennes.
L'examen gynécologique peut se faire sous anesthésie générale, accompagné ou non d'une cystoscopie et/ou d'une rectoscopie lorsque la lésion est volumineuse ou difficilement examinable.

L'IRM abdomino-pelvienne (séquence T2 et en diffusion, coupes fines dans le plan axial et sagittal) est nécessaire à l'évaluation de la taille et de l'extension tumorale (locale et locorégionale, au vagin et aux paramètres notamment). Elle sert également à préciser la présence ou non d'adénopathies pelviennes et iliaques communes. L'évaluation de l'atteinte

ganglionnaire latéro-aortique est cependant plus limitée par l'acquisition des images, souvent restreinte au pelvis.

La TEP-scanner au 18FDG est recommandée pour les tumeurs de taille supérieure à 4 cm ou lorsque l'on suspecte une extension extra-cervicale ou ganglionnaire. Elle permet un complément de bilan locorégional et également la recherche de métastases à distance, notamment au niveau de la chaine ganglionnaire lombo-aortique. Sont considérés comme tumoraux les ganglions arrondis, de plus d'un centimètre de petit axe et hypermétaboliques au TEP ; ils ne nécessitent alors pas de confirmation anatomopathologique.

Lors du bilan initial, il faut également évoquer avec les patientes en âge de procréer, les possibilités de conservation de la fertilité.

### ii. Stadification par curage lombo-aortique

Un staging ganglionnaire précis est indispensable sur le plan pronostic et pour guider le traitement afin de définir correctement les volumes cibles en radiothérapie. L'indication du curage se pose donc si l'évaluation n'est pas faisable par TEP-scanner ou s'il n'a pas été mis en évidence d'atteinte ganglionnaire sur cet examen, pour ne pas méconnaitre une atteinte à ce niveau.
La lymphadénectomie lombo-aortique est une procédure chirurgicale optionnelle pour tous les stades jusqu'au IIIC1 selon FIGO (voir détail de la classification ci-après), sans atteinte ganglionnaire en lombo-aortique à la TEP-scanner (9 à 22% de faux-négatifs dont la moitié ont une métastase ganglionnaire inférieure à 5 mm (7)), et reste à ce jour débattue dans la littérature ; son indication n'est pas encore unanime et consensuelle.

La technique opératoire peut se faire sous cœlioscopie ou laparotomie. Il est privilégié un abord mini-invasif pour limiter la morbidité. Le curage doit être extensif, c'est-à-dire jusqu'à la veine rénale gauche. Les complications post-opératoires immédiates (saignements, plaies urétérales et vasculaires) et différées (lymphocèles, lymphoedèmes) peuvent retarder le traitement curatif.

### iii. Classifications

Les résultats du bilan initial complet permettent de stadifier la maladie grâce à deux classifications. Celles-ci reflètent le pronostic du cancer du col en fonction de la taille de la tumeur primitive, de l'éventuel envahissement ganglionnaire et de la présence ou non d'une atteinte métastatique.

Dans la littérature, les principaux facteurs pronostics (8)(9) sont : la taille de la tumeur (supérieure ou égale à 4 cm), la présence d'emboles lympho-vasculaires, la qualité du traitement (réalisation ou non d'une curiethérapie), la durée de traitement (il existe une perte d'environ 1% par jour sur le contrôle local au-delà de 52 jours entre le début de la radio-chimiothérapie et la fin de la curiethérapie (10)).

#### 1. FIGO

La classification FIGO de 2009, mise à jour en 2018 (Annexe 1), prend en compte les aspects cliniques, les informations des différentes imageries du bilan initial et les données histopathologiques, lorsque le curage lombo-aortique a été réalisé par exemple. Le stade FIGO représente le facteur pronostic indépendant le plus important ; en effet, le taux de survie à 5 ans passe de 85% pour un stade IB à 20% pour un stade IVA (8).

#### 2. TNM

La classification TNM, présentée en Annexe 2, est un système publié par l'AJCC et l'UICC, régulièrement mise à jour (la dernière en 2021), en collaboration avec la FIGO (11). L'envahissement ganglionnaire, facteur pronostic majeur, est détaillé plus précisément dans la nouvelle classification TNM.

## B) Prise en charge des cancers du col de l'utérus

Au terme du bilan initial, on peut déterminer 3 grands groupes de cancers du col de l'utérus :

- Stades précoces : tumeurs limitées au col utérin et de taille inférieure à 4 cm, c'est-à-dire, jusqu'au stade FIGO IB2 ;
- Stades localement avancés : tumeurs dont la taille est supérieure à 4 cm et/ou avec une extension au-delà de celui-ci (paramétriale, vaginale, organes avoisinants, ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique), c'est-à-dire, des stades IB3 à IVA selon FIGO ou à partir de T1b3 (hors T2a1) selon la TNM ;
- Stades métastatiques à distance : IVB de la classification de FIGO.

Le traitement des stades précoces et métastatiques ne seront pas développés ici puisqu'ils ne font pas l'objet de ce travail. Cependant, nous pouvons brièvement en décrire les grands principes.

La prise en charge des cancers du col de l'utérus de stade précoce repose sur la chirurgie (généralement de type colpohystérectomie radicale) associée à une lymphadénectomie pelvienne. L'intérêt d'une évaluation ganglionnaire au moyen de la technique du ganglion sentinelle est encore en cours de recherche dans les essais SENTICOL (12). Il existe deux options au traitement précédent : l'association radiothérapie et curiethérapie ou l'association radio-chirurgicale (curiethérapie pré-opératoire) (13). Cependant, aucune étude n'a encore prouvé la supériorité d'une option par rapport à l'autre.

Les cancers du col métastatiques sont pris en charge par chimiothérapie dont le standard de première ligne est l'association de sels de platine au Bevacizumab (14) (sous réserve de l'absence de risque de fistules ou de contre-indication). La première ligne de chimiothérapie est poursuivie jusqu'à progression et/ou toxicité.

Le standard des cancers du col localement avancés de stade supérieur à IB2 est un traitement par radiochimiothérapie concomitante associé à un complément de dose par curiethérapie utérovaginale (15)(16)(17)(18). La chirurgie de clôture est une option thérapeutique mentionnée dans les référentiels de cancérologie pelvienne (19).

Nous ne traiterons pas ici les cas particuliers que sont les cancers sur col restant et la prise en charge du cancer du col pendant la grossesse.

### a. Radiochimiothérapie

Le bénéfice d'une chimiothérapie réalisée de manière concomitante à la radiothérapie est maintenant bien connu. Le gain absolu à 5 ans, en survie globale, est de 6% (15). Le standard est l'administration par voie intraveineuse de sel de platine (Cisplatine 40 mg/m$^2$), de manière hebdomadaire. Carboplatine AUC2 peut être administré s'il existe une contre-indication à l'utilisation du Cisplatine, car possède un meilleur profil de tolérance, sans pour autant qu'il n'y ait de preuve d'équivalence d'efficacité dans la littérature.

L'atteinte ganglionnaire étant un facteur pronostique majeur, la connaissance de ce statut chez ces patientes, par TEP-scanner ou curage lombo-aortique, est essentielle et nécessaire pour préciser la définition des volumes cibles à irradier. De plus, l'irradiation prophylactique systématique des chaines lombo-aortiques n'est pas associée à une augmentation de la survie, tout en grevant la morbidité (toxicité radique digestive) (20). Il faut donc réserver cette indication aux patientes dont l'atteinte métastatique est documentée.

La radiothérapie externe doit être réalisée sur un mode conformationnel, avec modulation d'intensité (RCMI), aux moyens de photons d'énergie de 6 à 25 MV. Cette technique n'améliore pas la survie globale ou sans récidive mais réduit la dose aux organes à risque (vessie et intestin grêle) de manière très significative par rapport à l'irradiation pelvienne conventionnelle en trois dimensions et donc améliore la qualité de vie (21)(22). La RCMI guidée par l'image (IGRT) est le standard d'irradiation ; elle permet un contrôle positionnel quotidien, lors de chaque fraction, des volumes cibles et des organes à risque. Un CBCT ou une imagerie de haute énergie MVCT sont les deux techniques d'imagerie quotidienne recommandées afin de s'assurer du bon positionnement de l'utérus notamment (23).
L'irradiation externe doit être étalée sur 35 à 37 jours, de manière optimale ; un étalement excessif de la radiothérapie a un impact majeur sur le contrôle local (10). La dose délivrée au niveau du pelvis est de 45 Gy en 25 fractions quotidiennes de 1,8 Gy (24). Un boost simultané intégré (préféré au boost séquentiel pour ne pas rallonger la durée du traitement) jusqu'à la dose de 60 Gy peut être réalisé sur le(s) ganglion(s) suspect(s) à l'IRM ou hypermétabolique(s) à la TEP-scanner.

La planification du traitement nécessite la réalisation d'un scanner dosimétrique en position de traitement (avec injection de produit de contraste iodé si la fonction rénale le permet), en

décubitus dorsal, avec la vessie confortablement remplie (le remplissage doit être reproductible et permettre de diminuer l'irradiation digestive) et un diamètre rectal antéropostérieur inférieur à 4 centimètres. Les limites d'acquisition recommandées sont définies par la vertèbre T10 pour la limite supérieure et 2 cm sous le petit trochanter pour la limite inférieure.

