

La paramétrectomie est-elle toujours nécessaire en cas de cancer du col débutant ?

M. TRUDEL ^{1a}, P. COLLINET ^{1a *}, B. DEDET ^{1a}, N. FAYE ^{1b},
O. KERDRAON ², D. VINATIER ^{1a}, L. BOULANGER ^{1a}
(Lille)

Résumé

Objectif - La colpohystérectomie élargie est l'un des traitements standard actuels des cancers précoces du col. Cette chirurgie implique un taux de morbidité notamment urinaire non négligeable. L'objectif de ce travail est de déterminer le taux et les facteurs prédictifs d'invasion paramétriale dans les cancers débutants du col traités par hystérectomie radicale afin d'identifier un groupe de patientes à bas risque potentiellement candidates à une chirurgie à moindre morbidité.

Méthode - Nous avons conduit une revue de la littérature des études rétrospectives et prospectives récentes et présenté les études randomisées en cours sur la faisabilité d'une chirurgie non élargie aux paramètres.

- 1 - CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Avenue Eugène-Avinée - 59037 Lille cedex
a - Clinique de chirurgie gynécologique
b - Service d'imagerie de la femme
- 2 - CHRU Lille - Institut de pathologie, anatomie et cytologie pathologiques - Centre de biologie-pathologie - Avenue Oscar Lambret - 59037 Lille cedex

* Correspondance : pierre.collinet@chru-lille.fr

Résultats - Le taux d'invasion paramétriale pour des cancers du col débutants de moins de 2 cm, sans embolie, sans envahissement ganglionnaire, avec une profondeur d'invasion stromale inférieure à 10 mm varie entre 0 et 1,96 %. Ces résultats suggèrent qu'une hystérectomie simple extrafasciale associée à une lymphadénectomie pelvienne est peut-être suffisante dans ce contexte. Actuellement, il n'existe pas encore d'étude randomisée permettant de valider cette hypothèse et donc de modifier les pratiques actuelles. L'élargissement aux paramètres reste donc le standard dans la prise en charge chirurgicale des cancers du col précoces.

Mots clés : cancer du col précoce, invasion paramétriale, chirurgie moins radicale

Déclaration publique d'intérêt

Nous soussignés, Pierre Collinet et Loïc Boulanger, déclarons ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est la troisième cause de cancer chez la femme dans le monde et la quatrième cause de décès par cancer [1].

Le stade précoce du cancer du col est défini par des lésions de moins de 4 cm, sans atteinte paramétriale et avec une extension de moins du tiers supérieur du vagin, équivalent dans la classification de FIGO aux stades IA, IB1 et IIA [2].

Il n'existe pas de traitement standard des stades IB1. Les différentes options thérapeutiques sont :

- un traitement chirurgical, le geste de référence étant une colpohystérectomie élargie, une ovariectomie bilatérale (optionnelle dans certaines indications bien définies en réunion pluridisciplinaire) et une lymphadénectomie pelvienne. L'autre attitude possible est conservatrice et est représentée par une trachélectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne (intervention de Dargent) ;

- une association radiochirurgicale, en général une curiethérapie préopératoire suivie de la chirurgie 6 à 8 semaines plus tard ;
- plus rarement, une association radiothérapie et curiethérapie.

À l'heure actuelle, aucun consensus n'a été atteint sur la chirurgie moins radicale, ni sur le « nerve-sparing » comme traitement standard des cancers précoces.

Le geste chirurgical a prouvé un excellent pronostic en termes de survie, mais sa morbidité affecte la qualité de vie des patientes, en particulier sur le plan urinaire.

Dans le cadre d'une désescalade thérapeutique se pose la question de la possibilité d'hystérectomie simple non élargie comme traitement de référence pour les cancers de stade précoce.

Après une revue de la littérature sur les différentes études rétrospectives réalisées afin d'évaluer l'incidence de l'invasion paramétriale dans les cancers du col débutants, nous nous intéresserons aux études prospectives effectuées sur la faisabilité d'un traitement moins radical. Nous étudierons également les facteurs préopératoires disponibles ce jour pour définir les caractéristiques des patientes qui pourraient être éligibles à une chirurgie tout aussi efficace en termes carcinologiques et moins tributaire d'effets indésirables.

I. LA PARAMÉRECTOMIE (ÉLARGISSEMENT AUX PARAMÈTRES)

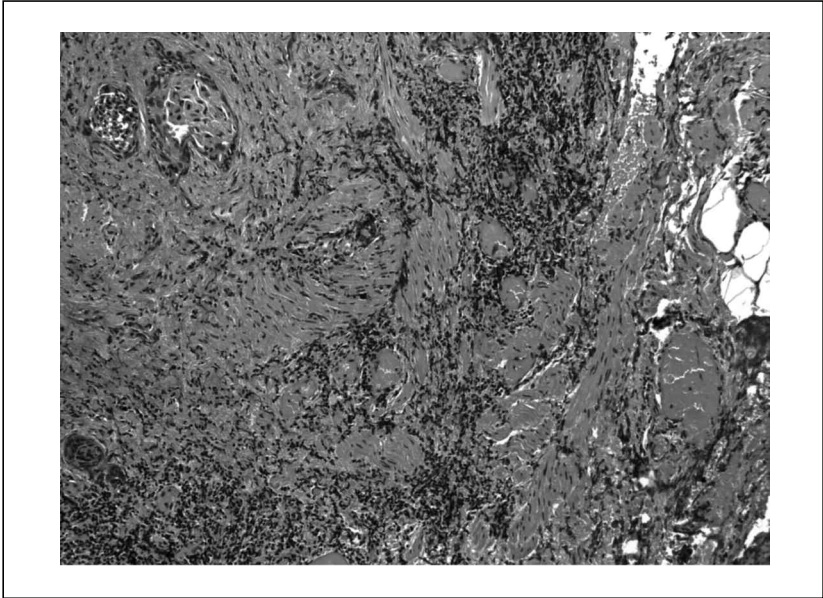
Le paramètre est une densification du tissu conjonctif pelvien situé au-dessus de l'uretère qui le sépare du paracervix, il contient les artères et veines utérines, et quelques lymphatiques. Il s'étend de la paroi pelvienne latérale jusqu'au bord latéral du col. Le paracervix est la partie située sous l'uretère, il contient les artères vaginales, les plexus veineux et les lymphatiques utéro-vaginaux.

