

# Les **Evénements** de l'Année en Médecine **2011**

## CANCERS AU FEMININ 2011

Vendredi 20 mai 2011

### RESUMES

#### Cancer du col utérin : 8h30-12h00

- |                      |   |   |
|----------------------|---|---|
| Sophie TAIEB         | • | IRM et cancer du col utérin   |
| David GROHEUX        | • | La TEP-TDM a-t-elle un intérêt dans le cancer du col utérin ?                                       |
| Christine HAIE-MEDER | • | Place de la curiethérapie dans la prise en charge des patientes porteuses d'un cancer du col utérin |
| Yann DELPECH         | • | Place du ganglion sentinelle dans la prise en charge des cancers du col utérin                      |
| Anne-Sophie BATS     | • | Indications actuelles de la lymphadénectomie dans le cancer du col utérin                           |

#### Table-ronde: Le rôle du médecin dans la prévention du cancer du col de l'utérus: 12h00-13h30

- |   |   |   |
|---|---|---|
| Karine LE BAIL CARVAL<br>et Charles COUTANT | • | Cancer du col de l'utérus : des données épidémiologiques à l'efficacité vaccinale |
|---|---|---|

#### Cancers gynécologiques, grossesse, fertilité : 16h00-18h00

- |                  |   |  |
|------------------|---|--|
| Fabrice NARDUCCI | • | Prise en charge du cancer du col utérin invasif pendant la grossesse |
| Denis QUERLEU    | • | Cancers invasifs du col utérin et préservation de la fertilité       |

## IRM ET CANCERS DU COL UTERIN

**Sophie Taïeb, Fabrice Narducci, Philippe Nickers, Annick Chevalier, Marie Christine Baranzelli, Nathalie Roccourt.**

*Centre Oscar Lambret  
3, rue F.Combemale  
59000 Lille  
[s-taieb@o-lambret.fr](mailto:s-taieb@o-lambret.fr)*

Bien qu'il existe actuellement une diminution de l'incidence des cancers du col utérin, avec 3068 nouveaux cas et 1067 décès en 2005 (1), il touche néanmoins des femmes de plus en plus jeunes avec actuellement un pic d'incidence à 40 ans. L'IRM est devenue rapidement un outil indispensable pour le bilan d'extension des cancers du col utérin. Si elle ne dispense pas de l'examen clinique sous anesthésie générale, et à condition de respecter une technique rigoureuse, elle présente le meilleur rapport coût-efficacité pour déterminer les modalités de prise en charge thérapeutique (2,3). En effet elle permet un bilan initial complet permettant de réduire le recours aux multiples examens réalisés auparavant (urographie intraveineuse, lymphographie, lavement baryté ...). L'évaluation précise de la taille tumorale qui est le paramètre fondamental de la prise en charge thérapeutique est donnée par l'IRM avec une précision de plus de 95% (4). Elle permet également de réaliser le bilan loco-régional : paramètres, rectum, vessie, uretères et reins dans le même temps d'examen. La limite de l'examen est le bilan d'extension ganglionnaire qui présente les mêmes incertitudes qu'en scanner : les micro-métastases ne sont pas visualisées, les ganglions inflammatoires sont sources de faux positifs ; la tomographie par émission de positons (TEP) si elle présente une plus grande sensibilité pour les ganglions de plus de 8-10 mm est également source de faux positifs et faux négatifs (5). Le bilan ganglionnaire chirurgical reste donc d'actualité pour déterminer le stade lésionnel et le niveau d'irradiation. Lors du traitement, chez les patientes présentant une lésion de mauvais pronostic traitées par une radio-chimiothérapie concomitante, la réalisation d'une IRM à 45 gray permet d'évaluer la réponse thérapeutique, de réaliser la dosimétrie de la curiethérapie de clôture ou de modifier la prise en charge en cas de mauvaise réponse : une chirurgie sera alors réalisée avec une morbidité moins importante à 45 Gray qu'à 60 (6). Enfin lors du suivi post thérapeutique et si les patientes sont symptomatiques, l'IRM reste le meilleur examen à l'étage pelvien pour différencier les récurrences des remaniements post-thérapeutiques (7).

