Le cancer du col de l'utérus: recommandations pour la pratique clinique

Xavier Carcopino, Lobna Ouldamer, Cyrille Huchon, Pauline Asseeva, Sarah Betrian, Sofiane Bendifallah, Jean-Luc Brun, Geoffroy Canlorbe, Cyrus Chargari, Pauline Chauvet, et al.

▶ **To cite this version:**

Xavier Carcopino, Lobna Ouldamer, Cyrille Huchon, Pauline Asseeva, Sarah Betrian, et al.. Le cancer du col de l'utérus: recommandations pour la pratique clinique. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 2025, 53 (9), pp.365-489. ⟨10.1016/j.gofs.2025.07.005⟩. ⟨hal-05237927⟩

HAL Id: hal-05237927

https://hal.science/hal-05237927v1

Submitted on 31 Oct 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 53 (2025) 365–489

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Recommandations pour la pratique clinique

Le cancer du col de l'utérus : recommandations pour la pratique clinique☆

Cervical cancer: Guidelines for clinical practice

Xavier Carcopino[a,*], Lobna Ouldamer[b], Cyrille Huchon[c], Pauline Asseeva[d], Henri Azaïs[e], Sofiane Bendifallah[f], Jean-Luc Brun[g], Geoffroy Canlorbe[h], Cyrus Chargari[i], Pauline Chauvet[j], Abel Cordoba[k], Hélène Courcier[l], Yohann Dabi[m], Marion de Berti[b], Caroline Diguisto[b], Thomas Gaillard[n], Tristan Gauthier[o], Witold Gertych[p], Laurence Gladieff[q], Olivier Graesslin[r], Yohan Kerbage[s], Martin Koskas[l], Enora Laas[n], Aymeline Lacorre[o], Vincent Lavoué[t], Lise Lecointre[u], Fabrice Lecuru[v], François Margueritte[w], Alejandra Martinez[x], Paul-Jean Maternowski[g], Patrice Mathevet[y], Imane Menouer[r], Camille Mimoun[c], Anthony Moureau[t], Antoine Netter[a], Charles-André Philip[z], Pascal Rousset[aa], Claire Sanson[ab], Isabelle Thomassin[ac], Cyril Touboul[m], Jean Levêque[t]

[a] *Service de gynécologie obstétrique, CEReSS, Centre d'études et de recherche sur les services de santé et la qualité de vie, hôpital Nord (APHM), Aix-Marseille université, Marseille, France*
[b] *Service d'obstétrique, faculté de médecine de Tours, centre hospitalier régional universitaire, Tours, France*
[c] *Service de gynécologie obstétrique, hôpital Lariboisière, Paris-Cité université, AP–HP, Paris, France*
[d] *Service de médecine nucléaire, hôpital Nord, AP–HM, Marseille, France*
[e] *Service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris-Cité, AP–HP.centre, Paris, France*
[f] *Service de chirurgie gynécologique, hôpital Américain de Paris, 55, boulevard du Château, 92200 Neuilly-sur-Seine, France*
[g] *Service de chirurgie gynécologique et de médecine de la reproduction, centre Aliénor d'Aquitaine, hôpital Pellegrin, 33000 Bordeaux, France*
[h] *Inserm UMR_S 938, Cancer Biology and Therapeutics, service de chirurgie cancérologique gynécologique et du sein, Centre de recherche Saint-Antoine (CRSA), hôpital Pitié-Salpêtrière, institut universitaire du cancer, Sorbonne université, AP–HP, Paris, France*
[i] *Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne université, AP–HP, Paris, France*
[j] *UMR 6602 CNRS, SIGMA Clermont, pôle FEE, EnCoV, service de gynécologie-obstétrique, université Clermont-Auvergne, Institut Pascal, CHU Estaing, 63000 Clermont-Ferrand, France*
[k] *Service de radiothérapie, centre Oscar-Lambret, Lille, France*
[l] *Service de gynécologie à obstétrique, hôpital Bichat, université Paris-Cité, Paris, France*
[m] *Département de gynécologie obstétrique et de médecine de la reproduction, hôpital Tenon, Sorbonne université, AP–HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France*
[n] *Service de chirurgie gynécologique, sénologique et reconstructrice, institut Curie, Paris, France*
[o] *Service de gynécologie-obstétrique, hôpital de la Femme, de la Mere et de l'Enfant (HFME), CHU de Limoges, Limoges, France*
[p] *Service de chirurgie gynécologique et oncologique, hôpital Lyon Sud, Lyon, France*
[q] *Département d'oncologie médicale, Oncopole CLAUDIUS REGAUD–IUCT Oncopole, Toulouse, France*
[r] *Institut Mere-Enfant Alix-de-Champagne, CHU, URCA, Reims, France*
[s] *Unité Inserm U1189 – OncoThai: Laser Assisted Therapies and Immunotherapies for Oncology, service de chirurgie gynécologique, université de Lille, CHU de Lille, Lille, France*
[t] *Inserm U1085, équipe 8, IRSET, département de gynécologie, obstétrique et reproduction humaine, faculté de médecine, université de Rennes, CHU Anne-de-Bretagne, Rennes, France*
[u] *Département de chirurgie gynécologique, CHU de Hautepierre, Strasbourg, France*
[v] *Service de chirurgie sénologique, gynécologique et reconstruction, faculté de médecine, institut Curie, université Paris-Cité, Paris, France*
[w] *CESP Inserm U1018, équipe soins primaires et prévention, département de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Villejuif, France*
[x] *Inserm, UMR1037, Oncopole Claudius-Regaud, CNRS, Centre de recherches en cancérologie de Toulouse, institut universitaire du cancer de Toulouse – Oncopole, université Toulouse III-Paul-Sabatier, université de Toulouse, Toulouse, France*
[y] *UNIL, centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse*
[z] *LabTAU Inserm U1032, hôpital Femme-Mère–Enfant, hospices civils de Lyon (HCL), université Lyon 1, Lyon, France*
[aa] *EA CICLY, service d'imagerie médicale et interventionnelle, CHU Lyon Sud, hospices civils de Lyon, université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France*
[ab] *Service de chirurgie gynécologique, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France*
[ac] *Département d'imagerie médicale, hôpital Tenon, Sorbonne université, AP–HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France*

