

Traitement du cancer débutant du col de l'utérus: retour vers le futur

Dr BENEDETTA GUANI^{a,b}, Dr VINCENT BALAYA^a et Pr PATRICE MATHEVET^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2046-9

Le traitement du cancer débutant du col de l'utérus est la chirurgie. Ces dix dernières années, on a assisté à une désescalade chirurgicale et au développement de nouvelles techniques comme celle du ganglion sentinelle. En 2018, en opposition avec l'évolution actuelle, l'étude publiée dans *The New England Journal of Medicine* par Pedro Ramirez a bouleversé le monde des gynéco-oncologues en démontrant que la chirurgie ouverte (laparotomie) est supérieure à celle mini-invasive dans la prise en charge chirurgicale de ces cancers. Un long débat est né après la publication de cet article qui reste la seule étude prospective randomisée publiée jusqu'à maintenant sur le sujet. Cependant, actuellement, il est donc impératif de faire un pas en arrière et de revenir à la chirurgie ouverte pour le traitement du cancer débutant du col de l'utérus.

Treatment of early cervical cancer: Back to the future

The treatment of the early-stage cervical cancer is surgical. In the last ten years we have seen a surgical de-escalation and the development of new techniques such as the sentinel node biopsy. In 2018, absolutely against the trend, the study published in the New England Journal of Medicine by Pedro Ramirez upset the world of gynecologic-oncologists by demonstrating that the open approach is superior to the minimally invasive technique in the surgical management of these cancers. A long debate arose after the publication of this article, which remains the only prospective randomized study published to date on the subject. We therefore must take a step back and return to open surgery in the treatment of early-stage cervical cancer.

INTRODUCTION

À l'ère de la chirurgie micro-invasive (MIS), où tout le monde gynécologique est projeté vers la chirurgie endoscopique ou robotique, on assiste à une importante désescalade chirurgicale vers des interventions moins lourdes et handicapantes, au bénéfice de traitements complémentaires et ciblés. Cependant, la prise en charge du cancer du col de l'utérus semble aller à contre-courant de cette évolution suite à des publications récentes.

La date cruciale, à laquelle beaucoup de certitudes se sont effondrées, est le 15 novembre 2018. C'est en effet le jour où

The New England Journal of Medicine (NEJM) publie dans la même édition deux articles sur le traitement du cancer du col débutant^{1,2} avec des résultats similaires. L'un de ces articles est particulièrement important, il s'agit de la publication de Pr Pedro Ramirez,¹ «Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer», destinée à bouleverser le monde des gynéco-oncologues et à changer les croyances de chacun de nous. Il s'agit en effet de la première étude prospective multicentrique randomisée qui compare l'hystérectomie radicale par voie micro-invasive (laparoscopique ou robotique) à la voie ouverte (laparotomie). Le but de l'étude était initialement de confirmer la non-infériorité de la MIS, décrite dans les études rétrospectives antérieures. Le titre original de l'étude était en effet «Laparoscopic Approach to Carcinoma of the Cervix» (LACC). Le Pr Ramirez s'est cependant retrouvé face à des résultats qui affirmaient le contraire. Ainsi, la seule étude prospective multicentrique randomisée dans ce domaine montrait une survie sans récidence et une survie globale (OS, Overall Survival) statistiquement meilleures chez les patientes traitées par chirurgie ouverte par rapport à la MIS. Ainsi, le 15 novembre 2018 marque le jour du changement, le jour où nos croyances se sont effondrées pour laisser place à une nouvelle et inattendue vision du traitement du cancer débutant du col de l'utérus.

La prise en charge thérapeutique des cancers du col utérin repose sur la différenciation des cancers du col débutants de ceux plus avancés. Le bilan préthérapeutique comporte, hormis les biopsies avec examen histologique, une IRM pelvienne pour déterminer l'extension tumorale locale et un PET-scan pour évaluer le statut ganglionnaire. Ainsi, cette différence se base sur la taille de la tumeur, avec une limite de diamètre tumoral à 4 cm (essentiellement basée sur les dimensions IRM). De plus, ces explorations préopératoires permettent de réaliser la stadification de ces cancers selon la classification de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO).