### **Références**

1. INVS – Janvier 2008. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>
2. Hricak H, Powell CB, Yu KK, et al. Invasive cervical carcinoma : role of MR imaging in pretreatment work-up, cost minimization and diagnostic efficacy analysis. *Radiology* 1996 ; 198 : 403-9.
3. Thille A. Comment je fais une IRM du cancer du col utérin. *Imagerie de la Femme* 2006;16:101-110
4. Sala E, Wakely S, Senior E et al. MRI of malignant neoplasms of the uterus corpus and cervix. *AJR* 2007;188:1577-87
5. Selman TJ, Mann C, Zamora J et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and metaanalysis. *CMAJ* 2008;178(7);855-62
6. SOR - 2000 - « Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin (stades non métastatiques). Edt John Libbey. Paris. <http://www.fnclcc.fr>
7. Kinkel K, Ariche M, Tardivon AA, et al. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997; 204:55-63

## LA TEP-TDM A-T-ELLE UN INTERET DANS LE CANCER DU COL UTERIN ?

**David GROHEUX<sup>1,2</sup>, Laetitia Vercellino<sup>1</sup>, Elif HINDIE<sup>1,2</sup>,**

<sup>1</sup> *Service de Médecine nucléaire, Pôle PIC, Hôpital Saint Louis, Assistance publique des Hôpitaux de Paris (APHP), 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France*

<sup>2</sup> *B2T, IUH, Université de Paris VII, France.*

La tomographie par émission de positons couplée au scanner X (TEP-TDM) a pris une place importante en oncologie gynécologique. La TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG est un examen incontournable pour effectuer le bilan d'extension initial du cancer du col de l'utérus (1, 2). C'est l'examen d'imagerie le plus performant pour rechercher un envahissement des chaînes ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques et pour mettre en évidence des métastases occultes (1, 2). Les données de la TEP-TDM sont susceptibles de guider la thérapeutique initiale et notamment d'optimiser les champs de radiothérapie (3, 4). En raison de sa résolution spatiale limitée, l'imagerie TEP apparaît néanmoins inopérante pour mettre en évidence un tissu tumoral de moins de 5 mm (1). Ses performances sont inférieures au curage (pélvien et lombo-aortique) (5, 6). Cet examen n'est pas recommandé pour réaliser le bilan d'extension des formes in situ et des cancers de petite taille (stades IA et IB1 de la classification FIGO) ; il est utile à partir du stade IB2 (7). Par ailleurs, l'IRM est plus performante que la TEP-TDM pour analyser l'extension locale de la tumeur primitive et pour mesurer son volume (1). La TEP présente un intérêt pronostique (8, 9). Une intensité élevée de la fixation initiale du <sup>18</sup>F-FDG par le tissu tumoral et/ou la persistance d'un hypermétabolisme en fin de traitement sont des facteurs de mauvais pronostic. La TEP-TDM est utile pour réaliser l'évaluation de la réponse thérapeutique. Sa place dans cette indication mérite toutefois d'être précisée. Enfin, cet examen permet de mettre en évidence une récurrence de façon précoce.

### *Références*

1. Groheux D, Hindie E, Baillet G, et al. Advantages of PET-CT in the work-up of cervical cancer. *Bull Cancer* 2009;96:199-211.
2. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29-34.
3. Haie-Meder C, Mazon R, Magné N. Clinical evidence on PET-CT for radiation therapy planning in cervix and endometrial cancers. *Radiother Oncol* 2010;96:351-5.
4. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F et al. Clinical outcomes of definitive intensity-modulated radiation therapy with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography simulation in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1085-91.
5. Boughanim M, Leboulleux S, Rey A. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol* 2008;26:2558-61.

6. Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: A prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. *Cancer* 2011;117:1928-34.
7. Guide Affection longue durée (HAS et INCA). *Cancer invasif du col utérin*. Janvier 2010. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
8. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2108-13.
9. Siva S, Herschtal A, Thomas JM, et al. Impact of post-therapy positron emission tomography on prognostic stratification and surveillance after chemoradiotherapy for cervical cancer. *Cancer* 2011 (sous presse).

## PLACE DE LA CURIETHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTES PORTEUSES D'UN CANCER DU COL UTERIN

**C. Haie-Meder<sup>1</sup>, R. Mazon<sup>1</sup>, J. Gilmore<sup>1</sup>, I. Dumas<sup>2</sup>, C. Lhommé<sup>3</sup>, P. Morice<sup>4</sup>.**

*Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif*

<sup>1</sup>*Service de Curiethérapie*

<sup>2</sup>*Service de Physique*

<sup>3</sup>*Service d'Oncologie Gynécologique*

<sup>4</sup>*Service de Chirurgie Oncologique*

L'efficacité de la curiethérapie repose sur le gradient de dose très élevé lié à la situation de la source radioactive au contact même de la tumeur. Ces caractéristiques physiques, associées aux possibilités actuelles d'optimisation, permettent à la curiethérapie gynécologique de conserver une place compétitive, même comparée à des techniques sophistiquées d'irradiation, comme la protonthérapie ou la modulation d'intensité. En conséquence, la curiethérapie représente toujours une étape fondamentale dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade FIGO I à IV. Traditionnellement, la prescription et la planification des traitements en curiethérapie intracavitaire dans les cancers du col utérin reposent soit sur la dose à des points de référence (essentiellement points A et B) soit sur une isodose de référence (60 Gy selon les recommandations ICRU). La dose aux tissus sains est généralement exprimée aux points vessie et rectum ICRU. Ces pratiques reposent sur une longue expérience clinique historique qui a abouti à des résultats thérapeutiques tout à fait acceptables.

Le développement récent de l'imagerie a contribué à une amélioration de la connaissance des volumes tumoraux et des organes à risque. L'imagerie de référence dans l'évaluation de l'extension tumorale locale des cancers du col utérin repose actuellement sur l'IRM. Au moment de la curiethérapie, la mise en place d'applicateurs vaginaux compatibles avec l'IRM a permis également de progresser dans l'évaluation des volumes tumoraux résiduels après radio-chimiothérapie concomitante. Cette connaissance plus sophistiquée a donné lieu à des définitions cliniques de volumes d'intérêt dénommés CTV à haut risque (CTV-HR) et CTV à risque intermédiaire (CTV-IR). Ces volumes d'intérêt sont largement utilisés en pratique curiethérapique gynécologique et servent de base à la dosimétrie tridimensionnelle guidée par l'image. En 2005 et 2006, la publication des recommandations du groupe gynécologie du GEC-ESTRO a permis de définir ces différents volumes d'intérêt. Ces recommandations ont été secondairement validées par des processus de délinéation entrant dans le cadre d'études comparatives. Le développement concomitant de projecteurs de sources contenant une source miniaturisée a permis de planifier la dose d'irradiation avec des ajustements des temps par position. Ces procédures aboutissent à une meilleure couverture des volumes tumoraux en conservant une relative épargne des tissus sains.

A ce jour, seules deux études ont rapporté leurs résultats de la curiethérapie avec optimisation basée sur l'imagerie par IRM. Pötter et al. de Vienne ont rapporté une série de 145 patientes traitées par curiethérapie à haut débit de dose avec un contrôle local de plus de 85% [28]. L'amélioration des résultats liée à l'optimisation portait essentiellement sur les tumeurs de plus de 5cm avec un contrôle local de 90% comparé à 67% sans optimisation. Une D90 de 87Gy et plus, dans le CTV-HR, améliorait significativement le contrôle local. Dans une série de 45 malades ayant au moins 2 ans de recul, traitées par curiethérapie pulsée optimisée, Chargari et al. de l'IGR n'ont retrouvé aucune récurrence locale. Tous les échecs observés étaient soit ganglionnaires lombo-aortiques ou métastatiques (11cas) soit ganglionnaires pelviens (3 cas). Dans cette série, la D90 dans le CTV-HR était en moyenne de 75Gy, donc significativement moins élevée que celle observée dans l'étude de Vienne.

Les études ultérieures permettront de mieux déterminer les doses à la fois dans la tumeur et les tissus sains. Un protocole observationnel multicentrique ou étude « EMBRACE » dont le but est de recueillir les données dosimétriques curiethérapiques pour des patientes porteuses de cancer du col utérin a débuté en Juillet 2008. En Février 2011, 415 patientes étaient enregistrées dans cette étude par 20 centres à travers le monde. Les buts de cette étude sont :

- d'étendre les modalités de curiethérapie tri-dimensionnelle basées sur l'imagerie par IRM dans les cancers du col utérin
- d'établir des données comparatives sur le contrôle local, la survie et la morbidité dans un échantillon large de population
- de corrélérer les histogrammes dose-volume des CTVs et des organes à risque à l'évolution des patientes
- d'établir des paramètres radiobiologiques qui permettent d'évaluer les possibilités de nouveaux protocoles thérapeutiques
- de développer des modèles statistiques prédictifs pronostiques des résultats cliniques, incluant des facteurs de risque biologiques, cliniques, dosimétriques et volumétriques.

Cette étude clinique prospective apportera vraisemblablement une contribution importante à la connaissance des facteurs liés au contrôle local et aux complications dans ce type de maladie.

