

PHRC en cours : col utérin

D. QUERLEU *, G. FERRON
(Toulouse)

Résumé

Des PHRC (programmes hospitaliers de recherche clinique) passés et à venir et d'autres essais financés par les institutions publiques tentent de répondre à plusieurs questions fondamentales posées dans la pratique chirurgicale en matière de cancer du col. Les principales questions sont :

- dans les cancers du col précoces : ganglion sentinelle ou non, seul ou complété par une lymphadénectomie, chirurgie élargie ou non ?*
- dans les cancers du col avancés : stadification chirurgicale préthérapeutique ou non ?*

Mots clés : essais thérapeutiques contrôlés, cancer du col utérin, curage aortique, hystérectomie élargie

Institut Claudius Regaud - 20 rue du Pont Saint-Pierre - 31052 Toulouse

* Correspondance : querleu.denis@claudiusregaud.fr

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt avec le sujet traité.

Il n'y a pas à proprement parler, à notre connaissance, d'essais spécifiques au cancer du col utérin en cours d'inclusion financés au PHRC. Seuls les essais d'intérêt direct pour le gynécologue-obstétricien seront envisagés.

Les essais Senticol sont fermés aux inclusions. Senticol 1 a définitivement démontré la valeur diagnostique de l'analyse des ganglions sentinelles dans les cancers débutants du col utérin [1], et les résultats de Senticol 2, qui a randomisé ganglion sentinelle seul *versus* curage complet, sont attendus avec impatience. L'essai a été fermé en juillet 2012 après la randomisation attendue de 200 patientes. Il déterminera si le résultat attendu (diminution des séquelles lymphatiques en particulier) est à la hauteur de celui constaté pour le cancer du sein. Dans la même dynamique, Sentijambe a pour but l'individualisation du drainage lymphatique du membre inférieur lors du curage pelvien pour cancer gynécologique.

L'essai Robogyn, qui randomise la chirurgie laparoscopique traditionnelle *versus* la chirurgie laparoscopique robot-assistée, ne concerne pas que le col utérin. Ses résultats sont cependant très attendus. Alors que la technique de l'hystérectomie laparoscopique « low cost » est maîtrisée par de nombreux gynécologues en France, l'absence d'enseignement académique de la laparoscopie dans de nombreux centres oncologiques aux États-Unis, avec l'incitation supplémentaire constituée par l'épidémie d'obésité aux États-Unis (qui favorise l'aspect confort chirurgical du robot), a conduit à une débauche de publications sur le traitement des cancers de l'endomètre, qui n'est après tout qu'une hystérectomie simple et un curage ganglionnaire, ni l'un ni l'autre ne nécessitant un coûteux instrument. L'enjeu est plus important pour l'hystérectomie élargie, qui est aux

États-Unis une chasse gardée des chirurgiens oncologues, dont beaucoup n'ont pas la formation aux interventions de base, et dont le robot est le seul sauvetage. L'expérience française sera irremplaçable.

L'essai EORTC 55994 n'est pas un PHRC, mais mérite une mention car il est ouvert en France. Il compare, dans les cancers du col aux stades IB2, IIA2 et IIB, deux stratégies : chimiothérapie suivie de chirurgie, radiochimiothérapie concomitante. Il a, aux dernières nouvelles disponibles, inclus 560 patientes sur les 686 prévues.

L'essai LILACS a été financé, mais n'est pas encore ouvert aux inclusions. Il aborde la question importante de l'intérêt d'une stadification chirurgicale des ganglions aortiques (par endoscopie extrapéritonéale) dans la stratégie thérapeutique des cancers du col utérins avancés (IB2 et plus). L'initiative revient à l'équipe du MD Anderson de Houston (M. Frumovitz), sur la base d'une technique mise au point en France. Un financement a été obtenu pour la partie française de l'étude, qui est couplée à une étude médico-économique nationale. Il inclura des patientes atteintes de cancer du col utérin avancé, sous condition qu'elles présentent une fixation ganglionnaire pelvienne au PET-scan, et pas de fixation caractérisée en région aortique (qui implique une prise en charge comportant une radiothérapie étendue sans passer par le temps de stadification chirurgicale). C'est en effet dans cette circonstance que la prévalence de l'atteinte ganglionnaire aortique est la plus importante, et en conséquence où une politique négligeant les micrométastases non décelées par le PET-scan est potentiellement délétère. C'est l'objectif du curage aortique que de déceler et traiter, chirurgicalement d'abord, par radiothérapie étendue ensuite, ces micrométastases. Plusieurs études françaises successives, regroupant les cas de Lille, Villejuif et Toulouse, évoquent en effet un bénéfice thérapeutique en faveur de la chirurgie dans cette circonstance [2]. Logiquement, l'objectif primaire de l'essai est donc la survie des patientes.

L'essai SHAPE a, au jour de la rédaction, passé le premier filtre des candidatures au PHRC 2013. Comme LILACS, il représente la partie française d'un essai international dont l'investigatrice principale est canadienne (M. Plante). Il compare l'hystérectomie simple à l'hystérectomie élargie (avec lymphadénectomie pelvienne ou ganglion sentinelle dans les deux cas) dans le traitement chirurgical des cancers débutants (IA2-IB1) du col utérin. Son objectif primaire est la survie sans récurrence. Son utilité est évidente. Des publications concordantes

indiquent que le risque d'atteinte paramétriale est très faible dans les cancers de petite taille sans atteinte ganglionnaire pelvienne, surtout s'il n'y pas d'embolies lymphatiques péri-tumoraux [3-4]. Toutes ces informations pouvant être disponibles avant la décision grâce à l'association d'une conisation et d'une analyse du ganglion sentinelle, les temps sont mûrs pour tester les risques, a priori faibles, d'une désescalade thérapeutique brisant le dogme de l'hystérectomie élargie dans le traitement des cancers du col utérin. Cette désescalade a d'ailleurs déjà été largement entamée dans le « design » des hystérectomies élargies, dont le degré d'élargissement, qui conditionne directement le taux de complications en particulier urinaires, est en pratique adapté au risque d'atteinte paramétriale.

Des essais en cours sont donc susceptibles de changer radicalement la prise en charge chirurgicale des cancers du col utérin dans les années à venir, au bénéfice des patientes. On ne peut que souhaiter l'inclusion rapide dans ces essais, qui hâtera la réponse et réduira les marges d'incertitude qui persistent à l'heure actuelle.

Bibliographie

- [1] Lécure F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Magaud L, Gillaizeau F, Chatellier G, Dargent D. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1686-91.
- [2] Luyckx M, Leblanc E, Filleron T, Morice P, Daraï E, Classe JM, Ferron G, Stoeckle E, Pomel C, Vinet B, Chereau E, Bergzoll C, Querleu D. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a retrospective French multicentric study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1337-43.
- [3] Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol* 2013 Sep 13;doi:pii:S0090-8258(13)01175-X. 10.1016/j.ygyno.2013.09.004. [Epub ahead of print].
- [4] Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol* 2013 Jul 14;pii:S0090-8258(13)00993-1. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.078. [Epub ahead of print].