L'atteinte paramétriale dans le cancer du col se fait soit par extension latérale le long du ligament cardinal, soit par contact direct avec la tumeur, soit par embole lymphovasculaire [3]. Il est maintenant connu que l'extension paramétriale peut se faire dans n'importe quelle direction (Illustration 1).

Cette atteinte est un des facteurs de risque associé à un mauvais pronostic [4].

Les indications actuelles de la paramérectomie sont les stades IA2 avec embolies vasculaires sur pièce de conisation et les stades IB1 [2].

Illustration 1 - Carcinome épidermoïde (à gauche) infiltrant le tissu fibro-adipeux richement vascularisé d'un paramètre



Le but de cette paramétrectomie est de retirer les lésions occultes sous formes d'emboles ou de ganglions atteints [2].

La paramétrectomie consiste en l'exérèse des moyens de fixité de l'utérus, qui sont sectionnés au plus près des parois pelviennes. La partie supérieure du vagin est sectionnée.

La paramétrectomie est source d'une morbidité importante, essentiellement urinaire. Il s'agit de sténoses, fistules urétérales (4 %), de rétention urinaire plus ou moins persistante (3 à 5 %), d'infections urinaires (8 %) [5], que la chirurgie soit cœlioscopique ou par laparotomie. Ces complications peuvent être particulièrement délicates à prendre en charge. Les complications sont classifiées le plus souvent selon le glossaire de Chassagne [6].

Querleu propose en 2008 [7] une nouvelle classification des hystérectomies radicales, se basant sur l'extension latérale de la résection. Il décrit 4 types d'hystérectomie radicale, allant de A à D.

Le type A consiste en une résection minimale du paracervix. Cette résection est une hystérectomie extrafasciale, sans libération de l'uretère. Le paracervix est sectionné médialement par rapport à

l'uretère, mais latéralement par rapport au col. Les ligaments utéro-sacrés et vésico-utérin ne sont pas sectionnés à distance de l'utérus. La résection vaginale est *a minima*, environ moins de 10 mm, sans emporter le paracolpos. Certaines études évaluent la sécurité carcinologique de cette chirurgie dans la prise en charge de cancers du col invasifs de moins de 2 cm, sans métastase lymphatique et sans embolie, et de cancers plus avancés après radiothérapie ou chimiothérapie.

Le type B consiste en une section transversale du paracervix au niveau de l'uretère. C'est actuellement le traitement standard des stades IB et IIA. Le sous-type B1 résèque partiellement les ligaments utéro-sacrés et vésico-utérin. L'uretère est disséqué et éloigné latéralement, permettant une section du paracervix au niveau du tunnel urétéral. Le sous-type B2 correspond au sous-type B1 avec retrait des ganglions lymphatiques latéraux paracervicaux.

Le type C consiste en une section du paracervix à la jonction vasculaire iliaque interne. La section du ligament utéro-sacré se fait au niveau du rectum et du ligament vésico-utérin au niveau de la vessie. L'uretère est complètement mobilisé. Quinze à 20 mm du vagin est retiré, accompagné du paracolpos. Le sous-type C1 préserve les fibres nerveuses autonomes. Le ligament sacro-utérin est sectionné après individualisation et séparation des nerfs hypogastriques. Le sous-type C2 sectionne complètement le paracervix, incluant la partie caudale de la veine utérine. Il n'y a pas de préservation des fibres nerveuses autonomes. Ce sous-type correspond au type III de Piver.

Le type D consiste en une résection étendue latéralement. Le sous-type D1 résèque tout le paracervix jusqu'à la paroi latérale pelvienne avec résection des vaisseaux hypogastriques. Le sous-type D2 résèque en plus les fascias et structures musculaires adjacentes.

II. « NERVE-SPARING »

L'hystérectomie élargie et la lymphadénectomie pelvienne entraînent un certain nombre de morbidités, notamment sur les plans urinaire et sexuel. Ces complications peuvent être reliées à des lésions nerveuses pelviennes. La lymphadénectomie pelvienne peut entraîner des lésions du nerf génitofémoral et du nerf obturateur. L'hystérectomie totale élargie peut être responsable de lésions des nerfs hypogastriques (fibres sympathiques), des nerfs splanchniques pelviens (fibres parasympathiques), et des branches vésicales du plexus pelvien. S'est donc

développé le concept de préservation nerveuse dit « nerve-sparing » au cours de l'hystérectomie totale élargie. Les trois temps forts de cette préservation nerveuse sont la dissection du ligament utéro-rectal et du ligament utéro-sacré pour la préservation du nerf hypogastrique, la dissection de la veine utérine profonde et du paracervix pour la préservation du plexus hypogastrique inférieur et enfin la dissection du ligament utéro-vésical et de la partie terminale de l'uretère pour la préservation des branches vésicales du plexus hypogastrique inférieur. Cette procédure semble présenter de nombreux avantages en termes de morbidité urinaire [8].

III. ÉTUDES RÉTROSPECTIVES SUR L'INCIDENCE DE L'ATTEINTE PARAMÉTRIALE

De nombreuses études ont évalué l'invasion paramétriale dans les cancers précoces (Tableau 1).

Covens *et al.* [9] ont rapporté, en 2002, 842 cancers du col de stades IA1, IA2 et IB1. Ils retrouvaient 33 cas d'atteinte paramétriale, soit 4 %. Ils définissaient un sous-groupe à bas risque (tumeurs de moins

Tableau 1 - Revue de la littérature des cas de cancer du col à bas risque

	Stade FIGO	Nb total de patientes	Caractéristiques du groupe choisi (n)	Invasion paramétriale (%)
Covens 2002 [9]	IA1 IA2 IB1	842	≤ 2 cm, N- ^a , prof. inv. ^b < 10 mm (536)	3 (0,6 %)
Wright 2007 [10]	IA1 jusque IIA	594	≤ 2 cm, emboule-, N- (270)	1 (0,4 %)
Stegeman 2007 [11]	IA1 IA2 IB1	206	≤ 2 cm, prof. inv. < 10 mm, âge < 45 ans (103)	2 (1,94 %)
Kim 2010 [12]	IB1	375	Prof. inv. ≤ 5 mm (140)	0
Chang 2012 [3]	IB1	317	≤ 3 cm, SCC ≤ 1,4 ng/ml (185)	2 (1,1 %)
Smith 2012 [4]	IA2 IB1	507	≤ 2 cm, emboule-, épidermoïde, âge < 40 ans (53)	0
Frumovitz 2009 [13]	IA2 IB1	350	≤ 2 cm, emboule- (125)	0
Kodama 2011 [14]	IB1	200	âge < 50 ans, prof. inv. ≤ 10 mm, emboule- (68)	0