## PLACE DU GANGLION SENTINELLE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU COL UTERIN

**Yann Delpech\*, Emmanuel Barranger \***

*\*Service de gynécologie obstétrique,*

*Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris.*

Le traitement standard du cancer du col utérin à un stade précoce est chirurgical et consiste en une colpohystérectomie élargie aux paramètres (intervention de Wertheim-Meigs) avec lymphadénectomie pelvienne iliaque externe bilatérale plus ou moins lombo-aortique. La présence de métastases ganglionnaires est un facteur pronostique primordial et participe aux indications des traitements adjuvants. La procédure du ganglion sentinelle (GS) permet une évaluation du statut ganglionnaire fiable avec de très bonnes valeurs prédictives négatives grâce à une méthodologie rigoureuse et une analyse histologique approfondie (ultrastadification). Cette procédure deviendra probablement un standard mais n'est pas encore aujourd'hui validée en pratique courante. Le curage pelvien bilatéral est systématiquement réalisé quelque soit le statut du GS. Les curages pelviens sont pourtant source de morbidité propre fréquente : lymphocèle et lymphœdème. Un essai randomisé français est actuellement en cours afin d'évaluer la diminution de morbidité du GS seul sans curage sous réserve que sa détection soit bilatérale. La technique du GS présenterait également des avantages dans la stratégie thérapeutique. Elle permettrait le dépistage des voies de drainage lymphatiques aberrante, et donc d'éviter la sous-stadification des patientes pN+ en dehors des zones de curage usuelles. Pour certains auteurs le GS serait même un outil précieux afin de guider la radicalité de l'hystérectomie car le risque d'envahissement paramétrial est très faible en l'absence d'atteinte du GS.

## INDICATIONS ACTUELLES DE LA LYMPHADENECTOMIE DANS LE CANCER DU COL UTERIN

**Anne-Sophie BATS, Chérazade BENSAID, Aziz ACHOURI, Claude NOS, Fabrice LECURU.**

*Chirurgie Gynécologique et Cancérologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75015 Paris.*

Le statut ganglionnaire est l'un des principaux facteurs pronostiques du cancer du col utérin [1]. L'envahissement ganglionnaire pelvien est directement lié au stade tumoral ; il existe une atteinte lombo-aortique dans 25% des cas de curages pelviens positifs [2,3]. La tumeur se draine dans les ganglions pelviens puis dans le territoire lombo-aortique [4,5,6].

Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique sont insuffisants pour dépister ces atteintes et le PET scan n'est pas indemne de faux négatifs.

La stadification ganglionnaire chirurgicale apparaît essentielle dans la détermination du statut ganglionnaire mais également dans la prise en charge thérapeutique.

### **Cancers du col précoces**

Si la chirurgie du cancer du col précoce et la radiothérapie ont des taux de survie identiques, cette dernière est associée à davantage de complications [7]. Ainsi la prise en charge chirurgicale, qui repose sur la colpohystérectomie élargie, lui est souvent préférée. Elle est associée à une lymphadénectomie pelvienne, permettant la stadification ganglionnaire. Celle-ci est, elle-même, source d'une morbidité non négligeable, notamment lymphatique. Le risque de lymphoedème des membres inférieurs après lymphadénectomie pelvienne se situe autour de 20% [8,9] et il est majoré en cas de radiothérapie post-opératoire.

Moins de 20% des patientes présentant un cancer du col précoce ont un envahissement ganglionnaire, qui, le plus souvent, concerne un ganglion unique siège d'une micrométastase [10-13].

La technique du ganglion sentinelle s'est développée dans le but, d'une part, de réduire la morbidité opératoire des curages complets, mais également pour améliorer la stadification par la mise en évidence de territoire de drainage aberrants et par l'ultrastadification ganglionnaire qu'elle permet. L'étude multicentrique française SENTICOL rapporte un taux de détection de 98%, et une excellente valeur diagnostique de la technique [14]. Il faut cependant noter que les cas de faux négatifs sont survenus chez des patientes ayant une détection unilatérale du ganglion sentinelle. Il convient donc, en l'absence de détection bilatérale, de réaliser une lymphadénectomie pelvienne complète.

Enfin, la découverte per-opératoire d'une métastase ganglionnaire pelvienne doit faire sursoir à l'hystérectomie [7,15-18] et indiquer une prise en charge similaire aux cancers du col avancés.

### **Cancers du col avancés**

Le standard thérapeutique des cancers du col avancés repose sur la radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie [19].

Le curage lombo-aortique de stadification a pour objectif de définir au mieux les champs d'irradiation.

Si son impact pronostique paraît établi, son impact thérapeutique demeure discuté [20-22].