Les recommandations de contourage sont décrites dans le RECORAD (guide des pratiques cliniques de radiothérapie de 2016, mis à jour en 2021) (25) et proposées par le RTOG (26).
La délinéation des organes à risque (rectum, sigmoïde, vessie, têtes fémorales, cavité péritonéale ; queue de cheval et racines du plexus sacré si boost ganglionnaire ; reins, foie, moelle épinière et duodénum si irradiation lombo-aortique) permet de visualiser la dose déposer dans ces organes, dans le but de respecter les contraintes de dose décrites dans les recommandations.
La délinéation des volumes cibles comprend la délinéation du GTV qui se définit par le volume macroscopiquement envahi, en se fiant aux données cliniques et de l'imagerie, IRM pelvienne et TEP-scanner (GTV-N correspondant aux ganglions macroscopiquement envahis et le GTV-T, à la tumeur cervicale ainsi que ses éventuelles extensions vaginales et paramétriales).

Il faut ensuite définir le CTV, volume incluant les zones potentielles d'extension microscopique :

- Le CTV-N inclut le GTV-N, et comprend les aires ganglionnaires pelviennes obturatrices, iliaques internes, externes et communes jusqu'à la bifurcation aortique, et pré-sacrées (avec une marge de 7 mm autour des vaisseaux) ;
- Les aires ganglionnaires inguinales bilatérales sont à intégrer au CTV-N dans le cas où il existe une atteinte ganglionnaire à ce niveau, ou si la maladie cervicale s'étend au tiers inférieur du vagin ;
- Les aires ganglionnaires lombo-aortique sont à intégrer au CTV-N jusqu'au niveau de l'interligne T12-L1 s'il existe une atteinte prouvée histologiquement lors du staging ganglionnaire ou visible au TEP-scanner ;
- Le CTV-T inclut le GTV-T, le col et le corps utérin dans sa totalité, les paramètres jusqu'à la paroi pelvienne et le vagin supérieur avec une marge de 2 cm au-dessous du GTV-T ; il doit être étendu aux structures susceptibles d'être envahies à l'échelle microscopique, notamment les parois des organes adjacents.

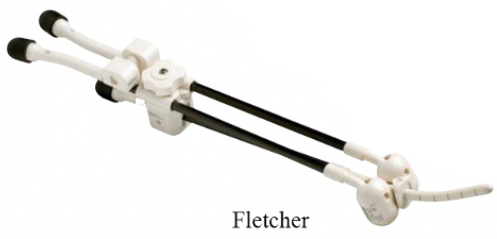
Le dernier volume à définir est le PTV. Il est défini par la création d'une marge dans toutes les directions à partir du CTV, de 5 à 15 mm en fonction de la technique d'irradiation, de la fréquence des images de positionnement et du matériel de contention, afin de pallier l'incertitude de repositionnement de la patiente sous l'appareil de traitement, des mouvements de l'utérus, des variations de remplissage de la vessie et du rectum tout au long du traitement.

Après la délinéation, vient la planification du traitement et la dosimétrie, réalisée par l'équipe de dosimétristes et physiciens médicaux. L'objectif étant que 95% du PTV reçoive au moins 95% de la dose prescrite, tout en respectant les contraintes de dose des organes à risque, décrites dans l'étude EMBRACE II (27).

### b. Curiethérapie utéro-vaginale

Cette technique d'irradiation est indispensable dans la séquence thérapeutique des cancers du col localement avancés. Elle doit être réalisée dans un délai de 2 à 3 semaines après la radiochimiothérapie, dans un centre expert. Elle ne peut être remplacée par une escalade de dose en RCMI ou en radiothérapie stéréotaxique (28). Elle permet de délivrer une haute dose supplémentaire au niveau du volume cible tout en épargnant les organes avoisinants (vessie, rectum et anses intestinales), grâce à un important gradient de décroissance de dose.

La réalisation de la curiethérapie utéro-vaginale nécessite la mise en place d'un dispositif intra-utérin, au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Il existe plusieurs types d'applicateurs, endocavitaires (moulage vaginal, applicateur Fletcher) ou interstitiels (ring interstitiel).



Durant la procédure opératoire, une sonde urinaire est posée puis un porte-source inséré par voie vaginale, comprenant une sonde intra-utérine et un applicateur utérovaginal. Le dispositif peut être éventuellement complété par des aiguilles interstitielles, s'il existait initialement une atteinte de paramètres, de la vessie, du rectum ou du vagin.

La pose du dispositif est suivie de la réalisation d'une IRM pelvienne afin de préciser l'étendue de la maladie résiduelle et ainsi définir les volumes de traitement. À noter que la délinéation reste basée principalement, aujourd'hui encore, sur l'examen clinique réalisé avant et après radio-chimiothérapie.
Si la planification de la curiethérapie n'est pas réalisée sur une IRM avec applicateur en place, le curiethérapeute doit disposer d'une IRM réalisée en condition diagnostique au cours des 8 jours qui précèdent la curiethérapie. Si une IRM de planification est réalisée avec applicateur en place, les images devront être acquises selon une séquence axiale T2.
Si une scannographie de planification est réalisée avec les applicateurs en place, les images doivent être acquises en coupes fines (3mm) avec ou sans injection de produit de contraste selon les habitudes des équipes.

La délinéation des volumes cibles repose sur des recommandations publiées par le Gec–ESTRO. Elles proposent de délinéer le volume tumoral macroscopique, au moment de la curiethérapie, mais aussi deux volumes cibles anatomocliniques, auxquels correspondent les deux niveaux de dose à atteindre (29).
Le volume à haut risque correspond au volume tumoral résiduel, comprenant au minimum, l'ensemble du col, les extensions tumorales résiduelles en dehors du col et les « zones grises », en particulier les paramètres.
Le volume à risque intermédiaire correspond au volume tumoral avant radio-chimiothérapie, incluant le volume cible à haut risque avec des marges de 1 à 2 cm dans l'axe tête-pied (vers l'utérus et le vagin), 1 cm dans les paramètres et 0,5 cm en transversal (vers la vessie et le rectum).

Après définition des volumes, le traitement doit être planifié par la réalisation d'une dosimétrie. La dose délivrée au volume cible anatomoclinique à haut risque doit être de 85 Gy, en équivalence de dose à 2 Gy par fraction, en prenant compte de la dose délivrée par radiothérapie externe. Dans le volume à risque intermédiaire, la dose doit être maintenue à 60 Gy.

Il existe plusieurs schémas avec des fractionnements différents et il est possible d'utiliser un débit pulsé (PDR) ou un haut débit de dose (HDR). Dans les deux cas, la délivrance du traitement nécessite une hospitalisation de 24h à 5 jours. Le radio-élément utilisé en France est l'Iridium 192. Les schémas les plus couramment utilisés sont 4 fractions de 7 Gy en HDR, soit 28 Gy au point A et 1 session de 15 Gy en PDR. Il existe d'autres schémas, comme 5 fractions de 5,5 Gy en HDR, moins utilisés en France mais plus communs aux États-Unis (30). Les contraintes de dose à la vessie, au rectum et aux anses grêles, décrites dans les recommandations, doivent être respectées autant que possible.

Une fois le traitement prêt, le dispositif intra-utérin de la patiente est relié au projecteur de la source de curiethérapie qui délivrera la dose selon le plan défini au préalable.

### c. Surveillance

La surveillance a pour but de détecter le plus précocement une récidive locale ou à distance, mais également d'évaluer les éventuelles séquelles urinaires, urétérales ou digestives qui peuvent se manifester dans les mois qui suivent le traitement.

Une fois la séquence thérapeutique terminée, la surveillance s'effectue principalement au moyen d'examens cliniques et gynécologiques réguliers, dont le premier est réalisé 6 à 8 semaines après la curiethérapie. Puis, une consultation avec examen clinique complet (dont l'examen gynécologique) doit être programmée tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois les 3 années suivantes puis annuellement.
L'intérêt et la fréquence de réalisation d'examens d'imagerie n'est pas très bien connue. L'IRM pelvienne est recommandée dans les 6 à 8 semaines après la curiethérapie, puis tous les 6 à 12 mois si rémission complète. Les patientes avec atteinte ganglionnaire initiale bénéficieront d'un scanner TAP annuel (ou TEP-TDM en option).
Le dosage du SCC peut s'effectuer en option s'il était élevé initialement.

Il est pertinent de noter que le frottis cervico-utérin n'a qu'une valeur très limitée après traitement par radiochimiothérapie et curiethérapie. Il est recommandé d'effectuer une biopsie en cas de lésion suspecte.

### C) Chirurgie de clôture

Comme mentionné précédemment, il n'existe pas de consensus concernant la place de la chirurgie de clôture après la séquence de radio-chimiothérapie puis curiethérapie.

Le type de chirurgie est défini selon la classification de Piver (Annexe 3) (31) ou de Querleu (32). Il est généralement réalisé une hystérectomie simple extrafasciale ou une hystérectomie Piver II, associée à une lymphadénectomie pelvienne, en fonction de l'atteinte ou non des paramètres.