Les cancers avancés (> 4 cm ou avec signes d'extension ganglionnaire lors du bilan préopératoire) sont traités par une radiothérapie avec chimiothérapie de potentialisation. Par contre, les cancers débutants (≤ 4 cm et sans signes d'extension ganglionnaire) sont habituellement traités par la chirurgie. Cette intervention repose classiquement sur une colpohystérectomie élargie associée à un prélèvement ganglionnaire pelvien incluant l'identification et la résection des ganglions sentinelles. La colpohystérectomie élargie comprend l'ablation de la totalité de l'utérus, avec une collerette vaginale d'environ 2 cm, et l'ablation de la partie proximale des paramètres. Une préservation ovarienne peut être réalisée chez les femmes jeunes (de moins de 40 ans).

^aService de gynécologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bUniversité de Lausanne, 1015 Lausanne
benedetta.guani@chuv.ch | vincent.balaya@chuv.ch
patrice.mathevet@chuv.ch

L'AVANT «LAPAROSCOPIC APPROACH TO CARCINOMA OF THE CERVIX»

Avant le 15 novembre 2018, plusieurs articles rétrospectifs³⁻⁵ et deux méta-analyses^{6,7} ont été publiés en vue de comparer la MIS avec la chirurgie ouverte dans le traitement du cancer du col utérin débutant. Toutes ces études ont montré une OS comparable avec les deux approches, que la chirurgie mini-invasive soit réalisée par laparoscopie ou par chirurgie robotique. En même temps, on assistait aussi au développement de la technique du ganglion sentinelle qui est, dans l'immense majorité des cas, recherché par voie laparoscopique.

En mai 2018, les nouvelles directives de l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) considèrent l'approche mini-invasive comme préférentielle (grade B) pour la réalisation de l'hystérectomie élargie recommandée pour la prise en charge des cancers du col de l'utérus débutants avec ganglions sentinelles négatifs.

LE 15 NOVEMBRE 2018

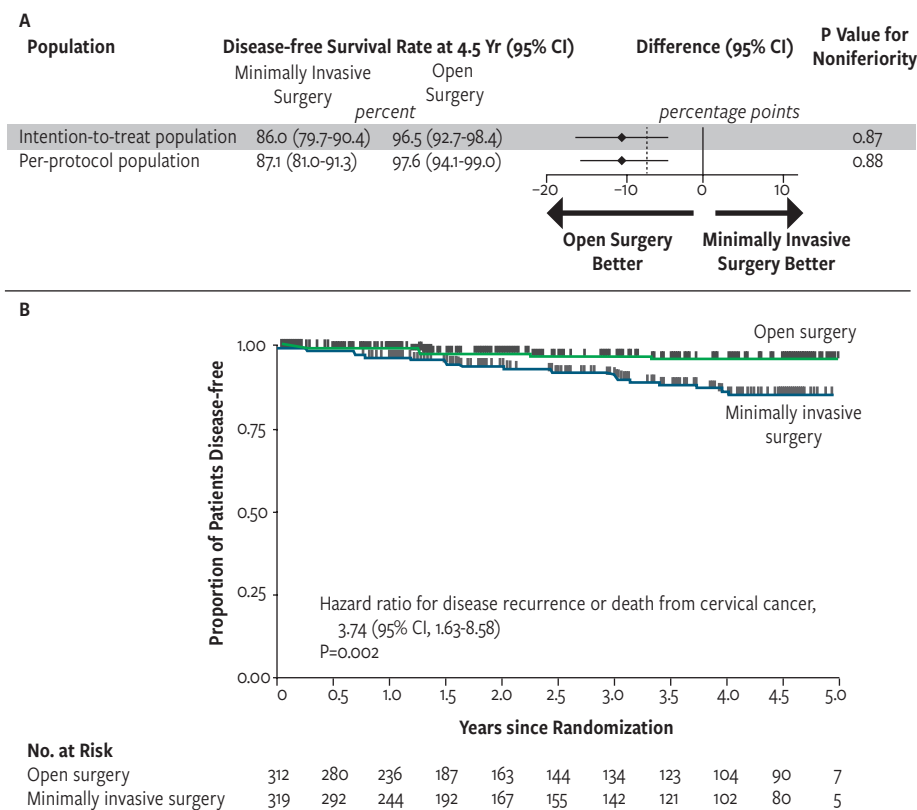
Le 15 novembre 2018, le NEJM publie dans la même édition l'article de Pedro Ramirez,¹ «Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer», qui décrit les résultats de l'étude LACC, et un deuxième article, de