^a N- : absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne ; emboule- : absence d'emboule lymphovasculaire ;
^b prof. inv. : profondeur d'invasion

de 2 cm, absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne et profondeur d'invasion de moins de 10 mm). Dans ce sous-groupe, le risque d'atteinte paramétriale n'est que de 0,6 %, soit 3 cas sur 536 patientes.

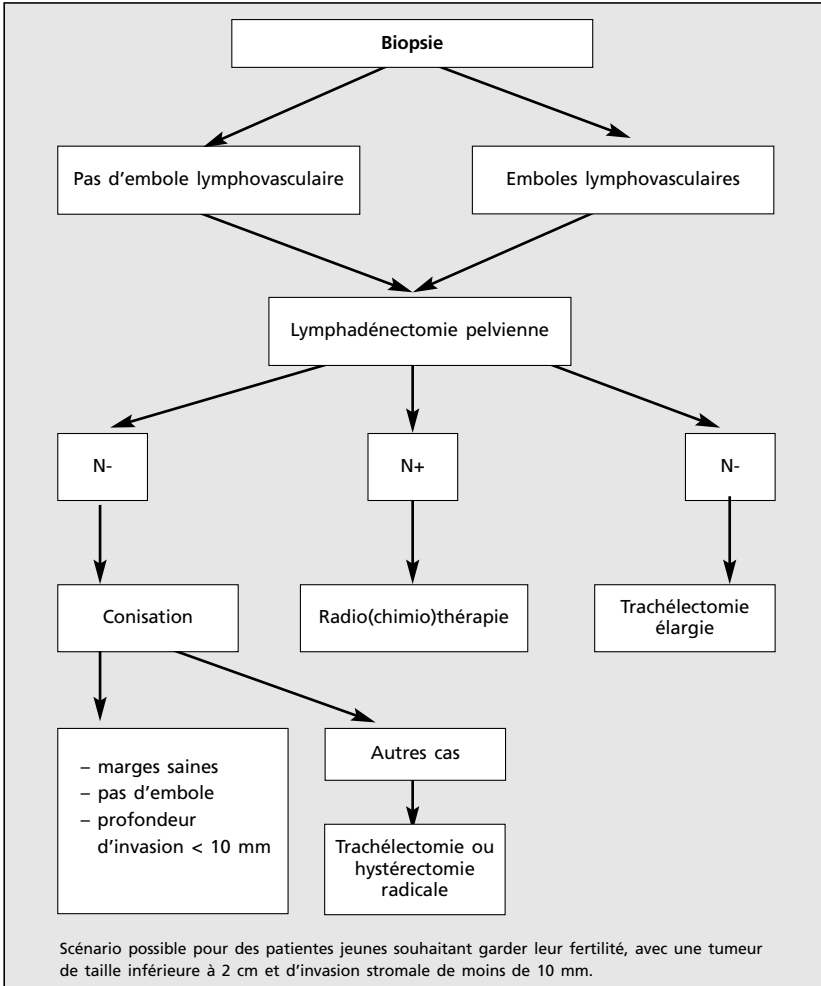
Wright *et al.* [10] reprenaient 594 hystérectomies élargies, pour des cancers de stade IA1 à IIA. Ils retrouvaient une atteinte paramétriale dans 10,8 % des cas et celle-ci était un facteur pronostique sur la survie globale et sur la survie sans récurrence. Cette atteinte était statistiquement plus élevée dans le cas de tumeurs de plus de 2 cm (84,4 % des invasions paramétriales correspondaient à des tumeurs de plus de 2 cm). Ils ont également étudié un sous-groupe de tumeurs sans atteinte ganglionnaire pelvienne, de moins de 2 cm et sans embolie. Le risque n'était plus que de 0,4 % avec un taux de récurrence de 0,7 %.

Stegeman *et al.* [11] ont étudié dans deux centres 103 cas de cancer du col avec caractéristiques favorables (diamètre maximal de la tumeur de 2 cm, profondeur d'invasion du chorion de moins de 10 mm, absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne), chez des femmes de moins de 45 ans. Seuls 2 cas, soit 1,94 %, avaient une invasion paramétriale. Stegeman *et al.* proposaient donc à l'issue de leur étude un schéma thérapeutique pour le traitement des cancers du col de moins de 2 cm avec une profondeur d'invasion de moins de 10 mm, chez des femmes voulant préserver leur fertilité (Figure 1).

Kim *et al.* [12] ont mené une étude rétrospective dont l'objectif était de déterminer l'incidence de l'atteinte paramétriale dans les cancers du col débutants de stade IB1 ayant bénéficié d'une chirurgie radicale sans traitement néo-adjuvant. Ils ont également comparé les cancers avec envahissement du chorion de moins ou plus de 5 mm. Cette étude ne différenciait pas les types histologiques. La durée de suivi était de 57 mois en moyenne. La taille moyenne de la tumeur était de 22,9 mm. Le taux d'invasion paramétriale était de 9,6 %, soit 36 patientes sur les 375 patientes incluses, toutes avaient une tumeur dont la profondeur d'invasion dépassait 5 mm, soit 15,36 % dans ce sous-groupe. Toujours dans ce sous-groupe, le taux d'envahissement ganglionnaire était de 23 %, soit 54 sur les 235 patientes. Vingt-quatre récurrences ont été observées (10,2 %). Chez les 140 patientes ayant une tumeur avec 5 mm ou moins d'invasion du chorion, il n'a été retrouvé aucune invasion paramétriale, un envahissement ganglionnaire pelvien était retrouvé dans 5 cas, soit 3,6 %. Il a été noté 3 récurrences, 2 récurrences vaginales traitées par radiochimiothérapie, et une récurrence sur adénopathie subclavière traitée par chimiothérapie. La différence était statistiquement significative entre les deux groupes sur le taux d'invasion paramétriale, le taux d'envahissement ganglionnaire pelvien, et sur le taux de survie sans récurrence à 5 ans, de 97,5 % pour le sous-groupe

d'invasion du chorion inférieur ou égal à 5 mm, et de 87,3 % pour le 2^e sous-groupe. Dans cette étude, le risque d'invasion paramétriale est donc très faible pour les patientes présentant un cancer du col de stade 1B1 avec une profondeur d'invasion stromale inférieure à 5 mm. Ce groupe à bas risque pourrait donc être candidat à une étude prospective sur la chirurgie moins radicale.