Le développement de la coelioscopie a été déterminant dans la chirurgie de stadification et a permis de limiter la morbidité liée à l'association chirurgie-radiothérapie de la lymphadénectomie lombo-aortique [23,24]. La voie transpéritonéale permet un accès aisé aux ganglions pelviens pour les équipes qui préconisent de réaliser un curage pelvien dans la stadification, ce qui est néanmoins controversé [21,25,26].

La voie rétropéritonéale offre une excellente exposition et permet le prélèvement facile des ganglions latéro-aortiques, sièges préférentiels des métastases lombo-aortiques [27]. Cette voie d'abord est également moins adhésiogène que la voie transpéritonéale.

Pour les équipes ne réalisant pas de curage pelvien systématique en association au curage lombo-aortique dans cette indication, demeure la question de la prise en charge des volumineuses adénopathies résiduelles post-radiothérapie. Toutefois, l'intérêt sur la survie de ce type de geste délicat, techniquement, n'est pas démontré. Les progrès de la radiothérapie, notamment avec l'usage de l'IRM, influenceront à l'avenir sur les modèles de prise en charge.

## **Conclusion**

Les prélèvements ciblés grâce à la technique du ganglion sentinelle dans les cancers précoces ou les curages lombo-aortiques dans les cancers avancés visent à améliorer la stadification ganglionnaire des cancers du col utérin mais également à adapter la stratégie thérapeutique. Si la faisabilité et la valeur diagnostique de ces techniques est aujourd'hui acceptée, il faut attendre le résultat des essais thérapeutiques en cours pour mesurer l'impact sur la morbidité et la survie.

## **Références**

1. Delpech Y, Haie-Meder C, Rey A, et al. Para-aortic involvement and interest of para-aortic lymphadenectomy after chemoradiation therapy in patients with stage IB2 and II cervical carcinoma radiologically confined to the pelvic cavity. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3223-31.
2. Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:165-75.
3. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli G, Mancuso S. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynaecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 1992;79:498-502.
4. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547-54.
5. Franchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Buttarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2001;78(4):232-7.
6. Siu SSN, Cheung TH, Lo KWK, et al. Is common iliac lymph node dissection necessary in early stage cervical carcinoma? *Gynecol Oncol* 2006;103:58-61.
7. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
8. Wertheim E. Zur Frage der Radikaloperation beim Uteruskrebs. *Arch Gynakol* 1900;61:627.
9. Conte M, Panici PB, Guariglia L, Scambia G, Greggi S, Mancuso S. Pelvic lymphocele following radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for cervical carcinoma: incidence rate and percutaneous management. *Obstet Gynecol* 1990;76(2):268-71.
10. Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 1990;65(9):1923-7.
11. Benedetti Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62(1):19-24.
12. Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):276-81.

13. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 2010;116(1):28-32.
14. Lécure F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical Cancer: Results of the SENTICOL Study. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1686-91.
15. Potter ME, Alvarez RD, Gay FL, et al. Optimal therapy for pelvic recurrence after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990;37:74-7.
16. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
17. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathological study. *J Clin Oncol* 1999;17:41–5.
18. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.
19. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:5802-12.
20. Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:160-7.
21. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105:304-11.
22. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008;112:1954-63.
23. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical development and results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:87-92.
24. Querleu D, Dargent D, Ansquer Y, Leblanc E, Narducci F. Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas. *Cancer* 2000;88:1883-91.
25. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83:148-55.
26. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Oncologist* 2010;15:405-15.
27. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998;9:360-3.

## CANCER DU COL DE L'UTERUS : DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES A L'EFFICACITE VACCINALE

Coutant C<sup>1</sup>, Mathevet P,<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Tenon, Paris; <sup>2</sup> Hôpital Edouard Herriot, Lyon

**Rationnel** : Le cancer du col de l'utérus est un enjeu de santé publique plusieurs fois rappelé par les autorités françaises et mondiales. Cette pathologie fait suite à une infection par un virus, le papillomavirus humain (HPV). Avant l'apparition du cancer, les lésions précancéreuses CIN2+ sont également responsables d'une morbidité importante et leur traitement peut avoir des conséquences gynéco-obstétricales majeures pour les femmes. Aujourd'hui deux moyens de prévention complémentaires existent pour lutter efficacement contre cette pathologie : la prévention secondaire avec le dépistage par le frottis cervico-utérin et la prévention primaire par la vaccination.

Les vaccins disponibles contre le cancer du col ciblent les HPV oncogènes de types 16 et 18 responsables dans le monde de 70% des cancers du col de l'utérus et de la moitié des cas environ de CIN2+. L'autre moitié des CIN2+ est due à d'autres HPV oncogènes dont les types 31, 33 et 45.