Alexander Melamed,² «Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer», sur le traitement du cancer de col de l'utérus débutant. L'article de Pedro Ramirez¹ est la première et seule étude prospective randomisée sur le sujet. Le but de l'étude était de comparer la OS et la survie sans rechute des patientes avec cancer du col débutant de l'utérus traitées par MIS versus laparotomie. Les résultats montrent une survie sans maladie (DFS, Disease-Free Survival) à 4,5 ans nettement meilleure chez les patientes traitées par chirurgie ouverte (DFS: 96,5%) que chez celles traitées par MIS (DFS: 86%) (figure 1), et une OS à 3 ans elle aussi statistiquement meilleure en chirurgie ouverte (OS: 99%) versus MIS (OS: 93,8%).

L'étude de Ramirez a été très discutée et contestée par les souteneurs de la chirurgie mini-invasive, mais elle est la seule étude randomisée. Elle n'avait pas été conçue pour donner une explication à ces résultats, car elle devait initialement confirmer la non-infériorité de la MIS. Le Pr Ramirez essaie quand même de faire des hypothèses sur les raisons des mauvais résultats de la MIS. Ainsi ont été ciblés le manipulateur utérin, qui pourrait provoquer la diffusion de cellules tumorales, ainsi que l'insufflation des gaz (CO₂), qui pourrait favoriser la diffusion des cellules tumorales.

L'étude de Melamed² est par contre une étude de cohorte qui analyse le National Cancer Database des États-Unis; il s'agit

FIG 1 Survie sans maladie chez les patientes traitées par chirurgie mini-invasive versus chirurgie ouverte



(Adaptée de réf. 1).

donc d'une étude épidémiologique rétrospective qui compare l'OS entre les patientes avec un cancer du col débutant traitées par hystérectomie radicale par voie mini-invasive ou par laparotomie. Cette étude retrouve aussi une mortalité à 4 ans statistiquement augmentée chez les patientes opérées par MIS (9,1%) par rapport à celles opérées par laparotomie (5,3%).

L'APRÈS «LAPAROSCOPIC APPROACH TO CARCINOMA OF THE CERVIX»

Plusieurs études rétrospectives ont été publiées ensuite. Elles confirment presque toutes la supériorité de la chirurgie ouverte, comme les études de Cusimano⁸ et de Kim.⁹ En revanche, l'étude de cohorte d'Alfonzo,¹⁰ qui analyse le registre suédois, ne montre pas de différence entre les deux groupes.

Le débat reste ouvert, surtout pour ce qui concerne le traitement des patientes avec une tumeur de moins de 2 cm de diamètre. Aucune de ces études n'a en effet assez de puissance statistique pour arriver à donner une réponse concernant ce groupe de cancers à risque minime de récurrence.

Chiva a publié en 2020 une étude rétrospective multicentrique¹¹ qui inclut 693 patientes avec carcinome du col de l'utérus de stade débutant et traitées dans 29 pays européens différents. Ce travail confirme la supériorité de la chirurgie ouverte pour les cancers de plus de 2 cm. L'analyse en sous-groupes montre que la MIS a de meilleurs résultats si on n'utilise pas de manipulateur et que l'application de manœuvres de protection lors de la colpotomie (fermeture du vagin au début ou à la fin de la laparoscopie, avant la colpotomie) réduit davantage le risque de récurrences que la chirurgie ouverte (figure 2).