C'est un geste pouvant grever la morbidité, notamment par le fait qu'il existe un risque de fistules, de plaies vésicales ou rectales (par fragilisation de ces organes ou accolement après radiothérapie) ou encore le risque que la procédure chirurgicale nécessite une pelvectomie antérieure (33). De plus, même s'il semble exister un bénéfice sur le contrôle local (34), aucun bénéfice en survie globale ou en survie sans récidive n'a été prouvé (35). A l'heure actuelle, cette indication est réservée aux patientes pour lesquelles il existe un fort doute de réponse incomplète ou une certitude de reliquat (visible cliniquement ou à l'imagerie, ou prouvé par une biopsie).

L'indication étant non consensuelle, il nous a paru pertinent d'évaluer la pratique de cette chirurgie dans la région de Poitiers. Ce travail a pour objectif principal d'évaluer la proportion de chirurgie de clôture au décours du traitement par radio-chimiothérapie puis curiethérapie utéro-vaginale dans le cadre de la prise en charge de cancers du col utérin localement avancés et d'évaluer l'impact de la réalisation ou non de cette chirurgie sur la survie sans récidive et la survie globale.

# MATERIEL ET METHODES

## A) Population

La population étudiée est constituée de femmes de plus de 18 ans, avec diagnostic prouvé histologiquement de carcinome épidermoïde ou adénocarcinome du col utérin, de stade FIGO IB2 à IVA, avec une indication de traitement par radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale, à visée curative.

Les patientes incluses ont été traitées par curiethérapie entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2020, au CHU de Poitiers. La radiothérapie et la chimiothérapie ont été réalisées au CH de Saintes, au CH de Angoulême, au CH de Niort ou au CHU de Poitiers.

Les critères d'exclusion sont : âge inférieur à 18 ans, maladie métastatique à distance au diagnostic (stade FIGO supérieur à IVA), tumeur de stade FIGO inférieur à IB2, progression en cours de radiochimiothérapie, autres types histologiques.

## B) Recueil de données et définitions

Les données ont été recueillies rétrospectivement sur le logiciel de dossier médical informatisé « Telemaque® ». Les données cliniques, pathologiques et radiologiques collectées sont : âge au diagnostic, classification FIGO (révisée selon la mise à jour de 2018), diagnostic histopathologique, modalités de traitement et pronostic (récidive, décès) ainsi que les résultats des imageries du bilan initial et post-traitement (IRM pelvienne et TEP-scanner).

Le résidu tumoral est défini par la mise en évidence d'un reliquat à l'examen clinique (réalisé par le radiothérapeute à 4-6 semaines de la curiethérapie puis renouvelé par le chirurgien gynécologique avant chirurgie) ou sur l'IRM pelvienne post-traitement (prise de contraste hétérogène, pas de restitution de l'hyposignal du col utérin).

La surveillance après traitement, conformément aux recommandations, consiste en un examen clinique 4 à 6 semaines après la fin de la séquence thérapeutique associé à une IRM pelvienne.

Puis l'examen clinique est renouvelé tous les 3 mois avec une imagerie durant les deux premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes.

La récidive est évaluée par examen physique et grâce aux examens d'imagerie réalisés dans le cadre de la surveillance ou sur point d'appel clinique (IRM, TEP-scanner ou TDM). Nous avons défini :

- La récidive locale et/ou locorégionale, lorsqu'elle concerne le col utérin, le vagin, la paroi pelvienne ou les aires ganglionnaires pelviennes ;
- La récidive à distance, lorsqu'elle implique une chaine ganglionnaire extra-pelvienne ou tout organe en dehors des localisations concernées par la récidive locale.

La survie sans récidive (SSR) se définit par l'intervalle de temps entre la date du traitement par curiethérapie (dernier traitement de la séquence thérapeutique standard) et la survenue d'une récidive, quelle qu'elle soit. La survie globale (SG) se définit par le temps entre la curiethérapie et la survenue du décès, toutes causes confondues.

### C) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle de cohorte, au sein de laquelle nous avons défini deux groupes : les patientes présentant un résidu tumoral (patientes « avec reliquat ») et les patientes ne présentant pas de résidu (« sans reliquat »). Dans chacun des groupes, nous avons observé la proportion de chirurgie de clôture, et nous avons étudié les facteurs influençant la persistance d'un reliquat tumoral après traitement ainsi que les facteurs influençant la survie globale et la survie dans récidive.

Toutes les patientes de l'études ont bénéficié d'une stadification par IRM pelvienne et TEP-scanner. Un curage lombo-aortique a été réalisé chez les patientes dont le TEP ne montrait pas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique et qui ne présentaient pas de contre-indication à la réalisation du geste. Le dossier est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire où la prise en charge par radiochimiothérapie puis curiethérapie a été validée.

La radiothérapie externe a été délivrée au niveau pelvien ou pelvien et lombo-aortique, en fonction de l'extension de la maladie, à une dose de 45 Gy, en 25 fractions consécutives. Un

complément de dose au niveau ganglionnaire, jusqu'à 60 Gy, a été réalisée par certains oncologues radiothérapeutes.
La chimiothérapie concomitante par Cisplatine hebdomadaire, 40 mg/m2, a été administrée en l'absence de contre-indication.
La curiethérapie a été délivrée en haut débit, à la dose de 25 Gy en 5 fractions de 5 Gy, sur 3 jours consécutifs. Il s'agit d'une curiethérapie utéro-vaginale, associée à une implantation interstitielle selon l'extension de la maladie.

### D) Analyses statistiques

Les critères de jugement principaux que nous avons analysé dans cette étude sont la survie sans récidive et la survie globale.

Les données ont été analysées en utilisant le test t de Student, le test de Pearson, le test de chi2 ($\chi^2$), la modélisation de régression logistique et la méthode de Kaplan-Meier avec le test du log-rank pour évaluer la signification statistique.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel RStudio (v2022.02.3). Le seuil de significativité statistique a été fixé pour une valeur de $p < 0.05$.

# RESULTATS

## A) Caractéristiques des patientes

Entre janvier 2016 et décembre 2020, 117 patientes ont été prises en charge par radiochimiothérapie au CHU de Poitiers, au CH de Saintes, au CH de Niort ou au CH de Angoulême, et ont bénéficié d'une curiethérapie au CHU de Poitiers.
3 d'entre elles ont été exclues devant un stade inférieur à IB2 ou supérieur à IVA.
1 patiente a été exclue car présentant un cancer de l'endomètre.
Parmi les 113 patientes ayant été prise en charge pour un cancer du col utérin localement avancé, 2 patientes ont été exclues par manque de données.

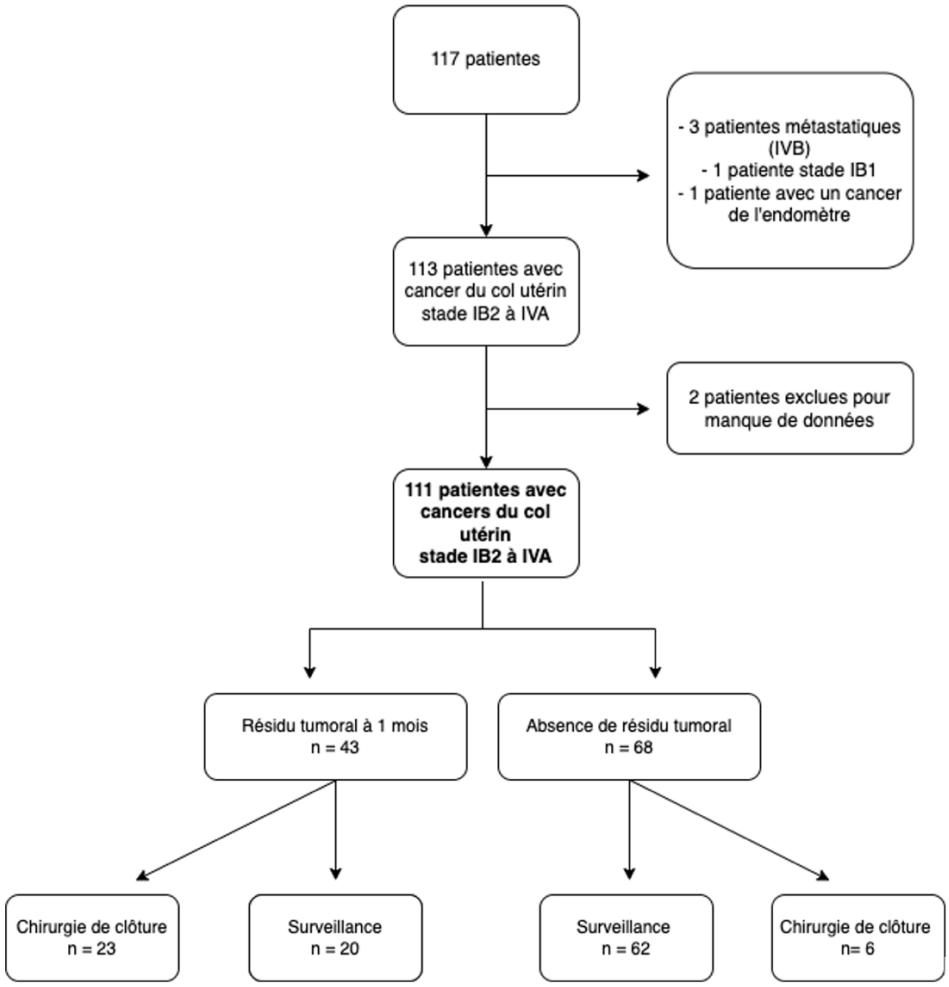



Figure 2. Flowchart

Les caractéristiques initiales des patientes est présentée dans le tableau 1.