Figure 1 - Scénario possible pour la décision de traitement dans les cas de cancer du col précoce



Chang *et al.* [3] ont mené une étude rétrospective afin d'identifier des facteurs de risque d'invasion paramétriale, et de définir un sous-groupe considéré en préopératoire comme à faible risque d'invasion paramétriale, en vue d'une chirurgie moins radicale pour les stades IB1. Ont été exclues de l'étude les patientes ayant eu un traitement néoadjuvant, les sarcomes, les tumeurs neuro-endocrines. Sur les 317 cas, il a été observé 5,4 % d'invasion paramétriale, soit 17 cas. En analyse univariée, une tumeur de taille supérieure à 3 cm, le curage pelvien positif, la présence d'embolies lymphovasculaires et une invasion stromale plus profonde sont des facteurs de risque d'envahissement paramétrial. En analyse multivariée, il apparaît qu'une taille tumorale supérieure à 3 cm et la présence d'adénopathies pelviennes envahies sont des facteurs indépendants d'invasion paramétriale, avec respectivement un odds ratio à 3,80 et 3,02 (95 % IC). Deux facteurs préopératoires sont statistiquement significatifs associés à une atteinte paramétriale, à savoir une taille supérieure à 3 cm et un taux d'Ag SCC supérieur à 1,40 ng/ml. Le taux d'envahissement paramétrial quand la taille tumorale est inférieure à 3 cm et que le taux d'Ag SCC est inférieur à 1,40 ng/ml est de 1,1 % (soit 2/185 « bas risque »). À l'inverse, chez les 132 patientes présentant soit une taille tumorale supérieure à 3 cm, soit un taux d'Ag SCC supérieur à 1,4 ng/ml, le taux d'invasion paramétriale est de 11,4 %. Le risque d'invasion paramétriale est 3,8 fois plus important en cas de tumeurs de taille supérieure à 3 cm. Dans cette étude, la taille tumorale ainsi que le taux d'Ag SCC sont fortement prédictifs d'une invasion paramétriale des cancers de stade IB1 et peuvent permettre la sélection de candidates à une chirurgie moins radicale.

Smith *et al.* [4] se sont intéressés quant à eux à un sous-groupe bien spécifique de patientes, à savoir des patientes de moins de 40 ans, sans ligature tubaire, présentant un cancer du col de stade IA1 ou IB1 de moins de 2 cm, de type épidermoïde, sans embolie, ayant bénéficié d'une hystérectomie élargie. Sur les 53 cas retenus, il n'y avait aucune invasion paramétriale, ni aucune atteinte ganglionnaire pelvienne. La profondeur d'invasion était en moyenne de 4 mm, donc très proche des stades IA2, et 51 sur les 53 patientes avaient une profondeur d'invasion inférieure à 10 mm. Les taux de survie globale et sans récurrence ne sont pas indiqués.

Frumovitz *et al.* [13] ont étudié 350 cas de cancer du col, de stades IA2 et IB1. Vingt-sept invasions paramétriales ont été observées, ces invasions paramétriales sont statistiquement associées avec des tumeurs de plus de 2 cm, de haut grade, avec embolies et adénopathies pelviennes positives. Le taux d'invasion paramétriale était de 8 % en cas de stade IB1, par comparaison à 2 % pour les stades IA2. Seules

4 % [10] des tumeurs de moins de 2 cm avaient une invasion paramétriale, contre 14 % [17] pour les tumeurs de plus de 2 cm. Après contrôle des facteurs de confusion, les auteurs ont retrouvé 2 facteurs statistiquement associés à cet envahissement paramétrial, la taille tumorale supérieure à 2 cm, et la présence d'emboles lympho-vasculaires. Dans le sous-groupe des 125 tumeurs de moins de 2 cm et sans embolie, il n'était pas retrouvé d'invasion paramétriale.

Kodama *et al.* [14] ont identifié dans leur étude regroupant 200 patientes ayant un cancer du col de stade IB1 3 facteurs prédictifs indépendants associés à une non-invasion paramétriale. En effet, ils ne retrouvent aucun envahissement paramétrial chez les patientes de moins de 50 ans, avec une tumeur envahissant moins de 10 mm le chorion, et sans embolie sur pièce de conisation. De plus, 80 % des patientes ayant une invasion paramétriale avaient une tumeur de plus de 2 cm et une profondeur d'invasion stromale de plus de 10 mm.

Au total, les critères qui paraissent les plus discriminants sont une tumeur de moins de 2 cm, chez des patientes de moins de 45 ans, sans embolie ni atteinte ganglionnaire pelvienne, dont la profondeur d'invasion stromale est inférieure à 10 mm et, dans le cas des carcinomes épidermoïdes, un taux d'Ag SCC inférieur à 1,40 ng/ml. Les taux d'invasion paramétriale se situent entre 0 et 1,94 %.

IV. ÉTUDES PROSPECTIVES

Biliatis *et al.* [15] ont mené une étude prospective regroupant 62 femmes présentant un cancer du col de stade IB1 de moins de 500 mm³, soit une taille de moins de 2 cm, 9,75 mm en moyenne, et une invasion du chorion de moins de 5 mm (1,75 mm de moyenne). Ce sont donc des stades IB1 de très petite taille. Deux traitements étaient proposés, soit une simple hystérectomie, soit une conisation, toutes les deux accompagnées d'une lymphadénectomie pelvienne. Il y a eu 57 curages pelviens, un seul est revenu positif. Le suivi moyen était de 4 ans et demi en moyenne. Il n'a pas été noté de récurrence. La profondeur d'infiltration du chorion était en moyenne de 1,55 mm, soit très proche des profondeurs observées dans les stades micro-invasifs.