Uppal a publié récemment dans le *Journal of Clinical Oncology* une étude qui confirme la supériorité de la laparotomie sur la DFS.¹² Il est aussi le premier à montrer une supériorité statis-

tique dans le sous-groupe de cancers de moins de 2 cm. En revanche, il montre que le sous-groupe de patientes avec une conisation préopératoire présente un risque de récurrence diminué en analyse univariée et multivariée. Ce résultat confirme l'effet néfaste probable de l'utilisation du manipulateur utérin en MIS. Et donc, que l'absence de systèmes de protection à la colpotomie sur un cancer du col de l'utérus en place est probablement le principal responsable de la dissémination des cellules tumorales.

En 2019, la FIGO a publié une nouvelle classification des cancers de l'utérus¹³ avec une subdivision entre les cancers de moins de 2 cm (IB1) et ceux de plus de 2 cm (IB2 et IB3). Dans cette nouvelle classification (tableau 1), on prend en compte aussi l'invasion ganglionnaire. La présence de ganglions pelviens métastatiques fait entrer la patiente directement en stade IIIC1; et en présence de ganglions aortocaves positifs, ce sera un stade IIIC2.

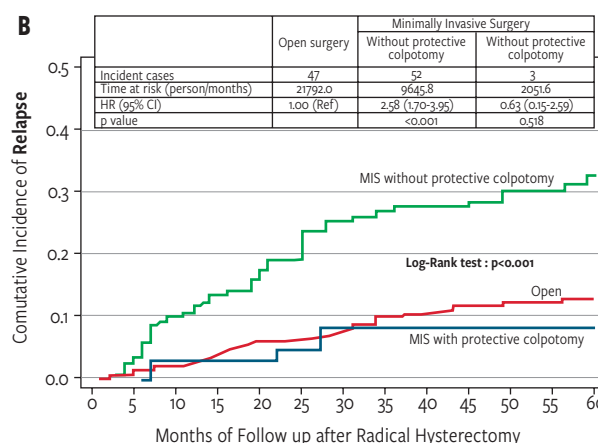
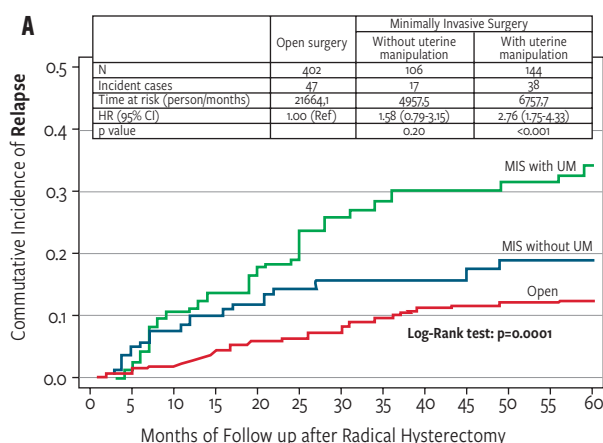
Le débat sur les petites atteintes tumorales ganglionnaires (micrométastases ou cellules tumorales isolées) est toujours en cours. Pour le moment, la FIGO, après une dernière modification, prend en considération seulement les micrométastases et conseille de noter la présence des cellules tumorales isolées, sans que cela change le stade.

LE PRÉSENT ET LE FUTUR

Presque tous les articles publiés après 2018 montrent la supériorité de la voie ouverte (laparotomie) pour la prise en charge des cancers du col débutant. Pour le moment, même les cancers de moins de 2 cm semblent à risque notable de récurrence lorsqu'ils sont pris en charge par MIS. La voie d'abord, en dehors des études cliniques et de cas particuliers, devrait donc être la laparotomie. Il est par conséquent fondamental de discuter avec les patientes et les informer de ces résultats lors de la consultation préopératoire.

FIG 2 Survie sans rechute lors de carcinome du col de l'utérus débutant

A: Comparaison de la survie sans rechute après chirurgie ouverte (open) ou chirurgie mini-invasive (MIS) avec ou sans manipulateur (UM).
B: Comparaison de la survie sans maladie après chirurgie ouverte (open) ou chirurgie mini-invasive (MIS) avec ou sans protection à la colpotomie.
Résultats de l'étude SUCCOR,¹¹ IJGC 2020.