L'âge âge médian dans le groupe « avec reliquat » est de 48 ans et de 57,5 ans dans le groupe « sans reliquat ». L'âge médian de l'ensemble de la population est de 53 ans.

On retrouve une grande majorité de carcinomes épidermoïdes dans les deux groupes, et ce type histologique représente 81,98 % de la population.

La taille tumorale médiane est de 45 mm (48 mm dans le groupe « avec reliquat » et 41 mm dans le groupe « sans reliquat »).

La proportion d'atteinte vaginale est d'environ 30 % dans le groupe « avec reliquat » alors qu'il n'est que de 17,65 % dans le groupe « sans reliquat ».

9 % des patientes présentaient une atteinte ganglionnaire lombo-aortique sur le TEP-scanner initial et 68 patientes (61,26 %) ont bénéficié d'un curage lombo-aortique, dont 25 dans le groupe « avec reliquat » et 43 dans le groupe « sans reliquat ».

Le FIGO IIB est le stade initial le plus représenté dans les deux groupes (44 % dans le groupe « avec reliquat » et 41 % dans le groupe « sans reliquat »).

| | | TOTAL PATIENTES (n = 111) | Patientes AVEC reliquat (n = 43) | Patientes SANS reliquat (n = 68) |
|---|---|---|---|---|
| **Age médian (années)** | | 53 | 48 | 57,5 |
| **Étendue de l'âge** | | 28-87 | 28-83 | 33-87 |
| **Histologie, n (%)** | Carcinome épidermoïde | 91 (81,98) | 34 (79,07) | 57 (83,82) |
| | Adénocarcinome | 20 (18,02) | 9 (20,93) | 11 (16,18) |
| **IRM initiale** | Taille tumorale médiane (mm) | 45 | 48 | 41 |
| | Atteinte vaginale, n (%) | 25 (22,52) | 13 (30,23) | 12 (17,65) |
| | Atteinte paramétriale, n (%) | 75 (67,57) | 28 (65,12) | 47 (69,12) |
| | Ganglions pelviens, n (%) | 42 (37,84) | 16 (37,21) | 26 (38,24) |
| | Ganglions lombo-aortiques, n (%) | 3 (2,70) | 2 (4,65) | 1 (1,47) |
| **TEP initial** | Ganglions lombo-aortiques, n (%) | 10 (9,01) | 5 (11,63) | 5 (7,35) |
| **Curage lombo-aortique** | Réalisé, n (%) | 68 (61,26) | 25 (58,14) | 43 (63,24) |
| | Positif, n (%) | 9 (13,24) | 4 (9,30) | 5 (7,35) |
| **FIGO (2018)** | IB, n (%) | 11 (9,91) | 4 (9,30) | 7 (10,29) |
| | IIA, n (%) | 5 (4,50) | 2 (4,65) | 3 (4,41) |
| | IIB, n (%) | 47 (42,34) | 19 (44,19) | 28 (41,18) |
| | IIIA, n (%) | 4 (3,60) | 2 (4,65) | 2 (2,94) |
| | IIIC1, n (%) | 25 (22,52) | 8 (18,60) | 17 (25) |
| | IIIC2, n (%) | 18 (16,22) | 8 (18,60) | 10 (14,71) |
| | IVA, n (%) | 1 (0,90) | 0 | 1 (1,47) |
| **Chirurgie** | | 29 | 23 | 6 |
| **Résidu tumoral histologique** | | 14 | 13 | 1 |

Tableau 1. Caractéristiques des patientes.

## B) Caractéristiques des traitements

Toutes les patientes incluses dans l'étude ont bénéficié du traitement par radiothérapie externe avant curiethérapie. 23 patientes (soit 20,7 %) ont reçu une dose de boost (au niveau ganglionnaire), supérieure à 45 Gy.
La totalité des patientes a reçu un boost en curiethérapie utéro-vaginale, à haut débit de dose. 15 patientes (13,5 %) ont bénéficié d'une implantation d'aiguilles interstitielles en plus de la sonde utéro-vaginale.

11 patientes (soit 9,9 %) n'ont pas reçu la chimiothérapie en raison d'une contre-indication ou d'une toxicité limitante.

## C) Données d'efficacité et de survie

### *Facteurs associés au résidu tumoral*

Nous avons cherché à mettre en évidence les facteurs influençant la persistance d'un résidu tumoral au terme de la séquence thérapeutique, dans l'ensemble de notre cohorte.
En analyse univariée, l'âge ($p = 0,037$) et la taille tumorale évaluée sur l'IRM initiale ($p = 0,037$) sont les deux facteurs qui influencent de manière significative la présence d'une maladie résiduelle. Nous constatons que plus les patientes sont jeunes et plus la taille tumorale initiale est importante, plus elles ont de risque de présenter un reliquat tumoral après traitement.
En revanche, il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre la présence d'un résidu et le type histologique, le stade FIGO (notamment, la présence initialement d'une atteinte vaginale et/ou paramétriale et/ou atteinte ganglionnaire).
Lors de l'analyse multivariée, l'âge et la taille tumorale initiale restent des facteurs associés de manière significative à la maladie résiduelle (respectivement, $p = 0,0340$ ; $OR = 0,9665$ ; IC95% {0,9351-0,9964} et $p = 0,044$ ; $OR = 1,0276$ ; IC95% {1,0017-1,0568}).

## ***Facteurs associés à la survie dans l'ensemble de la cohorte***

La médiane de suivi était de 23 mois. Au cours de la surveillance, 27 des 111 patientes (soit 24,32 %) ont présenté une récidive, dont 17 patientes appartenant au groupe « avec reliquat ». Parmi les patientes ayant récidivé, 14 sont décédées d'une cause liée au cancer du col utérin.
Sur l'ensemble de la cohorte, on compte 17 récidives locales et 15 récidives à distance.
Dans le groupe « avec reliquat », 12 patientes ont présenté une récidive locale et 9 récidives à distance, avec 5 patientes ayant présenté simultanément une récidive locale et à distance.
Dans le groupe « sans reliquat », la récidive locale est survenue chez 5 patientes et la récidive à distance chez 6 patientes (1 patiente ayant récidivée localement et à distance de manière synchrone).

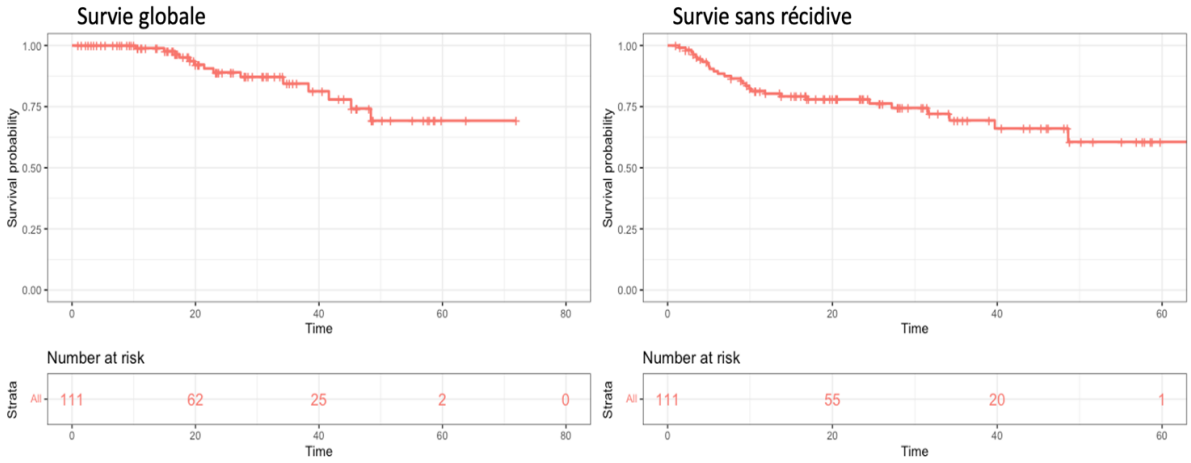



Figure 3. Survie globale et survie sans récidive dans l'ensemble de la cohorte

Les facteurs pronostiques clinico-pathologiques associés à la survie (survie sans récidive et survie globale), dans l'ensemble de notre cohorte, sont présentés dans le Tableau 2.