* Auteur correspondant. Service de gynécologie obstétrique, hôpital Nord, AP–HM, chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France.
Adresse e-mails : xavier.carcopino-tusoli@ap-hm.fr (X. Carcopino), lobna.ouldamer@univ-tours.fr (L. Ouldamer), cyrille.huchon@aphp.fr (C. Huchon), paulina.asseeva@ap-hm.fr (P. Asseeva), henri.azais@aphp.fr (H. Azaïs), sofiane.bendifallah@ahparis.org (S. Bendifallah), jean-luc.brun@chu-bordeaux.fr (J.-L. Brun), geoffroy.canlorbe@aphp.fr (G. Canlorbe), cyrus.chargari@aphp.fr (C. Chargari), pchauvet@chu-clermontferrand.fr (P. Chauvet), a-cordoba@o-lambret.fr (A. Cordoba), helene.courcier@chicas-gap.fr (H. Courcier), yohann.dabi@aphp.fr (Y. Dabi), m.deberti@chu-tours.fr (M. de Berti), carolinediguisto@gmail.com (C. Diguisto), thomas.gaillard@curie.fr (T. Gaillard), Tristan.Gauthier@chu-limoges.fr (T. Gauthier), witold.gertych@chu-lyon.fr (W. Gertych), gladieff.laurence@iuct-oncopole.fr (L. Gladieff), olivier.graesslin@gmail.com (O. Graesslin), yohan.kerbage@chru-lille.fr (Y. Kerbage), martin.koskas@aphp.fr (M. Koskas), enora.laas@curie.fr (E. Laas), Aymeline.Lacorre@chu-limoges.fr (A. Lacorre), Vincent.LAVOUE@chu-rennes.fr (V. Lavoué), lise.lecointre@chru-strasbourg.fr (L. Lecointre), fabrice.lecuru@curie.fr (F. Lecuru), fmargueritte@gmail.com (F. Margueritte), martinez.alejandra@iuct-oncopole.fr (A. Martinez), paul-jean.maternowski@chu-bordeaux.fr (P.-J. Maternowski), patrice.mathevet@chuv.ch (P. Mathevet), imenouer@chu-reims.fr (I. Menouer), camille.mimoun@aphp.fr (C. Mimoun), Anthony.MOUREAU@chu-rennes.fr (A. Moureau), antoine.netter@ap-hm.fr (A. Netter), charles-andre.philip01@chu-lyon.fr (C.-A. Philip), pascal.rousset@chu-lyon.fr (P. Rousset), csanson@ghpsj.fr (C. Sanson), isabelle.thomassin@aphp.fr (I. Thomassin), cyril.touboul@gmail.com (C. Touboul), jean.leveque@chu-rennes.fr (J. Levêque).

☆ Recommandations conjointes des sociétés savantes ci-dessous : Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) ; Arcagy Gyneco ; Fédération nationale des Collèges de gynécologie médicale (FNCGM) ; FRANCOGYN ; Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP) ; Société française de chirurgie oncologique (SFCO) ; Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) ; Société française de gynécologie pathologie (SFGP) ; Société française d'onco-gynécologie (SFOG) ; Société française de radiologie (SFR) ; Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

https://doi.org/10.1016/j.gofs.2025.07.005

Disponible en ligne 17 juillet 2025
2468-7189/© 2025 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INFO ARTICLE

Mots clés:
Cancer du col
Stadification
Traitement
Surveillance
Radio-chimiothérapie concomitante
Curiethérapie

RÉSUMÉ

Objectifs : Établir des recommandations pour la prise en charge des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus.
Méthodes : Le comité d'organisation regroupant un président, deux coordonnateurs et un méthodologiste a défini les questions à traiter et a désigné les membres du groupe de travail regroupant 36 experts. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Une analyse de la littérature selon la méthode GRADE® a permis d'élaborer 130 questions. L'ensemble de textes des questions et des recommandations utilise la classification FIGO du cancer du col de l'utérus de 2018. Les recommandations ont été soumises à validation externe selon la méthode Delphi auprès de 87 experts.
Résultats : Les 130 questions ont donné lieu à 158 recommandations couvrant l'ensemble de la prise en charge du cancer du col de l'utérus : bilan initial (clinique, imagerie, conisation, stadification ganglionnaire), traitements (chirurgie, radio-chimiothérapie, curiethérapie, traitements adjuvants), évaluation de la réponse, surveillance, préservation de la fertilité, récidives et trois situations particulières (découverte sur pièce d'hystérectomie, col restant et femmes âgées). Sur les 158 recommandations : 35 étaient fortes (dont 5 malgré une preuve très basse), 52 étaient faibles. Pour 71, aucune recommandation n'a pu être formulée. La qualité des preuves était élevée (n = 20), modérée (n = 15), basse (n = 25) ou très basse (n = 27).
Conclusion : Ces recommandations permettent d'harmoniser la prise en charge du cancer du col en France et de guider les professionnels de santé.

Keywords:
Cervical cancer
Staging
Treatment
Follow-up
Concurrent chemoradiotherapy
Brachytherapy

ABSTRACT

Objectives: To establish clinical practice guidelines for the management of women with cervical cancer.
Methods: An organizing committee composed of a chair, two coordinators, and a methodologist defined the questions to be addressed and appointed a working group of 36 experts. Questions were formulated using the PICO format (Patients, Intervention, Comparison, Outcome). A literature review was conducted using the GRADE® methodology, leading to the development of 130 questions. All texts and recommendations were based on the 2018 FIGO classification for cervical cancer. The recommendations were externally validated using the Delphi method with input from 87 experts.
Results: The 130 questions resulted in 158 recommendations covering the full spectrum of cervical cancer management: initial assessment (clinical, imaging, conization, nodal staging), treatment (surgery, chemoradiotherapy, brachytherapy, adjuvant therapies), response evaluation, follow-up, fertility preservation, management of recurrences, and three specific situations (incidental finding on hysterectomy specimen, residual cervix, and elderly women). Among the 158 recommendations, 35 were strong (including 5 based on very low-quality evidence), 52 were weak, and for 71, no recommendation could be made due to insufficient data. The quality of evidence was rated as high (n = 20), moderate (n = 15), low (n = 25), or very low (n = 27).
Conclusion: These guidelines help harmonize the management of cervical cancer in France and support healthcare professionals with evidence-based decision-making tools.