Une étude prospective italienne récente menée par Palaia *et al.* [16] a sélectionné 14 patientes âgées de moins de 38 ans, avec un désir de garder une fertilité, et sans fertilité diminuée, sans contre-indication à la chirurgie, avec possibilité d'un suivi strict, présentant un cancer du

col de stade FIGO inférieur ou égal au stade IB1, de taille inférieure ou égale à 2 cm, sans embole, sans extension extra-cervicale, sans métastase. Le protocole chirurgical débutait par une lymphadénectomie pelvienne première par coelioscopie. Si les ganglions étaient positifs, une hystérectomie radicale était réalisée. Si les ganglions étaient négatifs, une trachélectomie était réalisée. La taille moyenne de la tumeur était de 17 mm (allant de 14 à 19 mm). Avec un suivi moyen de 38 mois, il n'a été noté aucune récurrence. Une patiente est décédée d'un cancer de la vessie. Une sténose cervicale a été observée chez deux patientes. Deux réserves nuancent cette étude, premièrement le faible effectif de l'étude, deuxièmement le manque de recul.

Maneo *et al.* [17] ont mené une étude prospective portant sur l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une conisation et d'une lymphadénectomie pelvienne chez des patientes de moins de 40 ans présentant un cancer du col de moins de 3 cm, sans invasion utérine visible en hystérocopie et sans invasion ganglionnaire visible en IRM, puis à partir de 2000 en TEP. Sur les 51 patientes éligibles, 30 ont refusé le protocole et ont subi une hystérectomie élargie. Dans ce premier groupe, 5 patientes (17 %) avaient une lymphadénectomie pelvienne positive, 1 (3 %) avait une invasion paramétriale, et une patiente, initialement sans envahissement ganglionnaire, a fait une récurrence pelvienne, cette dernière patiente est décédée. Dans le groupe de 21 patientes ayant accepté le protocole, la chimiothérapie consistait en trois cures toutes les trois semaines. La réponse fut complète pour 5 patientes (24 %), il a été observé un résidu *in situ* pour 2 patientes (14 %), une infiltration entre 1 et 3 mm pour 9 patientes (43 %), une infiltration supérieure à 3 mm pour 4 patientes. 5 patientes ont eu au final une hystérectomie, une par refus de poursuite du protocole, 2 car persistance d'un résidu massif et 2 car les ganglions pelviens sont revenus positifs. L'effectif faible de l'étude [21] ne permet pas de porter de conclusions sur cette prise en charge.

Landoni *et al.* [5] ont réalisé une étude prospective comparant la morbidité, le taux de survie globale, le taux de survie sans récurrence et les récurrences chez des patientes ayant eu une hystérectomie de classe I et chez celles ayant eu une hystérectomie de classe III de la classification de Piver-Rutledge. Cette étude a été menée de 1981 à 1986 mais est parue récemment dans la littérature. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- stades FIGO 1B-IIA,
- diamètre cervical ≤ 4 cm, la mesure cervicale étant effectuée par moulage lors de l'examen clinique sous anesthésie générale,
- carcinome épidermoïde ou adénocarcinome,
- âge ≥ 18 ans,

– absence de contre-indication chirurgicale.

Sur les 125 patientes incluses dans l'étude, celles qui présentaient des facteurs de risque de récurrence, à savoir une invasion paramétriale, des marges non saines (< 3 mm), des embolies lymphovasculaires et des ganglions positifs, recevaient une radiothérapie adjuvante. Les auteurs ne trouvent pas de différence en termes de récurrence et de survie chez les patientes avec une tumeur cervicale ≤ 3 cm, qu'elles aient subi une hystérectomie simple ou une hystérectomie radicale. Cette conclusion ne s'applique pas aux cas où la tumeur était plus grande. En analyse univariée, le facteur prédictif statistiquement significatif de survie globale est la présence de marges saines. En analyse multivariée, deux facteurs de risque préopératoires sont identifiés, le diamètre cervical et le type histologique, ainsi que deux facteurs de risque anatomo-pathologiques, la présence de marges saines et la présence d'un envahissement ganglionnaire. Pour l'étude de la morbidité, urinaire en particulier, la sévérité de la morbidité chirurgicale est strictement corrélée au degré d'extension de la résection paramétriale. Néanmoins, à l'époque de l'étude, les complications postopératoires lors d'hystérectomie élargie étaient plus importantes qu'à l'heure actuelle.

V. FACTEURS PRÉDICTIONNELS PRÉOPÉRATOIRES D'UN BAS RISQUE D'INVASION PARAMÉTRIALE : APPORT DE L'IMAGERIE

Loubeyre *et al.* [1] ont mené une revue de la littérature sur l'apport de l'imagerie dans l'évaluation préthérapeutique des cancers du col débutants.

La corrélation est bonne entre les volumes tumoraux mesurés en échographie, en PET scan et en IRM (95 % de corrélation), et les constatations pathologiques.

L'IRM possède une valeur prédictive négative supérieure à 90 % en ce qui concerne l'envahissement complet du chorion, c'est-à-dire supérieur au tiers du stroma cervical.

L'invasion paramétriale est le critère tumoral le plus souvent évalué en imagerie. L'échographie et l'IRM ont des performances similaires, avec des spécificités respectives de 56-100 % et supérieures à 89 %, et des valeurs prédictives négatives respectives de 89-99 % et supérieures à 91 % (Illustrations 2 et 3).

La détection en imagerie de métastases lymphatiques a été également étudiée mais les résultats sont en faveur d'une faiblesse des techniques d'imagerie pour la détection de petites métastases et de micrométastases.

Illustration 2 - IRM pelvienne, séquence axiale T2



Illustration 3 - IRM pelvienne, séquence coronale T2



VI. APPORT DU GANGLION SENTINELLE

La technique du ganglion sentinelle a été proposée par certains auteurs afin de diminuer la réalisation de paramétrectomie, tout en conservant une stadification ganglionnaire [2].