| Variable | Survie globale | | | | Survie sans récidive | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Univariée | | Multivariée | | Univariée | | Multivariée | |
| | HR {95% IC} | *p* | HR {95% IC} | *p* | HR {95% IC} | *p* | HR {95% IC} | *p* |
| Age | | 0,239 | | | 1,0357 {1,0058-1,0666} | 0,0191 | 1,0290 {1,0000-1,0589} | 0,050212 |
| Type histologique | | | | | | | | |
| carcinome épidermoide | | ref* | | | | ref* | | |
| adénocarcinome | | 0,406 | | | | 0,82 | | |
| FIGO | | | | | | | | |
| IB2 | | ref* | | | | ref* | | |
| II | | 0,487 | | | | 0,984 | | |
| III | | 0,764 | | | | 0,205 | | |
| IVA | | 0,998 | | | | 0,997 | | |
| Atteinte vaginale | | | | | | | | |
| oui | | 0,218 | | | | 0,664 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Atteinte paramétriale | | | | | | | | |
| oui | | 0,671 | | | | 0,471 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Atteinte ganglions pelviens | | | | | | | | |
| oui | | 0,979 | | | | 0,579 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Atteinte ganglions lombo-aortiques | | | | | | | | |
| oui | | 0,657 | | | | 0,375 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Taille tumorale initiale (IRM) | | 0,33 | | | | 0,203 | | |
| Dose de radiothérapie | | 0,824 | | | | 0,662 | | |
| Chimiothérapie | | | | | | | | |
| oui | 0,1352 {0,0462-0,3955} | 0,000258 | 0,1092 {0,0354-0,3369} | 0,00017 | 0,3274 {0,1399-0,8567} | 0,0163 | 0,3666 {0,1349-0,9965} | 0,049211 |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Curiethérapie | | | | | | | | |
| utéro-vaginale seule | | ref* | | | | ref* | | |
| utéro-vaginale et interstitielles | | 0,612 | | | | | | |
| Maladie résiduelle | 5,9142 {1,6475-21,231} | 0,00642 | 6,9100 {1,8949-25,1979} | 0,003409 | 3,3945 {1,5507-7,4308} | 0,0023 | 3,9735 {1,7934-8,8034} | 0,00676 |
| Chirurgie de clôture | | 0,506 | | | | 0,297 | | |

* catégorie de référence

* catégorie de référence

Tableau 2. Facteurs pronostiques clinico-pathologiques dans l'ensemble de la cohorte

Le type histologique, le stade initial de la maladie (le FIGO, l'atteinte vaginale, paramétriale ou ganglionnaire, la taille tumorale initiale) n'ont pas d'influence significative sur la survie sans récidive ou la survie globale. De même, il n'a pas été mis en évidence de relation statistiquement significative entre la chirurgie de clôture et la survie (SG et SSR) dans l'ensemble de la population.

La réalisation de la chimiothérapie concomitante augmente la survie sans récidive et la survie globale. L'âge n'a pas d'impact sur la survie globale mais, en revanche, augmente la survie sans récidive (p = 0,0191 ; HR = 1,0357 ; IC95% {1,0058-1,0666}).

On observe une différence statistiquement significative en survie globale et en survie sans récidive en fonction de la réponse à la radio-chimiothérapie et curiethérapie. En effet, la survie (SG et SSR) est augmentée lorsqu'on obtient une réponse complète après traitement (Figure 4).

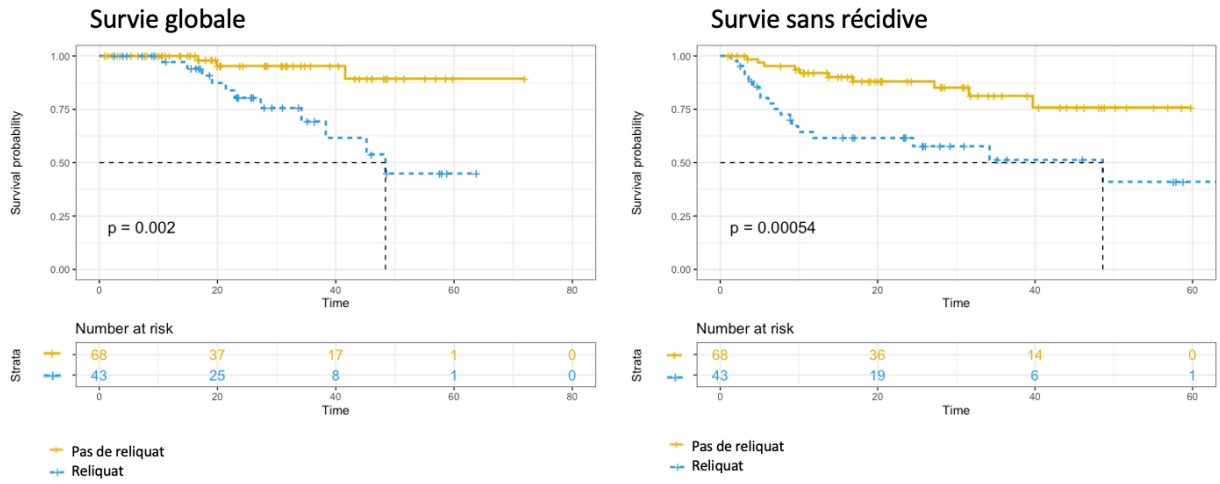



Figure 4. Survie globale et survie sans récidive en fonction de la présence d'un reliquat

## ***Facteurs associés à la survie dans le groupe « avec reliquat »***

Dans un second temps, nous avons analysé les facteurs clinico-pronostiques associés à la survie globale et à la survie sans récidive dans le groupe de patientes « avec reliquat » (Tableau 3).

La réalisation de la chimiothérapie (p = 0,00939 ; HR = 0,2085 ; IC95% {0,0639-0,6805}) ainsi que l'hystérectomie (p = 0,0151 ; HR = 0,2936 ; IC95% {0,1092-0,7893}) sont les deux facteurs qui augmentent de manière significative la survie sans récidive, en analyse univariée et en multivariée. La chimiothérapie exerce également la même influence sur la survie globale

(p = 0,0039 ; HR = 0,1432 ; IC95% {0,0383-0,5339}), en analyse univariée, comme en l'analyse multivariée.

Il n'existe pas de corrélation significative entre la réalisation de l'hystérectomie et la survie globale lors de l'analyse des résultats grâce au modèle de Cox mais les chiffres suggèrent tout de même une tendance forte (p = 0,0546 ; HR = 0,2696 ; IC95% {0,0708-1,0262}).

| Variable | Survie globale | | | | Survie sans récidive | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Univariée | | Multivariée | | Univariée | | Multivariée | |
| | HR {95% IC} | *p* | HR {95% IC} | *p* | HR {95% IC} | *p* | HR {95% IC} | *p* |
| Age | | 0,899 | | | | 0,358 | | |
| Type histologique | | | | | | | | |
| carcinome épidermoide | | ref* | | | | ref* | | |
| adénocarcinome | | 0,176 | | | | 0,0772 | | |
| FIGO | | | | | | | | |
| IB2 | | ref* | | | | ref* | | |
| II | | 0,586 | | | | 0,417 | | |
| III | | 0,274 | | | | 0,141 | | |
| IVA | | NA | | | | NA | | |
| Atteinte vaginale | | | | | | | | |
| oui | | 0,456 | | | | 0,84 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Atteinte paramétriale | | | | | | | | |
| oui | | 0,918 | | | | 0,0981 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Atteinte ganglions pelviens | | | | | | | | |
| oui | | 0,665 | | | | 0,481 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Atteinte ganglions lombo-aortiques | | | | | | | | |
| oui | | 0,643 | | | | 0,799 | | |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Taille tumorale initiale (IRM) | | 0,939 | | | | 0,507 | | |
| Dose de radiothérapie | | 0,956 | | | | 0,524 | | |
| Chimiothérapie | | | | | | | | |
| oui | 0,1432 {0,0383-0,5339} | 0,0039 | 0,1529 {0,0394-0,5936} | 0,00666 | 0,2085 {0,0639-0,6805} | 0,00939 | 0,3228 {0,1180-0,8826} | 0,0264 |
| non | | ref* | | | | ref* | | |
| Curiethérapie | | | | | | | | |
| utéro-vaginale seule | | ref* | | | | ref* | | |
| utéro-vaginale et interstitielles | | 0,909 | | | | 0,869 | | |
| Chirurgie de clôture | 0,2696 {0,0708-1,0262} | 0,0546 | 0,2932 {0,0762-1,1272} | 0,07415 | 0,2936 {0,1092-0,7893} | 0,0151 | 0,3228 {0,1180-0,8826} | 0,0276 |
| | * catégorie de référence | | | | * catégorie de référence | | | |

Tableau 3. Facteurs pronostiques clinico-pathologiques dans le groupe « avec reliquat »

Les courbes de la Figure 5 ont été obtenues par le test du log-rank, expliquant la discrète différence avec les résultats décrits précédemment concernant la survie globale en fonction de la chirurgie.