1. Introduction

Avec 3159 cas en 2023, le cancer du col de l'utérus est le 11e cancer le plus fréquent chez la femme en France [1]. Responsable de 770 décès en 2021, il reste un enjeu de santé publique en France [2]. Les politiques de dépistage mises en place au cours des dernières décennies ont permis de diminuer son incidence, mais la participation au dépistage reste insuffisante, estimée à 60 % de la population cible [3]. Pour cette raison, un programme de dépistage organisé reposant sur l'utilisation de la cytologie tous les 3 ans entre 25 et 30 ans et sur le test HPV tous les 5 ans entre 30 et 65 ans a été mis en place depuis 2019 [3]. Autre levier majeur de la prévention de ce cancer, la vaccination anti-HPV est actuellement recommandée pour les personnes de 11 à 14 ans, et en rattrapage jusqu'à la fin de la 19e année [4]. Mais la couverture vaccinale reste décevante avec 38 % des jeunes filles nées en 2011 ayant reçu un schéma vaccinal complet au 30 juin 2024 [5]. La vaccination anti-HPV a pourtant fait la preuve de sa grande efficacité en permettant d'éviter près de 90 % des cancers du col de l'utérus pour les femmes ayant été vaccinées avant 14 ans [6,7].

Le but de ces recommandations pour la pratique clinique (RPC) a été de déterminer les stratégies optimales de prise en charge globale du cancer du col de l'utérus. Plus précisément, elles ont visé à établir les stratégies de bilan initial d'un cancer du col de l'utérus, mais aussi de prise en charge thérapeutique en détaillant les modalités de traitement chirurgical exclusif, de radio-chimiothérapie concomitante et de curiethérapie. Elles ont également évalué la place actuelle des traitements adjuvants, les modalités d'évaluation de la réponse post-radio-chimiothérapie concomitante, la place de la chirurgie post-radio-chimiothérapie concomitante et les modalités optimales de surveillance post-thérapeutique. Enfin, elles ont évalué la prise en charge thérapeutique des récidives et de la patiente métastatique, les modalités d'un éventuel traitement préservant la fertilité ainsi que quelques situations particulières telles que le cancer du col chez la femme âgée, le cancer du col de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie ou sur col restant post-hystérectomie subtotale. Ces recommandations visent à aider dans leur pratique quotidienne tous les professionnels de santé amenés à informer ou à prendre en charge les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, et ce quel qu'en soit le type ou le stade initial. Elles concernent les gynécologues-obstétriciens, les chirurgiens spécialisés en oncologie gynécologique pelvienne, les oncologues médicaux, les radiothérapeutes, mais aussi les radiologues, les médecins nucléaires, les gynécologues médicaux, les médecins anatomopathologistes et les médecins généralistes.

Ces recommandations ont été construites selon la méthode GRADE® et sont donc exclusivement fondées sur des preuves issues de la littérature internationale. Elles ont été conçues de manière

multidisciplinaire, dans le but de constituer un outil valide et d'aider les cliniciens pour la prise en charge des femmes ayant un cancer du col de l'utérus. Placées sous l'égide du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), ces recommandations sont le fruit de la collaboration avec toutes les sociétés savantes impliquées dans le cancer du col de l'utérus avec le groupe FRANCOGYN, la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), le groupe ARCAGY GINECO, la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG), la Société de chirurgie gynécologique pelvienne (SCGP), la Société française de gynécologie pathologique (SFGP), la Société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), la Fédération nationale des gynécologues médicaux (FNCGM) et la Société française de radiologie (SFR).

2. Méthodologie

Le CNGOF a désigné un comité d'organisation regroupant un président, deux coordonnateurs et un méthodologiste. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter et a désigné les membres du groupe de travail en charge de chacune d'elles regroupant 36 experts. L'ensemble des sociétés savantes impliquées dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus était représenté, soit : le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et le groupe FRANCOGYN, le groupe Arcagy Gyneco, la Fédération nationale des Collèges de gynécologie médicale (FNCGM), la Société de chirurgie gynécologique et pelvienne (SCGP), la Société française de chirurgie oncologique (SFCO), la Société française de colposcopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV), la Société française de gynécologie pelvienne (SFGP), la Société française d'onco-gynécologie (SFOG), la Société française de radiologie (SFR) et la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).

Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Ainsi, dans une population donnée (P), le résultat d'un traitement (I) est évalué par rapport à un traitement de référence (C), voire l'absence de traitement, sur des critères de jugement définis a priori (O) tels qu'un résultat clinique ou paraclinique. La formulation d'une question au format PICO implique une classification de l'importance des critères de jugement : crucial, important, peu important. Une recherche bibliographique extensive a été réalisée à partir des bases de données Medline, Cochrane, Google Scholar. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être jugées importantes par le groupe d'experts et en langue anglaise ou française.

Il est important de souligner que l'ensemble des textes des questions posées ainsi que des recommandations formulées utilise la classification FIGO du cancer du col de l'utérus de 2018 [8].