Strnad *et al.* [18] ont étudié l'atteinte du ganglion sentinelle et paramétrial dans une étude prospective regroupant des cancers de moins de 3 cm. Ils n'ont pas retrouvé de différence entre les tumeurs de moins de 2 cm et celles mesurant entre 2 et 3 cm en ce qui concerne l'atteinte paramétriale. En revanche, aucun des ganglions sentinelles négatifs ne s'associait à une atteinte paramétriale, quelle que soit la taille (0/133 patiente). En cas de ganglions sentinelles positifs, le taux d'invasion paramétriale était de 28 %.

Pluta *et al.* [19] ont mené une étude pilote sur l'évaluation de la faisabilité et la sécurité d'une chirurgie moins radicale, à savoir

détection du ganglion sentinelle, suivie d'une lymphadénectomie pelvienne et d'une hystérectomie vaginale si le ganglion sentinelle était négatif, dans des cancers du col précoces. Si le ganglion sentinelle était positif, les patientes avaient une hystérectomie élargie suivie d'un curage pelvien et lombo-aortique. Sur les 60 patientes, il y a eu 3 vrais positifs et deux faux négatifs. Le taux de détection global du ganglion sentinelle était de 100 %, et pour les deux côtés de 94,2 %. Il n'a pas été noté de récurrence dans les 47 mois de suivi chez les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie simple.

Bats *et al.* [20] ont évalué la fiabilité diagnostique de l'examen extemporané du ganglion sentinelle, avec cytologie d'empreinte et utilisation de coupes congelées, dans une étude prospective multicentrique incluant 145 patientes avec un cancer du col de stade IA2 avec emboles lymphovasculaires et de stade IB1. La détection du ganglion sentinelle était double (par bleu et par Tc99m). Le taux de détection était de 97,8 %. Soixante-treize virgule quatre pour cent des patientes ont eu un examen extemporané, 5 étaient positifs, tous avec macro-métastases à l'examen anatomopathologique final. Il y a eu 17 faux négatifs : 4 macro-métastases, 4 micro-métastases, 9 cellules tumorales isolées. La sensibilité de l'examen extemporané du ganglion sentinelle était de 20,7 %, la valeur prédictive négative était de 93 %. Cet examen a donc une valeur diagnostique pauvre, en raison de la non-détection de micro-métastases ou de cellules tumorales isolées. Des études sont en cours sur l'utilisation d'autres techniques d'analyse du ganglion sentinelle comme la biologie moléculaire, et sur la valeur prédictive d'invasion paramétriale du ganglion sentinelle.

VII. INVASION PARAMÉTRIALE ET CURIETHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

Ngô *et al.* [21] proposent une étude rétrospective sur 257 cancers du col de moins de 4 cm avec comme traitement une curiethérapie néo-adjuvante suivie d'une hystérectomie de type II de Piver avec lymphadénectomie pelvienne. Quarante-quatre pour cent des patientes n'ont pas eu une réponse complète. Parmi elles, 45 % avaient uniquement quelques cellules tumorales résiduelles microscopiques. Quatre virgule trois pour cent de toutes les patientes avaient une invasion paramétriale. Le taux de survie globale est retrouvé à 83 %, avec un taux de récurrence locale de 13,2 %, ce qui est concordant avec

les données de la littérature. Seulement 19 % des patientes ont reçu une radiothérapie adjuvante. Le taux de complications était plus bas que dans la littérature, à savoir 10,1 %, ceci s'expliquant par le fait que la chirurgie est moins étendue par réduction du volume tumoral. Les facteurs prédictifs d'une réponse incomplète, à savoir la persistance de lésions tumorales à l'examen anatomopathologique après la chirurgie, sont une taille tumorale > 2 cm (odds ratio 2,11), l'atteinte ganglionnaire (OR 2,77), l'adénocarcinome (OR 2,51), la présence d'emboles lymphovasculaires (OR 4,35). En analyse multivariée, 3 facteurs ont été retrouvés comme influençant le taux de survie globale et le taux de survie sans récurrence, à savoir l'atteinte ganglionnaire (OR 4,53 et 8,96 respectivement), l'invasion paramétriale (OR 5,69 et 5,62) et le tabagisme (OR 3,07 et 2,63). Une chirurgie mini-invasive associée à une IRM stadifiant le statut ganglionnaire et l'atteinte paramétriale pourrait donc permettre de sélectionner un groupe à bas risque incluant des cancers de moins de 4 cm qui pourraient bénéficier de ce type de procédure et diminuer le taux de complications.

Uzan *et al.* [22] ont mené une étude rétrospective concernant 162 patientes traitées par curiethérapie néo-adjuvante suivie environ 6 semaines plus tard d'une colpohystérectomie élargie par cœlioscopie ou laparotomie. L'indication de curiethérapie était posée quand la tumeur était de taille comprise entre 2 et 4 cm, ou quand la tumeur mesurait moins de 2 cm mais présentait sur la biopsie ou la pièce de conisation des emboles lymphovasculaires, ou bien encore si la présence d'embolie était inconnue. Une seule invasion paramétriale a été notée, sous forme d'embolie paramétriale, chez une patiente présentant également un envahissement ganglionnaire pelvien et lombosacrée.

Le taux d'invasion paramétriale est donc de 0,6 %. Avec un recul de 39 mois en moyenne, aucune patiente ayant une tumeur de moins de 2 cm n'a présenté de récurrence. Le taux de survie global et sans récurrence à 5 ans était respectivement de 95 et 94,3 %. Aucun facteur n'a été retrouvé comme influençant statistiquement ces taux. De plus, la morbidité per- et postopératoire, notamment urinaire, est similaire à celle retrouvée dans d'autres séries de patientes traitées sans traitement néo-adjuvant, renforçant l'idée que les complications urétrales et vésicales sont reliées à la dissection paramétriale et donc à la réalisation d'une hystérectomie radicale. La faisabilité de ce protocole ainsi que le faible taux d'invasion paramétriale suggèrent qu'une hystérectomie simple extrafasciale est peut-être suffisante.