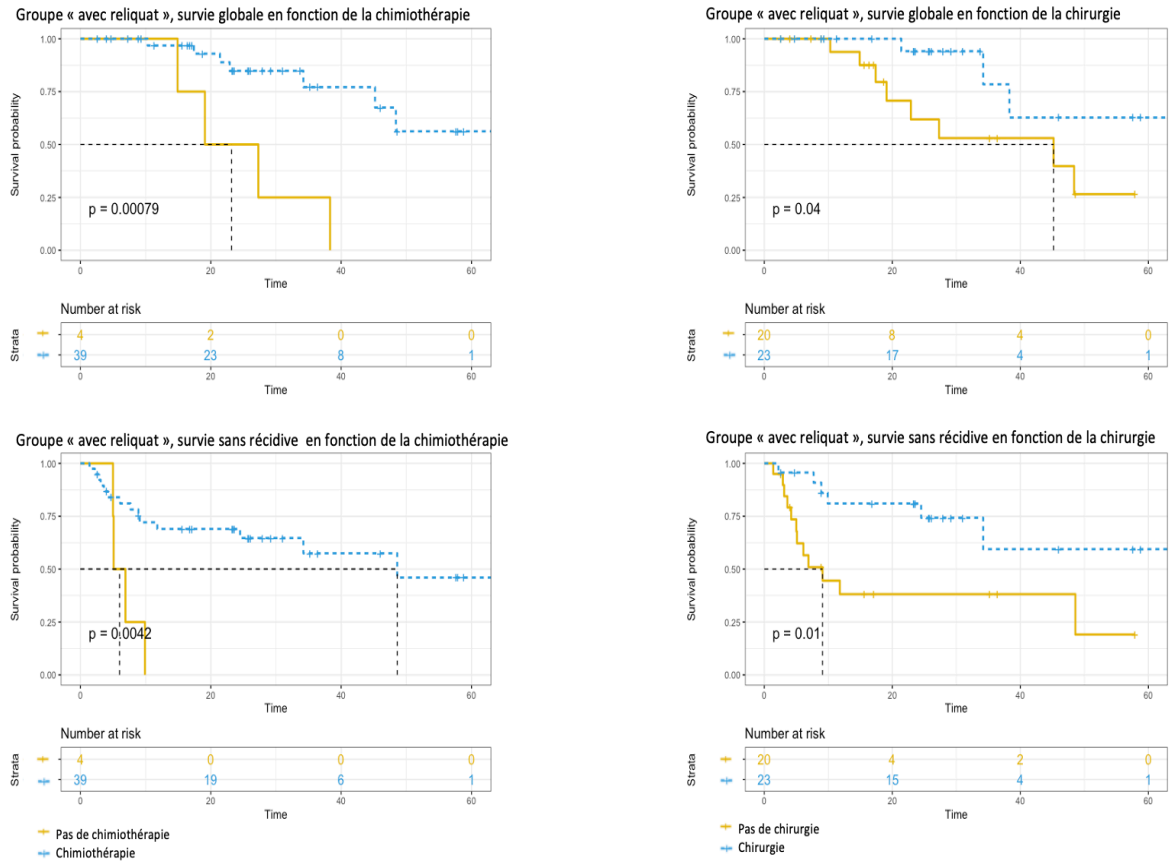



Figure 5. Courbes de survie dans le groupe « avec reliquat »

## D) Hystérectomie de clôture

29 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie, soit 26,13% de notre population, dont 23 appartenant au groupe « avec reliquat ». Parmi les patientes opérées, 14 d'entre elles (48,3 %) ont présenté un résidu tumoral sur l'analyse histologique de la pièce opératoire (résidu tumoral inférieur à 10 mm pour 12 patientes et supérieur à 20 mm pour 2 patientes).
La décision de surveillance simple a été proposée pour 82 patientes.

Le délai moyen entre la curiethérapie et l'hystérectomie est de 87 jours (le délai le plus court étant de 36 jours et le plus long, de 163 jours).

On observe que la proportion de chirurgie diminue au cours du temps alors que la proportion de patientes présentant un résidu tumoral après traitement reste globalement stable.

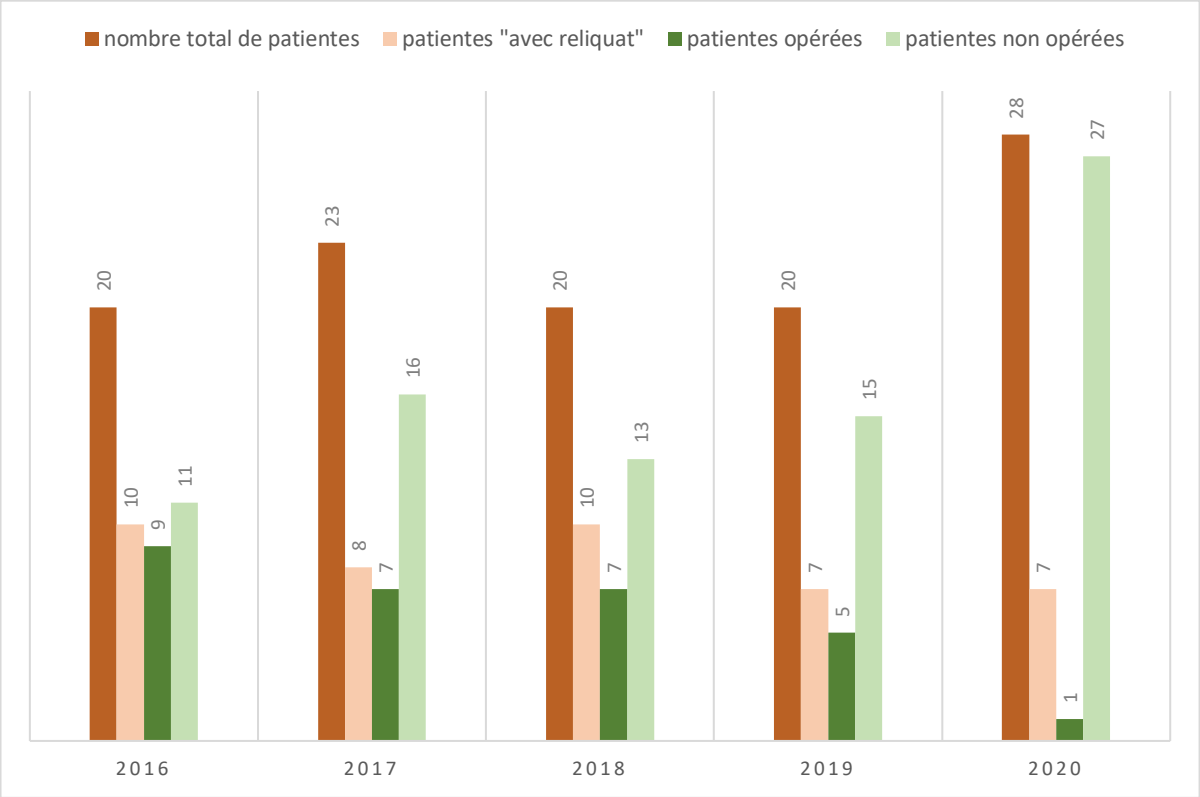



Figure 6. Évolution de la proportion d'hystérectomie au cours du temps

# DISCUSSION

L'attitude thérapeutique face à un résidu tumoral après le traitement standard des cancers du col utérin localement avancés n'est actuellement pas consensuelle, c'est pourquoi nous avons voulu déterminer la place de l'hystérectomie au décours de la prise en charge, au CHU de Poitiers.

Entre 2016 et 2020, sur les 111 patientes incluses dans notre étude, 29 ont bénéficié d'une chirurgie de clôture ; 23 d'entre elles présentaient un résidu tumoral lors de l'évaluation clinique ou remnologique, après radiochimiothérapie puis boost complémentaire par curiethérapie utéro-vaginale. Un reliquat tumoral, à l'analyse anatomo-pathologique de la pièce d'hystérectomie, a été mis en évidence chez 14 patientes. Au sein de notre cohorte, il y avait donc 20,7 % de patientes présentant un résidu tumoral clinique ou à l'imagerie et 12,6 % de reliquat tumoral prouvé histologiquement sur pièce opératoire. Dans la littérature, les auteurs décrivent un pourcentage de reliquat histologique entre 35 et 50% (36,37) lorsque l'hystérectomie de clôture est pratiquée de manière systématique. D'autres auteurs décrivent l'obtention d'une réponse complète dans 80 à 95% des cas (38), après radio-chimiothérapie et curiethérapie. La présence d'un reliquat tumoral après traitement est un facteur pronostic important, bien décrit dans la littérature (34,37,39), et dont nous avons également retrouvé l'impact sur la survie sans récidive et la survie globale dans notre étude.

La difficulté réside cependant dans la définition du reliquat, qui permet d'identifier qu'elles vont être les patientes qui pourront tirer bénéfice du geste chirurgical. Nous avons choisi, dans notre étude, de définir comme « reliquat », tout résidu tumoral objectivé par le radiothérapeute lors du premier examen clinique post-traitement (puis confirmé par le gynécologue-obstétricien lors d'un second examen clinique), ou toute description en faveur d'une réponse incomplète à l'IRM pelvienne post-traitement. A l'heure actuelle, la littérature ne propose pas de définition précise et consensuelle du « reliquat post-traitement », ce qui semble pourtant être la première étape dans l'élaboration de l'attitude thérapeutique après radio-chimiothérapie.

En effet, l'IRM se heurte notamment à la difficulté d'interprétation des images, liée aux remaniements post-radiques, mais certaines séquences, comme la diffusion, pourrait permettre d'affiner l'analyse (40) ; et l'examen clinique reste l'interprétation subjective du médecin. D'autre part, il existe peu d'études ayant analysées la corrélation entre les images IRM post-

traitement et l'histologie mais Vincens et al. suggère que cette imagerie n'est pas parfaitement précise pour l'évaluation de la réponse après traitement (41).
De plus, se pose également la question de l'intervalle entre la curiethérapie et la réalisation de la première IRM après traitement : réalisée trop tôt, l'imagerie pourrait être source d'une augmentation du taux de faux positifs ; trop tard, l'installation de la fibrose post-traitement rendraient une chirurgie plus morbide. L'intervalle idéal n'est actuellement pas connu mais certains auteurs proposent un intervalle de 3 mois entre le traitement et l'imagerie (42). L'ajout d'une autre modalité d'imagerie, comme le TEP-scanner au FDG, pourrait peut-être aider à une meilleure évaluation de la réponse après radio-chimiothérapie.
La réalisation de biopsies de col, de manière systématique ou a minima, dès la moindre suspicion de réponse incomplète, est une option intéressante grâce à sa valeur prédictive négative de 100%, décrite par Fanfani et al. (43), afin de préciser l'indication de la chirurgie de clôture.