2.1. Introduction générale sur la méthode GRADE®

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE®. Cette méthode permet, après une analyse de la littérature, de déterminer la qualité des preuves, et ainsi de proposer une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'effet observé pour une intervention donnée et finalement dans la force de la recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- élevée : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves a été réalisée pour chaque critère de jugement puis une qualité globale de preuve a été définie à partir de la qualité des preuves des critères prédéfinis, en privilégiant ceux de l'importance la plus élevée. La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive, soit négative. La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE® :

- estimation de l'effet ;
- la qualité globale de la preuve : plus elle est élevée, plus la recommandation sera forte. Il peut néanmoins arriver que la force de la recommandation soit dissociée de la qualité de la preuve. Dans ces cas particuliers, une justification est apportée par le groupe de travail ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus la recommandation sera faible. Ces valeurs et préférences doivent être recueillies au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;
- coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus la recommandation sera faible.

2.2. Éléments de pondération

Au-delà de la qualité de la preuve scientifique entrent en jeu plusieurs critères de pondération pour établir la force de la recommandation :

- l'importance de la pathologie ;
- les valeurs et les préférences des soignants et des patientes : en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patiente, médecin) ;
- la balance bénéfices/risques : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- l'acceptabilité et la faisabilité ;
- le coût : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible [9].

2.3. Validation externe des recommandations

Les recommandations formulées par le groupe de travail accompagnées de leur argumentaire et des tableaux ont été envoyées à une sélection de relecteurs extérieurs (chirurgiens gynécologues, gynécologues médicaux, oncologues médicaux, radiothérapeutes, anatomopathologistes et radiologues) auxquels était demandé de noter chaque recommandation sur une échelle de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord). Deux tours de Delphi ont été organisés. Seuls les experts ayant répondu à plus d'une question au 1er tour ont été sollicités pour le 2nd tour.

Une recommandation était jugée validée lorsque cette recommandation avait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Les recommandations non validées lors de la première évaluation ainsi que la raison de leur non-validation ont été analysées par le groupe de travail, puis modifiées ou

non ; et renvoyées vers le même groupe de relecteurs extérieurs, accompagnées d'un argumentaire spécifique expliquant la modification ou non de la recommandation concernée. Lors de cette seconde évaluation, pour valider une recommandation, il était nécessaire que cette recommandation ait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Dans le cas contraire, aucune recommandation n'était formulée concernant le sujet faisant l'objet d'une proposition de recommandation rejetée.

3. Résultats

3.1. Champs des recommandations

Le groupe de travail, composé de 4 membres, a choisi de traiter 130 questions PICO réparties en 7 champs. Le premier des 7 champs était le bilan initial regroupant 4 sous-catégories avec : l'examen clinique et la biologie (4 questions PICO), le bilan d'imagerie initial (6 questions PICO), la conisation de stadification (12 questions PICO) et la stadification ganglionnaire chirurgicale (22 questions PICO). Le second champ concernait le traitement du cancer du col de l'utérus et regroupait 6 sous-catégories avec : le traitement chirurgical exclusif (9 questions PICO), la curiethérapie (6 questions PICO), la radio-chimiothérapie concomitante (7 questions PICO), la chirurgie post-radio-chimiothérapie concomitante (10 questions PICO), les traitements adjuvants (4 questions PICO) et les patientes métastatiques d'emblée (3 questions PICO). Les 4 autres champs étaient : la préservation de la fertilité (8 questions PICO), l'estimation de la réponse thérapeutique (5 questions PICO), la surveillance post-thérapeutique (10 questions PICO) et la prise en charge des récidives (4 questions PICO). Un 7^{e} et dernier champ regroupait les situations particulières avec 3 sous-catégories : le cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur une pièce d'hystérectomie (10 questions PICO), le cancer du col de l'utérus sur col restant post-hystérectomie subtotale (4 questions PICO) et le cancer du col de l'utérus chez la femme âgée (6 questions PICO).

1. Champ 1 : bilan initial du cancer du col de l'utérus
1.1. Examen clinique et biologie
1.2. Imagerie
1.3. Conisation de stadification
1.4. Stadification ganglionnaire chirurgicale
2. Champ 2 : traitement du cancer du col de l'utérus
2.1. Traitement chirurgical exclusif
2.2. Curiethérapie
2.3. Radio-chimiothérapie concomitante
2.4. Chirurgie post-radio-chimiothérapie concomitante
2.5. Traitements adjuvants
2.6. Patientes métastatiques d'emblée
3. Champ 3 : préservation de la fertilité
4. Champ 4 : estimation de la réponse thérapeutique
5. Champ 5 : surveillance post-thérapeutique
6. Champs 6 : prise en charge des récidives
7. Champ 7 : situations particulières
7.1. Cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur une pièce d'hystérectomie
7.2. Cancer sur col de l'utérus sur col restant post-hystérectomie subtotale
7.3. Cancer du col de l'utérus chez la femme âgée

Le choix et la formulation exacte de chacune des 130 PICO ont été validés par l'ensemble des 36 experts du groupe de travail. Parmi les 130 questions, 20 questions PICO ont donné lieu à deux recommandations et 4 autres questions PICO ont donné lieu à trois recommandations. Ce travail contient donc 158 recommandations issues de 130 questions PICO accompagnées de 128 tableaux accessibles dans l'Annexe S1.

3.2. Validation externe des recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE®, 130 questions PICO contenant 158 recommandations ont été formalisées. La totalité des recommandations a été soumise à 87 experts pour une cotation avec la méthode GRADE®. Après un 1er tour de cotation, un accord a été obtenu pour 96,7 % (126/130) des questions. Lors du deuxième tour de cotation, un accord a été obtenu au total pour 100 % (4/4) des questions resoumises permettant la validation des 130 questions PICO et des 158 recommandations après le 2^{e} tour de Delphi.

Parmi les 158 recommandations issues des 130 questions PICO, la répartition de la qualité de la preuve était la suivante : élevée (n = 20), modérée (n = 15), basse (n = 25) et très basse (n = 27). La répartition de la « force » de la recommandation était la suivante : forte (n = 35 dont 5 recommandations fortes avec une qualité de la preuve très basse), faible (n = 52). Dans 71 cas, aucune recommandation n'a été formulée car les données de la littérature étaient insuffisantes soit en nombre soit en qualité pour émettre une recommandation. La synthèse des recommandations est listée dans le Tableau 1.