**Objectif** : Nous présentons les résultats d'efficacité, après un suivi moyen de 39 mois, de l'étude de phase III - PATRICIA (HPV 008)- dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin Cervarix® en prévention des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus, La tolérance, la réduction des conisations ainsi que l'efficacité globale du vaccin, c'est à dire la prévention de l'ensemble des lésions CIN2+ et CIN3+, quelque soit le type HPV contenu dans la lésion, ont également été évaluées.

**Méthode** : Dans cette étude, 18 644 femmes de 15-25 ans ont été randomisées (1 :1) pour recevoir soit le vaccin Cervarix® soit un contrôle (vaccin contre l'hépatite A) selon le schéma 0, 1 et 6 mois. Des examens gynécologiques et cytopathologiques ont été menés tous les 12 mois et des prélèvements cervicaux réalisés tous les 6 mois pour un typage HPV ; L'efficacité vaccinale (EV) est présentée dans la population TVC naïve (N= 11 641) représentant les jeunes filles qui n'avaient pas débuté une activité sexuelle (séronégatives pour HPV 16/18, DNA négatives pour 14 HPV oncogènes) et qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin. Cette population est proche de la cible principale de la vaccination en France à savoir la jeune fille de 14 ans.

**Résultats** : Après un suivi moyen de 39 mois (soit un peu plus de 3 ans), Cervarix® a confirmé son efficacité (p à 96,1%) de 92,9% (79.9 ; 98.3) contre les CIN2+ liés aux HPV 16/18. Dans la TVC naïve proche de la cible actuelle de la vaccination en France L'EV globale en prévention des lésions CIN2+, quelque soit le type HPV contenu dans la lésion était de 70.2% (54.7 ; 80.9). Cette EV globale atteignait 87,0% (54.9 ; 97.7) en prévention des lésions CIN3+. En regard, la réduction des conisations était de 68,8% (50.0 ; 81.2). L'EV contre les infections persistantes et les CIN2+ liés aux HPV oncogènes non contenus dans le vaccin 31, 33 et 45 est présentée dans le tableau ci-dessous. La tolérance du vaccin a été jugée satisfaisante : les événements sollicités les plus fréquemment rapportés après l'administration du vaccin étaient à type de douleur, rougeur et gonflement au point d'injection. Ces événements d'intensité légère à modéré étaient de courte durée.

**Efficacité vaccinale de Cervarix® sur les critères virologiques (infections persistantes) et histopathologiques (CIN2+) associés aux HPV 31, 33 et 45 dans la population TVC naïve  
Etude HPV-008 – 39 mois de suivi**

Types HPV	Infections persistantes à 6 mois			CIN2+		
	Cervarix® n	Contrôle n	Efficacité vaccinale % (96,1% IC)	Cervarix® n	Contrôle n	Efficacité vaccinale % (96,1% IC)
HPV 31	32	128	75,3 (62,7–84,2)	0	20	100,0 (78,3–100,0)
HPV 33	47	80	41,8 (13,9–61,1)	5	18	72,3 (19,1–92,5)
HPV 45	10	56	82,3 (63,9–92,3)	0	5	100,0 (<0–100,0)

Les résultats présentés dans les cases en gris foncé sont statistiquement significatifs. L'étude n'était assez puissante pour évaluer l'efficacité contre les maladies dues à un type d'HPV donné. L'analyse vis-à-vis du critère principal a été biaisée par de multiples coinfections dans les lésions CIN2+. Contrairement aux critères histopathologiques, les critères virologiques sont moins biaisés par des infections multiples

**Conclusion :** Les résultats à 39 mois de l'étude PATRICIA montrent qu'au-delà de la protection directe contre les HPV 16/18, le vaccin Cervarix® apporte un bénéfice additionnel par la protection croisée. Le géotypage HPV n'étant pas un test de routine en France, la réduction des conisations ainsi que l'efficacité globale en prévention des lésions précancéreuses permettent de mettre en évidence le bénéfice de santé publique du vaccin. Ces données ont été à l'origine de la modification des recommandations vaccinales contre les infections à HPV en France. Associée au dépistage, la vaccination devrait permettre de réduire de façon significative la morbidité et la mortalité liées au cancer du col de l'utérus.