Lorsque nous nous sommes intéressés à l'impact de la chirurgie sur la récidive, nous avons observé qu'elle diminue significativement le risque de récidive locale (p = 0,00629, HR = 0,1196 {0,0261-0,5488}) et à distance (p = 0,0309, HR = 0,1744 {0,0357-0,852}). La chimiothérapie, qui améliore significativement la SSR et la SG dans l'ensemble de la population et aussi dans le groupe « avec reliquat », a également un impact sur la récidive locale (p = 0,024, HR = 0,205 {0,0518-0,8113}) mais ne semble pas influencer la survenue d'une récidive à distance (p = 0,148, HR = 0,303 {0,0601-1,5286}).
L'essai GYNECO 02 (44), de Morice et al., publié en 2012, est une étude phase 3 randomisée ayant comparé la réalisation d'une hystérectomie ou d'une surveillance chez les patientes avec un cancer du col utérin localement avancé et présentant une réponse clinique et radiologique complète, dont l'objectif était de définir de manière claire la place de la chirurgie de clôture. L'étude a été fermée précocement pour défaut d'inclusion. Les analyses, effectuées sur les 61 patientes incluses, n'ont pas permis de mettre en évidence un bénéfice significatif de l'hystérectomie sur la survie globale et la survie sans récidive.
Dans notre étude rétrospective, nous avons observé que la réalisation de l'hystérectomie, dans le groupe « avec reliquat », améliorait la survie sans récidive. Les chiffres ne sont pas significatifs pour la survie globale. En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'impact de la chirurgie sur la survie (SG ou SSR), dans l'ensemble de la cohorte. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Leguevaque et al. qui retrouvaient également un bénéfice en survie sans récidive mais pas en survie globale (35).

Notre travail nous a permis de constater que la pratique de la chirurgie de clôture a évolué au fur et à mesure des années. En 2016, 45 % des patientes prises en charge pour un cancer du col utérin localement avancé ont bénéficié d'une hystérectomie au décours du traitement. Cette proportion est passée à 25 % en 2019 puis à environ 4 % en 2020. Il semblerait donc que la chirurgie ait une place de moins en moins importante dans la stratégie de prise en charge des patientes au CHU de Poitiers et il serait intéressant d'évaluer, avec 3 à 5 ans de recul, si cette modification de nos pratiques influence la survie de ces patientes.

Enfin, nous devons souligner que le caractère rétrospectif de notre étude limite l'interprétation de nos données statistiques. De plus, nous n'avons pas obtenu un recul suffisant dans le suivi. En effet, la durée médiane de suivi est de 23 mois, notamment car les dernières patientes incluses ont bénéficié d'une curiethérapie en 2020, ce qui est probablement insuffisant pour mettre en évidence la survenue d'un évènement, en sachant que les recommandations préconisent une surveillance biannuelle pendant 3 ans au minimum, période durant laquelle le taux de récidive est le plus important.

# CONCLUSION

Le traitement par radio-chimiothérapie suivi d'un boost en curiethérapie utéro-vaginale est le standard de traitement des cancers du col localement avancés, et permet d'obtenir un taux de réponse complète ainsi qu'un contrôle local satisfaisant. La place de la chirurgie de clôture est toujours incertaine car son bénéfice en survie (sans récidive et globale) reste à prouver, tandis que la morbidité du geste opératoire est non négligeable.

Notre étude a montré un bénéfice de l'hystérectomie, dans le groupe « avec reliquat », sur la survie sans récidive, avec une diminution du taux de récidives locales et à distance. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence un bénéfice en survie globale.

Se pose néanmoins toujours la question de la définition du reliquat tumoral, afin de sélectionner au mieux les patientes pouvant tirer un bénéfice du geste chirurgical, sachant que les examens cliniques et d'imagerie présentent une corrélation imparfaite avec l'histologie.

# Annexes

Annexe 1 : Classification FIGO 2018

| | | | |
|---|---|---|---|
| **STADE I** | Cancer strictement limité au col | **IA**<br>Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma < 5 mm | **IA1**<br>Profondeur ≤ 3 mm |
| | | | **IA2**<br>Profondeur > 3 et ≤ 5 mm |
| | | **IB**<br>Cancer clinique limité au col, visible en macroscope, ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA | **IB1**<br>Taille < 2 cm |
| | | | **IB2**<br>Taille ≥ 2 cm et < 4 cm |
| | | | **IB3**<br>Taille ≥ 4 cm |
| **STADE II** | Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin | **IIA**<br>Envahissement vaginal limité au 2/3 supérieurs du vagin, sans invasion paramétriale | **IIA1**<br>Taille ≤ 4 cm |
| | | | **IIA2**<br>Taille > 4 cm |
| | | **IIB**<br>Envahissement paramétrial | |
| **STADE III** | Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou hydronéphrose et/ou atteinte ganglionnaire | **IIIA**<br>Envahissement du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne | |
| | | **IIIB**<br>Envahissement de la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose et/ou rein non fonctionnel | |
| | | **IIIC**<br>Envahissement ganglionnaire | **IIIC1**<br>Métastases ganglionnaires pelviennes |
| | | | **IIIC2**<br>Métastases ganglionnaires para-aortiques, avec ou sans atteinte ganglionnaire pelvienne |
| **STADE IV** | Cancer s'étendant au-delà du petit bassin ou de la muqueuse vésicale et/ou rectale | **IVA**<br>Envahissement des organes adjacents (vessie et/ou rectum) | |
| | | **IVB**<br>Métastase à distance | |

Annexe 2 : Classification TNM 2021

| **Tumor (T) category** | | | |
|---|---|---|---|
| **Tx** | Tumeur primaire non évaluée | | |
| **T0** | Pas de preuve d'une tumeur primaire | | |
| **T1** | Tumeur strictement limitée au col utérin | **T1a**<br>Tumeur invasive identifiée seulement au microscope et envahissement du stroma < 5 mm | **T1a1**<br>Profondeur ≤ 3 mm |
| | | | **T1a2**<br>Profondeur > 3 et ≤ 5 mm |
| | | **T1b**<br>Tumeur invasive avec profondeur d'invasion du stroma > 5 mm, limitée au col (taille mesurée sur le plus grand diamètre de la tumeur) | **T1b1**<br>Profondeur > 5 mm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension |
| | | | **T1b2**<br>Plus grande dimension > 2 cm et ≤ 4 cm |
| | | | **T1b3**<br>Plus grande dimension > 4 cm |
| **T2** | Tumeur envahissant au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin | **T2a**<br>Envahissement vaginal limité au 2/3 supérieurs du vagin, sans invasion paramétriale | **T2a1**<br>Taille ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension |
| | | | **T2a2**<br>Taille > 4 cm |
| | | **T2b**<br>Envahissement paramétrial mais sans atteinte de la paroi pelvienne | |
| **T3** | Tumeur envahissant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou hydronéphrose | **T3a**<br>Envahissement du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne | |
| | | **T3b**<br>Envahissement de la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose et/ou rein non fonctionnel | |

| | |
|---|---|
| **T4** | Tumeur envahissant la muqueuse vésicale ou rectale (prouvé par biopsie) ou s'étendant aux organes adjacents |

Paroi pelvienne = définie par les muscles, fascia, structures neuro-vasculaires et structures osseuses du pelvis

| **Regional lymph nodes (N)** | |
|---|---|
| **Nx** | Statut ganglionnaire régional non évalué |
| **N0** | Pas de ganglion régional métastatique |
| **N1** | Métastases ganglionnaires au niveau des ganglions pelviens uniquement |
| **N2** | Métastases ganglionnaires des ganglions para-aortiques, avec ou sans envahissement ganglionnaire pelvien |

| **Distant Metastasis (M)** | |
|---|---|
| **M0** | Pas de métastase à distance |
| **M1** | Métastase à distance incluant l'envahissement ganglionnaire inguinal ou une atteinte intra-péritonéale. Métastases vaginales et annexielles exclues. |

Annexe 3 : Classification de Piver

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

## Liste des abréviations

HPV : papillomavirus humain

OMS : organisation mondiale de la santé

CIN : néoplasie intraépithéliale cervicale

IRM : imagerie par résonnance magnétique

TEP : tomographie par émission de positons

FDG : Fluorodésoxyglucose

FIGO : Federation International of Gynaecology and Obstetrics

TNM : Tumor, Node, Metastasis

AJCC : American Joint Committee on Cancer

UICC : International Union Against Cancer

AUC : area under the curve

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

IGRT : radiothérapie guidée par l'imagerie

CBCT : cone-beam tomography

MVCT : megavoltage computed tomography

Gy : Gray

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

GTV : gross tumor volume

CTV : clinical-anatomical target volume

PTV : planning target volume

Gec-ESTRO : Groupe européen de curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

SCC : squamous cell carcinoma

SSR : survie sans récidive

SG : survie globale

## Bibliographie


1. Cancer du col de l'utérus [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-col-de-l-uterus

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394-424.