4. Champ 1 : bilan initial du cancer du col de l'utérus

4.1. Examen clinique et biologie

4.1.1. Question 1 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus (P), l'examen gynécologique sous anesthésie générale (I) par rapport à l'IRM pelvienne (C) modifie-t-il la prise en charge (O) ? (PICO 1)*

Recommandation 1

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant eu une IRM pelvienne de stadification, en l'absence de doute sur le degré d'atteinte locale, il est recommandé de ne pas réaliser un examen clinique sous anesthésie générale.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

La chirurgie et la radio-chimiothérapie concomitante (RCC) sont les deux principaux traitements du cancer du col de l'utérus. Le choix de traitement se faisant en fonction du stade, une stadification incorrecte pourrait avoir un impact sur la prise en charge et donc le pronostic. Les éléments utiles à la stadification sont la taille de la tumeur, l'invasion des organes adjacents (vagin, paramètres, paroi pelvienne, uretère, vessie et rectum), des ganglions et des organes à distance. Traditionnellement, la stadification par le système FIGO a longtemps reposé sur l'examen clinique sous anesthésie générale (sans prendre en compte l'atteinte ganglionnaire). La mise à jour du système FIGO en 2018 permet d'incorporer des données d'imagerie et notamment d'IRM pour l'extension locale. Il est donc primordial de comprendre l'importance relative de l'examen clinique sous anesthésie générale et de l'IRM pour la stadification du cancer du col de l'utérus.

Argumentaire

Au moins 11 études ont abordé la question de la comparaison de l'examen clinique et de l'IRM pour la stadification du cancer du col de l'utérus [10–20]. La majorité des études sont des cohortes rétrospectives et ne font pas la différence entre examen clinique sous anesthésie générale et en consultation pour leurs résultats. Souvent, l'examen clinique sous anesthésie générale n'est réalisé qu'en cas de doute lors de l'examen en consultation ce qui introduit nécessairement un biais lorsqu'il est étudié rétrospectivement. De plus, souvent l'IRM

Tableau 1
Synthèse des recommandations.

PICO	Recommandations	Grade et qualité de la preuve
1	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant eu une IRM pelvienne de stadification initiale, en l'absence de doute sur le degré d'atteinte locale, il est recommandé de ne pas réaliser un examen clinique sous anesthésie générale.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
2	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus, il est recommandé de faire un examen clinique en consultation afin d'évaluer une potentielle atteinte vaginale (notamment en cas de doute sur une atteinte vaginale à l'IRM) en complément de l'IRM lombo-pelvienne.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
3	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus et ayant bénéficié d'un examen gynécologique en consultation, en l'absence de doute sur le degré d'atteinte locale, il est recommandé de ne pas pratiquer un examen gynécologique sous anesthésie générale en complément de celui-ci.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
4	Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur l'utilisation du dosage du SCC plasmatique chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et ce, que ce soit en pré-thérapeutique ou en post-thérapeutique.	**Pas de recommandation**
5	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne de stadification initiale avec séquences de diffusion plutôt qu'une IRM lombo-pelvienne simple.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
5	Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant l'utilisation des séquences injectées dynamiques lors de la réalisation d'une IRM lombo-pelvienne de stadification initiale.	**Pas de recommandation**
5	Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant à un délai optimum à respecter pour la réalisation d'une IRM post-conisation.	**Pas de recommandation**
6	Chez une femme ayant un primo-diagnostic histologique de cancer du col de l'utérus, il est recommandé d'initier le traitement dans les 3 mois maximum après le diagnostic histologique, quel que soit le stade FIGO au diagnostic et/ou le traitement curatif envisagé.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
7	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, il est recommandé de ne pas réaliser une TEP-TDM au 18FDG.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
8	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG dans le cadre du bilan initial.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
9	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 à IIB, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG dans le cadre du bilan initial.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
10	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIA à IVA, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG dans le cadre du bilan initial.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
11	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB1, il est recommandé de réaliser une conisation diagnostique pour mieux définir le stade FIGO et le statut des emboles.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
11	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'une conisation diagnostique pour mieux définir le stade FIGO et le statut des emboles.	**Pas de recommandation**
12	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 à IB1, il est recommandé de réaliser une conisation diagnostique initiale pour améliorer la survie sans récidive.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
12	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'une conisation diagnostique pour améliorer la survie sans récidive.	**Pas de recommandation**
13	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB2, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur l'intérêt de la réalisation d'une conisation initiale dans le but d'améliorer la survie globale.	**Pas de recommandation**
14	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3-IIB, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de réaliser une conisation initiale.	**Pas de recommandation**
15	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles augmente le risque d'atteinte ganglionnaire.	**Pas de recommandation**
16	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 la présence d'emboles augmente le risque d'atteinte paramétriale.	**Pas de recommandation**
17	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles diminue la survie sans récidive.	**Pas de recommandation**
18	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles diminue la survie globale.	**Pas de recommandation**
19	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles augmente le risque d'atteinte ganglionnaire.	**Pas de recommandation**
20	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade 1B1 à IB2, la présence d'emboles est corrélée au risque d'atteinte paramétriale.	**Pas de recommandation**
21	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles est associée à une diminution de la survie sans récidive.	**Pas de recommandation**
22	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles est associée à une diminution de la survie globale.	**Pas de recommandation**
23	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1), il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire lombo-aortique si celui-ci modifie les modalités du traitement.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve modérée**
24	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1), les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'indiquer la réalisation systématique d'un curage lombo-aortique pour améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
25	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander une voie d'abord cœlioscopique spécifique pour modifier la prise en charge.	**Pas de recommandation**
26	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander une voie d'abord cœlioscopique spécifique pour améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
27	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, il est recommandé de réaliser une cœlioscopie par abord rétropéritonéal comparativement à la cœlioscopie intra péritonéale pour diminuer la morbidité du geste opératoire.	**Recommandation faible** **Qualité de preuve modérée**
28	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander un nombre minimal de ganglions prélevés permettant de modifier la prise en charge.	**Pas de recommandation**