**Références bibliographiques**

Avis du HCSP relatif à la vaccination contre le HPV du 17 décembre 2010 [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217\\_ppmvjfl423.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101217_ppmvjfl423.pdf) (Accédé le 04-04-2011).  
De Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048-56.  
Paavonen J et al. [Efficacy of human papillomavirus \(HPV\)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types \(PATRICIA\): final analysis of a double-blind, randomised study in young women](#). *Lancet* 2009 25; 374(9686):301-14.  
Résumé des caractéristiques produit Cervarix®, Mars 2011  
Smith JS et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions. A meta analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-632.

## PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL UTÉRIN INVASIF PENDANT LA GROSSESSE

**Auteurs: F. Narduccia MA. Carillonb, V. Emmanuellig, B. Castelaina, S.Taieba, P.Collinetb, A.Lesoina, V.Chevalier Evainc, E.Leblanca.**

*a Département de cancérologie gynécologique, centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric Combemale, 59020 Lille cedex. France*

*b Service de gynécologie, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex. France*

*c Service de Gynécologie Obstétrique, Pavillon Paul-Gellé, Centre Hospitalier de Roubaix, 91, avenue Julien-Lagache, 59100 Roubaix. France*

\*Correspondant : f-narducci@o-lambret.fr

### Résumé

*But.* Faire le point sur la prise en charge des cancers du col utérin invasif (dès le stade IB) diagnostiqués en cours de grossesse en référence aux recommandations françaises.

*Matériels et méthodes.* Analyse rétrospective d'une série de 5 patientes ayant présenté un cancer du col invasif en cours de grossesse, et prises en charge au Centre anti-cancéreux de Lille (Centre Oscar Lambret) entre 2002 et 2009.

*Résultats.* 5 patientes ont été incluses : 4 stade IB1 et 1 stade IB2. Cinq grossesses ont abouti à la naissance de 6 enfants vivants. Trois patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante pendant la grossesse. Une patiente a eu un curage pelvien par voie coelioscopique au 1er trimestre. Deux curages lombo-aortiques par voie rétro-péritonéale ont été effectués. Une patiente est décédée de son cancer.

*Conclusion.* Le diagnostic d'un cancer du col utérin pendant la grossesse implique les mêmes orientations thérapeutiques qu'en l'absence de grossesse. La lymphadectomie pelvienne par voie coelioscopique (possible jusqu'à 20- 24 SA) est décisive dans la prise en charge thérapeutique pour les tumeurs < 4cm. La chimiothérapie néoadjuvante pendant la grossesse peut être employée dès le 2<sup>ème</sup> trimestre pour les patientes refusant l'interruption médicale de grossesse.

**Mots Clés :** Cancer du Col Utérin, Grossesse, Recommandations, Préservation, Coelioscopie

## CANCERS INVASIFS DU COL UTERIN ET PRESERVATION DE LA FERTILITE

**Denis Querleu**

*Institut Claudis Regaud, Toulouse*

Depuis l'invention en France de l'opération de Dargent, les jeunes femmes atteintes de cancer du col utérin ne sont plus condamnées à la stérilité par le traitement chirurgical ou la radiothérapie. Cette politique de conservation n'est cependant possible que dans des cas débutants, dont le diamètre tumoral est inférieur à 2 centimètres, sans métastases ganglionnaires.

L'opération de Dargent répond aux exigences de la chirurgie exclusive, qui est devenue le traitement de référence des cancers du col utérin débutants. Elle est adaptée de la chirurgie élargie des cancers du col par voie vaginale, ancienne opération de Schauta, qui reproduit par voie vaginale les caractéristiques des colpohystérectomies élargies connue par voie abdominale sous le nom d'intervention de Wertheim.

L'opération débute par une lymphadénectomie pelvienne potentialisée par la technique du ganglion sentinelle, par voie coelioscopique également « inventée » en France. Ce temps fait partie du traitement standard des cancers du col utérin, à la fois pour des raisons thérapeutiques et diagnostiques. Il permet de vérifier l'absence de métastases.

Elle se poursuit par l'ablation par voie vaginale du col utérin, du tiers supérieur du vagin et des paramètres comme dans l'hystérectomie élargie pour cancer du col. Mais elle se limitera à cette ablation radicale du col, en conservant le corps utérin, ses vaisseaux, et les ovaires. L'opération est suivie d'une reconstruction de la filière génitale par cerclage du col utérin puis anastomose utéro-vaginale. La même opération a été décrite par laparotomie ou par voie coelioscopique, avec quelques grossesses, dans des équipes ne possédant pas la technique de l'hystérectomie élargie par voie vaginale, voie vaginale dont la logique s'impose pourtant en raison du site tumoral particulièrement accessible par cette voie. La technique n'est pratiquée en routine que dans quelques centres en France, mais l'importance de l'enjeu et la relative rareté de cette circonstance justifie pleinement le recours à des centres référents lointains, pour une hospitalisation moyenne de 5 jours au total.