Resbeut *et al.* [23] ont mené une étude prospective d'octobre 1992 à décembre 1995 concernant les résultats de l'association curiethérapie-hystérectomie vaginale non élargie avec annexectomie bilatérale,

correspondant à une intervention de type Piver I, chez des patientes qui présentaient les facteurs pronostiques les plus favorables. Vingt-deux patientes ont été incluses dans l'étude. La preuve histologique était obtenue soit par biopsie en cas de lésions macroscopiquement évaluables, soit par conisation en cas de lésions infracliniques. Trois cancers étaient de stade IA2 avec emboles pouvant être assimilés à des formes invasives de faible volume tumoral, 19 cancers étaient de stade IB1. La dimension de la tumeur variait entre 5 et 15 mm. Enfin, une lymphadénectomie pelvienne première par coelioscopie permettait d'objectiver l'absence d'atteinte ganglionnaire. L'hystérectomie était réalisée 5 à 8 semaines après la curiethérapie. Dans 86 % des cas, soit 19 fois sur 22, la pièce opératoire était stérilisée. Un seul épithélioma *in situ* a été trouvé. Dans tous les cas, les limites d'exérèse étaient saines. Une plaie veineuse et une plaie vésicale ont été notées comme complications peropératoires. Une seule complication tardive a été identifiée, à savoir une incontinence urinaire d'effort de grade 2. Avec un suivi médian de 29 mois, aucune récurrence n'a été déplorée.

VIII. MODÈLES PRÉDICTIONNELS PROPOSÉS DANS LA LITTÉRATURE - ÉTUDES EN COURS

Jung *et al.* [24] ont établi dans leur étude un modèle prédictif d'invasion paramétriale. Un sous-groupe à très bas risque est identifié, répondant à ces critères : stades FIGO IA2-IB1 (la population de leur étude allant jusqu'au stade IIA), absence de signe à l'IRM suggérant une atteinte paramétriale et diamètre céphalocaudal de la tumeur inférieur à 10 mm en IRM, avec une valeur prédictive négative de 98,5 % dans le groupe d'essai, et de 100 % dans le groupe contrôle.

Le MD Anderson Cancer Center conduit en ce moment une étude prospective internationale, multicentrique, randomisée avec comme objectif principal d'étudier la faisabilité et la sécurité carcinologique d'une chirurgie non élargie chez des femmes avec un cancer du col de stade précoce et aux caractéristiques pathologiques favorables, par comparaison au groupe contrôle subissant un geste radical [25], avec comme critère le taux de survie sans récurrence pelvienne.

Dans le bras de l'hystérectomie simple, une attention particulière est portée quant à l'exérèse complète du col, une colpectomie maximale de 0,5 cm est autorisée.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- cancer de stade IA2 ou IB1 ; dans le cas du stade IA2, une IRM pelvienne est indispensable en cas de diagnostic par biopsie uniquement,
- taille tumorale de moins de 2 cm,
- carcinome épidermoïde ou adénocarcinome.

Les types histologiques à haut risque, la présence de métastases lymphatiques, la chimiothérapie néo-adjuvante et la grossesse sont exclus. La présence d'embolies lymphovasculaires n'est pas un critère d'exclusion.

Les objectifs secondaires de l'étude sont de comparer la morbidité et la qualité de vie de ces patientes avec celles ayant subi une chirurgie radicale en étudiant le taux de survie dans récurrence extrapelvienne, le taux de survie global, la toxicité du traitement. Cette étude évalue également la sensibilité de la technique du ganglion sentinelle pelvien comme déterminant de métastases lymphatiques, la survenue d'une invasion des paramètres et des marges chirurgicales (Figure 2).