PICO	Recommandations	Grade et qualité de la preuve
29	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander un nombre minimal de ganglions prélevés permettant de modifier le pronostic.	**Pas de recommandation**
30	En cas d'échec de la voie mini-invasive pour la réalisation d'un curage lombo-aortique dans le cadre du bilan initial d'un cancer du col utérin, Il est recommandé de ne pas convertir en laparotomie.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
31	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une tentative de curage lombo-aortique par voie mini-invasive échoue, il est recommandé de ne pas réaliser de laparoconversion pour ne pas augmenter la morbidité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
32	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC1 dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander l'exérèse de l'adénopathie suspecte en complément du curage lombo-aortique de stadification initiale afin d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
33	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC1 dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée, il est recommandé de ne pas réaliser de lymphadénectomie pelvienne en complément de la stadification ganglionnaire chirurgicale lombo-aortique.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
34	Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB2 à IIB à l'issue du bilan initial complet d'imagerie avec TEP-TDM, il est recommandé de ne pas réaliser un curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification en cas de TEP-TDM négative.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
35	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC2 dont la TEP-TDM met en évidence une fixation ganglionnaire suspecte isolée en lombo-aortique, il n'est pas recommandé de réaliser un curage lombo-aortique de stadification.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
36	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage ganglionnaire lombo-aortique est indiqué (P). Il n'est pas recommandé de réaliser un curage pelvien systématique (I) associé au curage lombo-aortique.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
37	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué, il est recommandé de prendre l'artère mésentérique inférieure comme limite supérieure du curage.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
38	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué il n'existe aucune donnée permettant de savoir si un curage limité à l'étage sous-mésentérique avec examen extemporané éventuellement complété d'un curage lombo-aortique complet si l'examen extemporané est négatif par rapport à un curage lombo-aortique complet remontant jusqu'à la veine rénale gauche d'emblée permet d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
39	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une chirurgie de stadification ganglionnaire est indiquée, il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander la réalisation d'une cytologie péritonéale par rapport à une exploration chirurgicale isolée de la cavité abdomino-pelvienne pour en modifier la prise en charge et le pronostic.	**Pas de recommandation**
40	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour lesquelles un traitement chirurgical exclusif est indiqué, il n'y a pas de données dans la littérature permettant d'évaluer le bénéfice de la réalisation d'une chirurgie de stadification ganglionnaire pelvienne initiale avec analyse extemporanée et hystérectomie dans la foulée si l'analyse ganglionnaire extemporanée est négative par rapport à l'attente du résultat anatomopathologique définitif afin d'en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
41	Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour lesquelles un traitement chirurgical est indiqué et ayant une analyse extemporanée positive d'au moins un des ganglions pelviens prélevés, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve modérée**
42	Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles la réalisation d'une stadification ganglionnaire pelvienne est indiquée, il est recommandé de réaliser un ganglion sentinelle en plus du curage pelvien afin de bénéficier d'une ultra stadification. La réalisation d'un ganglion sentinelle seul peut être réalisé en option par les équipes entraînées.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
43	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un ganglion sentinelle est indiquée, les données actuelles ne permettent pas de recommander le repérage par vert d'indocyanine par rapport au repérage combiné TC99m et bleu patenté afin d'optimiser le taux de détection.	**Pas de recommandation**
44	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un ganglion sentinelle est indiquée, les données actuelles ne permettent pas de recommander le repérage par vert d'indocyanine par rapport au repérage par le TC99m seul afin d'optimiser le taux de détection.	**Pas de recommandation**
45	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, lorsqu'une hystérectomie est indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie élargie aux paramètres mais une hystérectomie simple extra-fasciale.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
46	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à bas risque (type histologique classique et invasion de moins de 10 mm de profondeur ou avec une atteinte de moins de 50 % du stroma cervical), il est recommandé de ne pas élargir la chirurgie d'exérèse tumorale aux paramètres mais une hystérectomie simple extra-fasciale.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
46	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 non à bas risque (type histologique non classique et invasion de plus de 10 mm de profondeur ou avec une atteinte de plus de 50 % du stroma cervical), il est recommandé de réaliser la chirurgie d'exérèse tumorale élargie aux paramètres.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
47	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 pour laquelle une chirurgie seule est indiquée, il est recommandé de réaliser une chirurgie d'exérèse tumorale élargie aux paramètres.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
48	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus bénéficiant d'un traitement chirurgical exclusif par hystérectomie, il est recommandé de réaliser une conservation ovarienne plutôt qu'une ovariectomie pour les patientes présentant un cancer épidermoïde et les patientes présentant un adénocarcinome afin d'en améliorer la survie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
49	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, les données actuelles ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chirurgie seule plutôt qu'une radio-chimiothérapie concomitante, afin d'améliorer la survie.	**Pas de recommandation**
50	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, les données actuelles ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chirurgie seule plutôt qu'une radio-chimiothérapie concomitante, afin de réduire la morbidité.	**Pas de recommandation**
51	Chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles une hystérectomie élargie est indiquée, il est recommandé de réaliser ce geste par laparotomie afin d'améliorer la survie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
52	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une hystérectomie est indiquée la voie mini-invasive n'est pas recommandée par rapport à la laparotomie pour réduire la morbidité.	**Recommandation faible** **Qualité de preuve modérée**
53	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une hystérectomie est indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser une voie mini-invasive (robot-assistée ou cœlioscopie conventionnelle) par rapport à une laparotomie afin d'en améliorer la survie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
54	Chez les patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant à la possibilité d'une curiethérapie utéro-vaginale suivie d'une chirurgie par rapport à une chirurgie d'emblée en vue d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**