La validité de l'opération imaginée par Daniel Dargent pour ce traitement conservateur est établie depuis la fin des années 90. La réunion de plusieurs séries mondiales et les résultats d'équipes canadiennes ont confirmé les espoirs du promoteur de l'intervention et démontré la sécurité de cette opération lorsqu'elle est correctement pratiquée, avec un taux de récurrence de 4% et un taux de décès de 2.5%. Une étude canadienne cas-témoin a permis de montrer que la survie des patientes traitées de manière conservatrice (32 cas) est de 95% contre 100% dans un groupe témoin constitué à partir d'une série de 556 patientes.

Plusieurs motifs d'exclusion sont généralement acceptés

- tumeur de gros volume (le diamètre de 2 cm ne peut être dépassé que dans des circonstances exceptionnelles),
- tumeur à extension endocervicale ne permettant pas d'obtenir une marge suffisante d'au moins 8 à 10 millimètres entre la tumeur et la tranche de section cervicale, ce dernier point étant défini par la conisation et/ou l'IRM pré-opératoire ; il peut arriver (10% des cas) que ce constat soit fait au cours de l'opération, qui est alors immédiatement transformée en hystérectomie

- atteinte ganglionnaire qui est une indication à la radiochimiothérapie sans préservation ovarienne.

La présence d'embolies lymphatiques péri-tumoraux (15% de récurrences) est un facteur de grande prudence, de plus large extension latérale de l'exérèse, et d'informations précises dans le cadre d'un consentement éclairé. Les récurrences semblent également plus fréquentes en cas d'adénocarcinome, type tumoral volontiers observé chez les femmes jeunes, et qui pour cette raison n'est pas considéré comme une contre-indication absolue.

Le motif principal du recours à cette intervention sophistiquée est l'espoir de grossesse. La fertilité de ces patientes a été vérifiée. Environ 60% des patientes désirant une grossesse ont été enceintes, certaines à l'aide de techniques de procréation médicalement assistées. Certaines patientes ont donc bénéficié de la double modernité de l'opération de Dargent et des progrès liés à la fécondation in vitro.

L'évolution des grossesses est marquée par un risque standard d'avortement précoce et par un risque inhérent d'avortement tardif lié à la brièveté du canal cervical qui n'assure qu'insuffisamment son rôle de protection anti-infectieuse. Au début de l'expérience, le taux d'avortement tardif était de l'ordre de 17%, mal compensée par la fermeture chirurgicale du col en début de grossesse et par les antibiotiques préventifs de la chorioamniotite, complication de la brièveté du col. Plus récemment, grâce à la sélection des indications et la définition d'un groupe de patientes pour lesquelles l'extension tumorale permet la conservation d'une plus grande longueur d'isthme et d'endocol (idéalement 10 mm), ce taux a baissé à 4%. En raison du cerclage permanent, les grossesses se terminent par césarienne. A noter quelques séquelles d'ordre gynécologiques sont possibles : dyspareunie, pertes vaginales, algoménorrhée, sténose isthmique.

Les alternatives doivent également être discutées. Incontestable dans les cancers invasifs francs (1B), dans les stades 1A2 avec embolies lymphatiques, l'indication d'une chirurgie élargie est controversée dans les stades 1A2 sans embolies, où on pourrait remplacer l'opération élargie par une simple amputation du col associée à une lymphadénectomie endoscopique, mais rien ne démontre l'innocuité d'une telle politique. On peut aussi un traitement curiethérapique exclusif associé à une transposition préventive des ovaires, mais la radiothérapie altère les capacités fonctionnelles de l'utérus. Enfin, il a plus récemment été proposé une chimiothérapie néo-adjuvante suivie, en cas de réponse favorable, d'une simple conisation du col utérin, mais la lourdeur de la chimiothérapie doit faire considérer comme excessive cette indication pour des tumeurs de moins de 2 centimètres ;

Pourtant, la chimiothérapie suivie de conisation a pu être utilisée pour des tumeurs dépassant 2 centimètres. Une autre situation extrême est celle de la patiente porteuse d'un cancer avancé, bénéficiant d'une transposition ovarienne puis d'une radiochimiothérapie, et qui peut profiter des possibilités de grossesse par l'intermédiaire d'une mère porteuse, légale dans certains pays. Ces dernières indications relèvent de l'exception et sont soumises au résultat du traitement local ainsi qu'au risque relativement élevé de métastase ovarienne des cancers du col avancés.