TABEAU 1

Nouvelle classification de l'International Federation of Gynecology and Obstetrics des cancers de l'utérus (2019)

Stage I:

The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded).

- **IA** Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy with maximum depth of invasion ≤ 5 mm
 - **IA1** Measured stromal invasion ≤ 3 mm in depth
 - **IA2** Measured stromal invasion > 3 mm and ≤ 5 mm in depth
- **IB** Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than stage IA); lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter
 - **IB1** Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm in greatest dimension
 - **IB2** Invasive carcinoma > 2 cm and ≤ 4 cm in greatest dimension
 - **IB3** Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension

Stage II:

The cervical carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall

- **IIA** Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion
 - **IIA1** Invasive carcinoma ≤ 4 cm in greatest dimension
 - **IIA2** Invasive carcinoma > 4 cm in greatest dimension
- **IIB** With parametrial invasion but not up to the pelvic wall

Stage III:

The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodes

- **IIIA** Carcinoma involves lower third of vagina, with no extension to the pelvic wall
- **IIIB** Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)
- **IIIC** Involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes (**including micrometastases**), irrespective of tumor size and extent (with r and p notations).
 - **IIIC1** Pelvic lymph node metastasis only
 - **IIIC2** Paraaortic lymph node metastasis

Stage IV:

The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV

- **IVA** Spread of the growth to adjacent organs
- **IVB** Spread to distant organs

(Adapté de réf. 13).

Des études prospectives randomisées, avec des alternatives à la laparoscopie classique (comme la colpotomie avec manœuvres de protection, l'absence du manipulateur utérin et la conisation préopératoire), seront indispensables pour pouvoir redonner espoir aux adeptes de la MIS.

L'utilisation de la technique du ganglion sentinelle s'est développée grâce à la MIS. Cette technique est actuellement reconnue comme alternative aux curages ganglionnaires étendus par la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'ESGO. Elle a l'avantage de nettement réduire la morbidité opératoire sans grever le pronostic carcinologique. Il est légitime de se demander quelle place aura le ganglion sentinelle dans un monde qui revient en arrière en termes de morbidité.

«*Ai posteri l'ardua sentenza*»...¹⁴

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Cet article fournit les nouvelles recommandations concernant la prise en charge actuelle des stades précoces de cancer du col de l'utérus
- Les patientes devraient être informées du changement radical récent et devraient être dirigées vers une chirurgie ouverte, avec une information sur l'impact sur la survie et le risque de récidence

1 **Ramirez P, Frumoviz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1895-904.

2 *Melamed A, Margul D, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1905-14.

3 Nam JH, Park JY, Kim JH, et al. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol* 2012;23:903-11.

4 Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, et al. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:513-22.

5 Mendivil AA, Rettenmaier MA,

Abaid LN, et al. Survival rate comparisons amongst cervical cancer patients treated with an open, robotic-assisted or laparoscopic radical hysterectomy: A five year experience. *Surg Oncol* 2016;25:66-71.

6 Wang YZ, Deng L, Xu H, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer* 2015;15:928.

7 Cao T, Feng Y, Huang Q, et al. Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25:990-8.

8 Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, et al. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical

cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:619.e1-24.

9 Kim SI, Cho JH, Seol A, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1-IIA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019;153:3-12.

10 *Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: Results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer* 2019;116:169-77.

11 Chiva L, Zanagnolo V, Kucukmetin A, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery

versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1269-77.

12 Uppal S, Gehrig PA, Peng K et al. Recurrence Rates in Patients With Cervical Cancer Treated With Abdominal Versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy: A Multi-Institutional Retrospective Review Study. *J Clin Oncol* 2020;1;38(10):1030-40.

13 *Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri". *Int J Gynecol Obstet* 2019;147:279-80.

14 Manzoni A. Il Cinque Maggio. Poème en hommage à Napoléon Bonaparte. 1821.

* à lire

** à lire absolument