PICO	Recommandations	Grade et qualité de la preuve
55	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la place de la curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie par rapport à une hystérectomie d'emblée pour diminuer la morbidité de la prise en charge.	**Pas de recommandation**
56	En l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer un délai préférentiel à la réalisation de la chirurgie après curiethérapie néoadjuvante chez des patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2 en vue d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
57	En l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer un délai préférentiel pour la réalisation de la chirurgie après curiethérapie néoadjuvante chez des patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2 en vue de diminuer la morbidité.	**Pas de recommandation**
58	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante pour un cancer du col de stade IB1 et devant avoir une hystérectomie il est recommandé de réaliser une hystérectomie simple (extra-fasciale).	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
58	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante pour un cancer du col de stade IB2 et devant avoir une hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la possibilité de réaliser une hystérectomie simple (extra-fasciale) plutôt qu'une hystérectomie élargie.	**Pas de recommandation**
59	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant à la possibilité de réaliser une radiothérapie externe plutôt qu'une curiethérapie isolée pour améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
60	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est recommandé de ne pas remplacer la curiethérapie utéro-vaginale de complément par une surimpression en radiothérapie externe (y compris en conditions stéréotaxiques).	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
61	En l'absence des données de la littérature, il n'est pas possible d'émettre une recommandation pour proposer préférentiellement la réalisation d'une radiothérapie externe à visée hémostatique comparée à la radio embolisation chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en prise en charge initiale présentant une hémorragie génitale importante.	**Pas de recommandation**
62	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, il est recommandé de ne pas réaliser de chirurgie d'emblée lorsque les éléments anatomopathologiques et/ou radiologiques suggèrent qu'une irradiation sera indiquée, pour ne pas additionner les morbidités de la chirurgie et de la radiothérapie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
62	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie et d'indiquer en première intention une radio-chimiothérapie complétée par une curiethérapie guidée par imagerie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
63	Chez une patiente ayant un cancer du col utérin de stade IIA1, en présence de facteurs radiologiques ou histopronostiques suggérant qu'une radiothérapie postopératoire sera indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie et d'indiquer plutôt en première intention une radio-chimiothérapie complétée d'une curiethérapie guidée par imagerie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
63	Chez une patiente ayant un cancer du col utérin de stade IIA2, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie et d'indiquer une radio-chimiothérapie complétée d'une curiethérapie guidée par imagerie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
64	Chez les patientes prises en charge pour un cancer du col utérin de stade IIB, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie, même précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
64	Chez les patientes présentant un cancer du col utérin de stade IIB, il est recommandé de réaliser une radio-chimiothérapie complétée d'une curiethérapie utérovaginale guidée par imagerie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
65	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé pour laquelle une radio-chimiothérapie concomitante est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la possibilité d'une chimiothérapie d'induction avant la radio-chimiothérapie concomitante afin d'en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
66	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade FIGO 2018 IIIA, IIIB, IIIC (si stade T3 de la TNM) et IVA pour laquelle une radiochimiothérapie concomitante est indiquée, il est recommandé d'administrer une immunothérapie par PEMBROLIZUMAB en complément de la radiochimiothérapie concomitante afin d'en améliorer le pronostic.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve modérée**
67	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de type carcinome épidermoïde ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il est recommandé de ne pas réaliser une chirurgie de clôture en cas de réponse complète post-radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, celle-ci n'améliorant pas le pronostic.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
67	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de type adénocarcinome ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de réaliser une chirurgie de clôture.	**Pas de recommandation**
68	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il est recommandé de ne pas réaliser une chirurgie de clôture, celle-ci augmentant significativement la morbidité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
69	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée, il n'existe pas de données permettant de savoir s'il existe un délai dans lequel cette chirurgie doit être réalisée afin d'en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
70	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie et pour laquelle une chirurgie est indiquée, il est recommandé de la réaliser à plus de 6–8 semaines de la fin de la RCC plutôt qu'à moins de 6–8 semaines, afin d'en diminuer la morbidité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
71	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie élargie systématique, cette dernière n'améliorant pas le pronostic.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
71	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, le type de chirurgie doit être adapté au reliquat pour obtenir une exérèse complète.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
72	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie est indiquée, il est recommandé de réaliser une hystérectomie simple plutôt qu'une chirurgie élargie, cette dernière augmentant la morbidité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
73	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la voie chirurgicale à privilégier (chirurgie mini-invasive ou laparotomie) afin d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
74	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la voie chirurgicale à privilégier (chirurgie mini-invasive ou laparotomie) afin d'en réduire la morbidité.	**Pas de recommandation**