3. Sophie T. Haute Autorité de santé. :234.

4. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans

5. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons

6. Pointreau Y, Ruffier Loubière A, Denis F, Barillot I. [Cervix cancer]. Cancer Radiother. nov 2010;14 Suppl 1:S147-153.

7. 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. JCO. 20 août 2013;31(24):3026-33.

8. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. Cancer. 1 juin 1992;69(11):2796-806.

9. Stehman FB, Bundy BN, Disaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the gynecologic oncology group. Cancer. 1991;67(11):2776-85.

10. Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. Radiotherapy and Oncology. 1 févr 2015;114(2):257-63.

11. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(4):287-98.

12. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre

randomised trial (SENTICOL-2). Eur J Cancer. mai 2021;148:307-15.

13. Escande A, Mazeron R, Gouy S, Bentivegna E, Maroun P, Fahra G, et al. Preoperative image-guided brachytherapy in early stage cervical cancers. Radiother Oncol. sept 2016;120(3):455-9.

14. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 20 févr 2014;370(8):734-43.

15. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. JCO. 10 déc 2008;26(35):5802-12.

16. 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. The Lancet. sept 2001;358(9284):781-6.

17. Peters WA, Liu PY, Barrett 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. JCO. 8 avr 2000;18(8):1606-13.

18. 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. 15 avr 1999;340(15):1137-43.

19. Prise en charge initiale des cancers gynecologiques : Referentiels de la Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique (SFOG). Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 mars 2008;36(3):338-52.

20. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. Radiotherapy and Oncology. 1 févr 1988;11(2):101-12.

21. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 nov 2013;87(3):542-8.

22. Chopra S, Gupta S, Kannan S, Dora T, Engineer R, Mangaj A, et al. Late Toxicity After Adjuvant Conventional Radiation Versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Cervical Cancer (PARCER): A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 20 nov 2021;39(33):3682-92.

23. Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, Kerr C, Thomas L. Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre. Cancer/Radiothérapie. 1 sept 2016;20:S189-95.

24. Mazeron R, Petit C, Rivin E, Limkin E, Dumas I, Maroun P, et al. 45 or 50 Gy, Which is the Optimal Radiotherapy Pelvic Dose in Locally Advanced Cervical Cancer in the Perspective of Reaching Magnetic Resonance Image-guided Adaptive Brachytherapy Planning Aims? Clin Oncol (R Coll Radiol). mars 2016;28(3):171-7.

25. Chargari C, Peignaux K, Escande A, Renard S, Lafond C, Petit A, et al. Radiotherapy of cervical cancer. Cancer/Radiothérapie. 1 févr 2022;26(1):298-308.

26. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervix Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 févr 2011;79(2):348-55.

27. EMBRACE II Protocol.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf

28. Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base Analysis of Radiation Therapy Consolidation Modality for Cervical Cancer: The Impact of New Technological Advancements. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1 déc 2014;90(5):1083-90.

29. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. Radiother Oncol. mars 2005;74(3):235-45.

30. Ogorodniitchouk O, Aunier J, Bousarsar A, Lahmamssi C, Sotton S, Ouaz H, et al. Five-fraction HDR brachytherapy in locally advanced cervical cancer: A monocentric experience. Cancer Radiother. juill 2021;25(5):463-8.

31. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five Classes of Extended Hysterectomy for Women With Cervical Cancer. Obstetrics & Gynecology. août 1974;44(2):265-72.

32. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. Lancet Oncol. mars 2008;9(3):297-303.

33. Yang J, Yang J, Cao D, Shen K, Ma J, Zhang F. Completion hysterectomy after chemoradiotherapy for locally advanced adeno-type cervical carcinoma: updated survival outcomes and experience in post radiation surgery. Journal of Gynecologic Oncology [Internet]. 17 janv 2020 [cité 8 déc 2021];31(2). Disponible sur: https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e16

34. Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, Querleu D, SoulÉ-Tholy M, Hoff J, et al. Results of Surgery After Concurrent Chemoradiotherapy in Advanced Cervical Cancer: Comparison of Extended Hysterectomy and Extrafascial Hysterectomy. International Journal of Gynecologic Cancer [Internet]. 1 févr 2010 [cité 15 mars 2022];20(2). Disponible sur: https://ijgc.bmj.com/content/20/2/268-275

35. Lèguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Tap G, et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1 avr 2011;155(2):188-92.

36. 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). Gynecologic Oncology. 1 sept 2006;102(3):523-9.

37. Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Prognostic Factors and Morbidities After Completion Surgery in Patients Undergoing Initial Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer. The Oncologist. 1 avr 2010;15(4):405-15.

38. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IHHM, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. Gynecol Oncol. nov 2014;135(2):231-8.

39. Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. Gynecologic Oncology. 1 déc 2010;119(3):404-10.

40. Carteret T, Castagnede H, Frulio N, Bouzgarrou M, Trillaud H. IRM de diffusion des cancers utérins. Imagerie de la Femme. 1 juin 2011;21(2):55-62.

41. 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. 15 oct 2008;113(8):2158-65.

42. Hatano K, Sekiya Y, Araki H, Sakai M, Togawa T, Narita Y, et al. Evaluation of the therapeutic effect of radiotherapy on cervical cancer using magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 oct 1999;45(3):639-44.

43. Fanfani F, Fagotti A, Gagliardi ML, Ferrandina G, Monterossi G, Gallotta V, et al. Pre-hysterectomy cone biopsy is able to predict response in locally advanced cervical cancer patients submitted to neo-adjuvant chemoradiation. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 1 sept 2013;39(9):1025-9.

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. Oncologist. 2012;17(1):64-71.

# RESUME

**Introduction** : le cancer du col de l'utérus est le 10ème cancer féminin en termes d'incidence et l'âge moyen au diagnostic est de 51 ans. Dans la très grande majorité des cas, il s'agit, à l'histologie, de carcinomes épidermoïdes ou d'adénocarcinomes. Pour les stades localement avancés, le traitement de référence est une radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utérovaginale, permettant un contrôle local satisfaisant. L'hystérectomie de clôture est optionnelle dans la prise en charge, c'est pourquoi nous avons étudié la place de cette chirurgie dans la prise en charge des patientes, au CHU de Poitiers.

**Matériel et méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte, incluant les patientes de plus de 18 ans, avec un diagnostic de cancer du col utérin localement avancé (stade IB2 à IVA), ayant été traitées par radiochimiothérapie puis curiethérapie, du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2020 au CHU de Poitiers. Deux groupes ont été formés : patientes présentant un reliquat tumoral au terme du traitement (« avec reliquat », N = 43) et patientes en réponse complète au terme du traitement (« sans reliquat », N = 68). Nous avons étudié les facteurs influençant la persistance d'un reliquat tumoral après traitement ainsi que les facteurs influençant la survie globale et la survie dans récidive.

**Résultats** : L'âge au diagnostic et la taille tumorale initiale sont les deux facteurs associés de manière significative à la persistance d'un reliquat tumoral. La survie globale et la survie sans récidive sont significativement diminuées lorsque les patientes présentent une maladie résiduelle au terme du traitement. La réalisation de la chimiothérapie concomitante augmente la survie sans récidive et la survie globale. L'âge n'a pas d'impact sur la survie globale mais, en revanche, augmente la survie sans récidive (p = 0,0191 ; HR = 1,0357 ; IC95% {1,0058-1,0666}). Dans le groupe de patientes « avec reliquat », la réalisation de la chimiothérapie (p = 0,00939 ; HR = 0,2085 ; IC95% {0,0639-0,6805}) ainsi que l'hystérectomie (p = 0,0151 ; HR = 0,2936 ; IC95% {0,1092-0,7893}) sont les deux facteurs qui augmentent de manière significative la survie sans récidive, en analyse univariée et en multivariée. La chimiothérapie augmente également la survie globale (p = 0,0039 ; HR = 0,1432 ; IC95% {0,0383-0,5339}), en analyse univariée, comme en l'analyse multivariée ; il n'a pas mis en évidence de corrélation significative en la réalisation de l'hystérectomie et la survie globale. 29 patientes ont bénéficié d'une hystérectomie, le délai moyen entre la curiethérapie et l'hystérectomie est de 87 jours (le délai le plus court étant de 36 jours et le plus long, de 163 jours).

**Conclusion** : Notre étude a montré que la présence d'une maladie résiduelle en fin de radiochimiothérapie et curiethérapie est associé à une diminution de la survie sans récidive et survie globale. L'hystérectomie, dans le groupe « avec reliquat », apporte un bénéfice en survie sans récidive, avec une diminution du taux de récidives locales et à distance mais n'a pas un franc impact sur la survie globale. La question de la définition du reliquat tumoral reste néanmoins à affiner, afin de sélectionner au mieux les patientes pouvant tirer un bénéfice du geste chirurgical.

## SERMENT

♦♦♦♦♦

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 !

♦♦♦♦♦