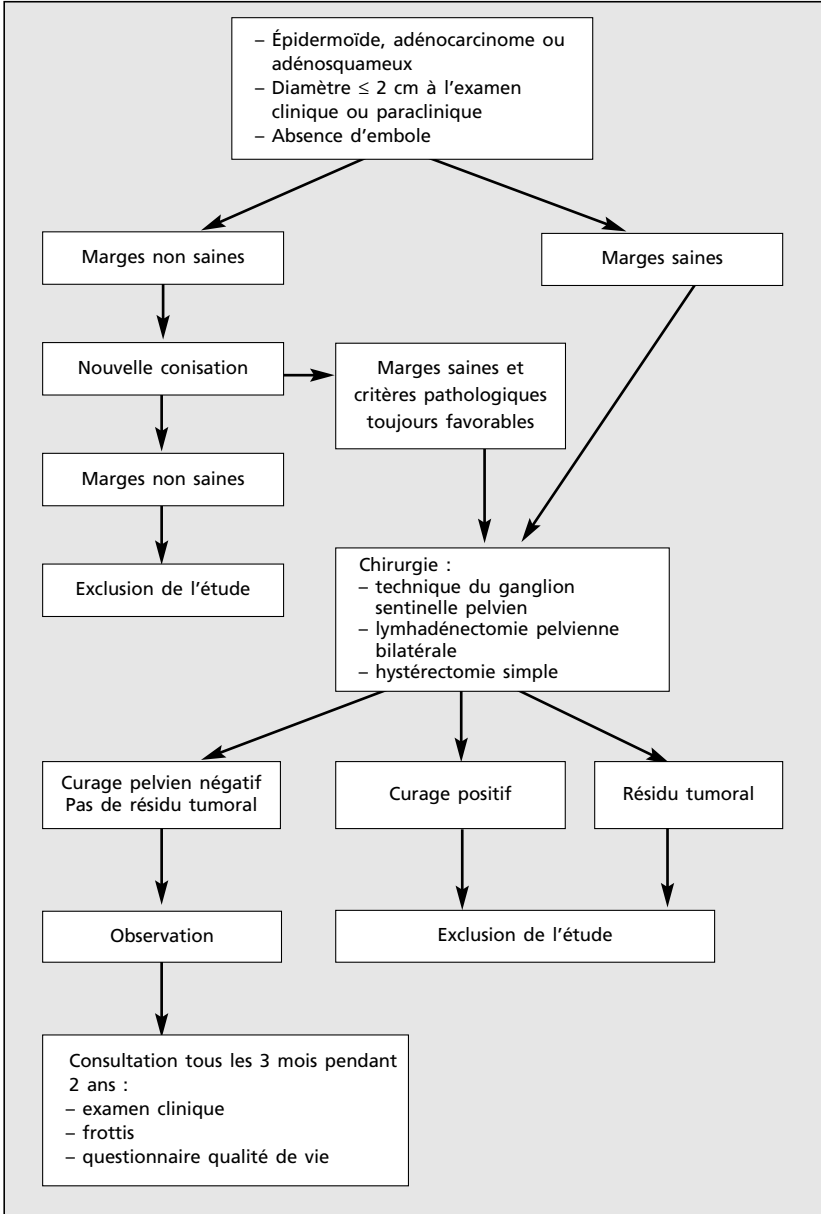
CONCLUSION

Les cancers du col de stade précoce sont de bon pronostic et le traitement chirurgical standard apporte une sécurité carcinologique. Néanmoins et malgré les techniques chirurgicales récentes comme le « nerve-sparing », la morbidité, notamment urinaire, affecte la vie des patientes. Plusieurs études rétrospectives notent que l'atteinte paramétriale est très faible chez des patientes ayant des cancers du col de moins de 2 cm. Si les résultats des études prospectives multicentriques en cours confirment les données de la littérature, une chirurgie moins radicale pourrait être une option thérapeutique raisonnable pour ces cancers du col précoces, répondant à des critères stricts de sélection qui pourraient être :

- taille < 2 cm, ou après curiethérapie si des embolies sont présents,
- taille entre 2 et 4 cm après curiethérapie,
- profondeur d'invasion stromale < 10 mm,
- carcinome épidermoïde ou adénocarcinome,
- absence d'embolie lymphovasculaire,
- absence d'atteinte paramétriale visualisée en imagerie,
- âge inférieur à 45 ans,
- absence de métastase lymphatique pelvienne.

Néanmoins, il n'existe pas de nouvelles recommandations, l'élargissement aux paramètres reste le traitement standard dans la prise en charge chirurgicale des cancers du col précoces.

Figure 2 - Schéma du protocole du MD Anderson Center



Bibliographie

- [1] Loubeyre P, Navarria I, Undurraga M, Bodmer A, Ratib O, Becker C, Petignat P. Is imaging relevant for treatment choice in early stage cervical uterine cancer? *Surg Oncol* 2012 Mar;21(1):e1-6.
- [2] Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Haie-Meder C, Morice P. La paramérectomie est-elle nécessaire pour tous les cancers du col à un stade précoce ? *Gynecol Obstet Fertil* 2009 Jun;37(6):504-9.
- [3] Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage 1B1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 Jul;126(1):82-6.
- [4] Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 2010 Nov;119(2):183-6.
- [5] Landoni F, Maneo A, Zapardiel I, Zanagnolo V, Mangioni C. Class I *versus* class III radical hysterectomy in stage 1B1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol* 2012 Mar;38(3):203-9.
- [6] Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC, Sinistrero G, Bey P, Zola P, Pernot M, Gerbaulet A, Kunkler I, Michel G. A glossary for reporting complications of treatment in gynecological cancers. *Radiother Oncol* 1993 Mar;26(3):195-202.
- [7] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008 Mar; 9(3):297-303.
- [8] Wu J, Liu X, Hua K, Hu C, Chen X, Lu X. Effect of nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function recovery and quality of life in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010 Jan;80(1):3-12.
- [9] Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002 Jan;84(1):145-9.
- [10] Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, Rader JS, Mutch DG. Utility of Parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007 Sep 15;110(6):1281-6.
- [11] Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, Ansink AC. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007 May;105(2):475-80.
- [12] Kim MK, Kim JW, Kim MA, Kim HS, Chung HH, Park NH, Park IA, Song YS, Kang SB. Feasibility of less radical surgery for superficially invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2010 Nov;119(2):187-91.
- [13] Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009 Jul;114(1):93-9.
- [14] Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Seki N, Hongo A, Hiramatsu Y. Factors associated with parametrial involvement in stage 1B1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. *Gynecol Oncol* 2011 Sep;122(3):491-4.
- [15] Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, Ratnavelu N, Cross P, Chattopadhyay S, Galaal K, Naik R. Small volume stage 1B1 cervical cancer, is radical surgery still necessary? *Gynecol Oncol* 2012 Jul;126(1):73-7.
- [16] Palaia I, Musella A, Bellati F, Marchetti C, Di Donato V, Perniola G, Benedetti Panici P. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 Jul;126(1):78-81.
- [17] Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage 1B1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008 Dec;111(3):438-43.
- [18] Strnad P, Robova H, Skapa P, Pluta M, Hrehorcak M, Halaska M, Rob L. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008 May;109(2):280-4.
- [19] Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M Jr, Skapa P, Robova H. Less radical

surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer - A pilot study. *Gynecol Oncol* 2009 May;113(2):181-4.

[20] Bats AS, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, Marret H, Gillaizeau F, Mathevet P, Lécure F; SENTICOL collaborative group. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2011 Nov;123(2):230-5.

[21] Ngô C, Alran S, Plancher C, Fourchette V, Petrow P, Campitelli M, Batwa S, Sastre X, Salmon RJ, de la Rochefordière A; Institut Curie Gynaecological Cancer Study Group coordinated by P. Cottu. Outcome in early cervical cancer following pre-operative low dose rate brachytherapy: a ten-year follow-up of 257 patients treated at a single institution. *Gynecol Oncol* 2011 Nov;123(2):248-52.

[22] Uzan C, Merlot B, Gouy S, Belghiti J, Haie-Meder C, Nickers P, Narducci F, Morice P,

Leblanc E. Laparoscopic radical hysterectomy after preoperative brachytherapy for stage IB1 cervical cancer: feasibility, results, and surgical implications in a large bicentric study of 162 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2012 Aug 30.

[23] Resbeut M, Cravello L, Hannoun-Lévi JM, Agostini A, Alzieu C, Cowen D. Treatment of cancers limited to the uterine cervix with simple hysterectomy using a vaginal approach after brachytherapy. *Cancer Radiother* 1998 May-Jun;2(3):266-71

[24] Jung DC, Kim MK, Kang S, Seo SS, Cho JY, Park NH, Song YS, Park SY, Kang SB, Kim JW. Identification of a patient group at low risk for parametrial invasion in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010 Dec;119(3):426-30.

[25] A randomized phase III trial comparing radical hysterectomy and pelvic node dissection *versus* simple hysterectomy and pelvic node dissection in patients with low-risk early stage cervical cancer. *Clinicaltrials.gov*.