PICO	Recommandations	Grade et qualité de la preuve
75	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la chirurgie robotique dans l'objectif d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
76	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la chirurgie cœlioscopique robot assistée par rapport à la cœlioscopie standard dans l'objectif de diminuer la morbidité.	**Pas de recommandation**
77	Chez une femme ayant un cancer du col ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante systématique dans le but d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
78	Chez une femme ayant un cancer du col ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, dont le contrôle local de la maladie est incomplet et ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante systématique dans le but d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
79	Chez une femme ayant un cancer du col localement avancé et ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie et ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la réalisation d'un traitement par bévacizumab dans le but d'améliorer le pronostic de ces patientes. Chez une femme ayant un cancer du col non contrôlé par le traitement initial, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la réalisation d'un traitement par bévacizumab par rapport à une chimiothérapie dans le but d'améliorer le pronostic de ces patientes.	**Pas de recommandation**
80	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en carcinose péritonéale ayant bénéficié d'une chimiothérapie première ayant permis la régression de la carcinose, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la possibilité de réaliser une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante en complément de la chimiothérapie seule dans le but d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
81	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus métastatique d'emblée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur un délai optimal sous lequel le traitement doit être mis en route.	**Pas de recommandation**
82	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique, score CPS ≥ 1, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie à base de sels de platine associée à une immunothérapie (pembrolizumab) ± bévacizumab.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
82	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique, score CPS < 1 ou présentant des contre-indications à l'immunothérapie, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie à base de sels de platine ± bévacizumab.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
83	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus métastatique à site unique, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation préférentielle de l'exérèse chirurgicale de la métastase associée au traitement locorégional du cancer du col par rapport à la réalisation d'une chimiothérapie exclusive à base de sels de platine dans le but d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
84	Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 à IA2 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome sans embole, il est recommandé de réaliser une conisation en marges saines plutôt qu'une trachélectomie simple pour le traitement conservateur de la fertilité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
85	Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome avec embole, il est recommandé de réaliser une conisation en marges saines plutôt qu'une trachélectomie simple pour le traitement conservateur de la fertilité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
85	Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA2 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome avec embole, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander une trachélectomie plutôt qu'une conisation en marges saines dans le but d'en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
86	Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome sans embole, il est recommandé de réaliser une trachélectomie simple plutôt qu'une trachélectomie élargie pour le traitement conservateur de la fertilité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
86	Lors de la réalisation d'une trachélectomie simple pour le traitement d'un cancer du col IB1 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome sans embole, il est recommandé de privilégier la voie vaginale.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
87	Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 avec emboles, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une trachélectomie élargie par rapport à une trachélectomie simple dans le but d'en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
88	Chez une femme ayant un cancer du col pour laquelle une trachélectomie est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'un cerclage systématique pour améliorer le pronostic obstétrical en cas de grossesse ultérieure.	**Pas de recommandation**
89	Chez une femme ayant un cancer du col dont les caractéristiques initiales ne permettent pas d'indiquer un traitement conservateur de la fertilité il est recommandé de ne pas proposer de chimiothérapie néoadjuvante dans le but de permettre une préservation de la fertilité.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
90	Chez les femmes jeunes ayant un cancer du col de l'utérus devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est recommandé de ne pas réaliser une transposition ovarienne laparoscopique (LOT) chez les femmes ayant un adénocarcinome et/ou une atteinte ganglionnaire lombo-aortique (IIIC2) du fait du risque de métastase ovarienne et/ou de récidive locorégionale.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
90	Chez les femmes jeunes ayant un cancer du col de l'utérus devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie concomitante, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la place d'une transposition ovarienne laparoscopique (LOT) chez les femmes ayant un carcinome épidermoïde sans atteinte ganglionnaire lombo-aortique (IIIC2).	**Pas de recommandation**
91	Chez une femme ayant bénéficié d'une trachélectomie pour un cancer du col utérin, il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie complémentaire systématique après finalisation du projet obstétrical.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
92	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne systématique avec des séquences de diffusion et de perfusion pour évaluer la réponse thérapeutique.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
93	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il est recommandé de réaliser au minimum une IRM lombo-pelvienne afin d'évaluer la réponse thérapeutique. Celle-ci pourra éventuellement être complétée d'une TEP-TDM.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**

PICO	Recommandations	Grade et qualité de la preuve
94	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il n'existe pas de données permettant de savoir si une IRM lombo-pelvienne doit être réalisée avant ou après 6 semaines après la fin du traitement pour évaluer la réponse tumorale.	**Pas de recommandation**
94	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne à 3 semaines du début du traitement par radio-chimiothérapie concomitante afin de différencier les patientes répondeuses des non répondeuses en analysant l'augmentation des valeurs d'ADC sur la séquence de diffusion.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve élevée**
95	Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé et ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il n'existe pas de données permettant de savoir si la réalisation d'une conisation systématique est plus performante qu'une IRM lombo-pelvienne pour évaluer la réponse tumorale.	**Pas de recommandation**
96	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il n'existe pas de données permettant de savoir si la combinaison de l'IRM lombo-pelvienne et de la TEP-TDM systématiques précoces est plus efficace que l'IRM lombo-pelvienne seule pour évaluer la réponse thérapeutique.	**Pas de recommandation**
97	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive conservant l'utérus (trachélectomie, conisation), il est recommandé de réaliser un suivi par test HPV car sa performance à détecter les récidives locales est supérieure à celle de l'examen clinique.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
97	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive ne conservant pas l'utérus (hystérectomie simple ou élargie), il est recommandé de ne pas réaliser un suivi par test HPV.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
98	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive conservant l'utérus (trachélectomie, conisation), il est recommandé de réaliser un suivi par cytologie cervico-vaginale car sa performance à détecter les récidives est supérieure à celle de l'examen clinique.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
98	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive ne conservant pas l'utérus (hystérectomie simple ou élargie), il est recommandé de ne pas réaliser de suivi par cytologie du fond vaginal.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
99	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radiothérapie (incluant une radio-chimiothérapie et/ou une curiethérapie), il est recommandé de ne pas réaliser de suivi par test HPV du fond vaginal.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
100	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radiothérapie (incluant une radio-chimiothérapie et/ou une curiethérapie), il est recommandé de ne pas réaliser de suivi par cytologie du fond vaginal.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
101	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt d'une IRM lombo-pelvienne systématique dans le suivi pour en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
102	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de l'IRM lombo-pelvienne systématique dans le suivi pour en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
103	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de la TEP-TDM au 18FDG systématique dans le suivi pour en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
104	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie il est recommandé de réaliser un suivi combiné par IRM lombo-pelvienne et TEP-TDM afin de prédire et d'améliorer le pronostic. En particulier, il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne une semaine après la fin de la radio-chimiothérapie concomitante et avant le début de la curiethérapie et une TEP-TDM dans les 6 mois suivant la fin du traitement.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
105	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la pratique d'un suivi combiné par IRM pelvienne et TEP-TDM pour en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
106	Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus, il est recommandé de mettre en place une surveillance régulière et rapprochée les 5 premières années sans pouvoir recommander un rythme optimal pour cette surveillance.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
107	Chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traitée initialement par chirurgie seule, il est recommandé de réaliser un traitement par radio-chimiothérapie concomitante complétée par une curiethérapie.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
108	Chez une femme ayant une récidive pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traité initialement par radio-chimiothérapie concomitante, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la place d'un traitement par chirurgie par rapport à une chimiothérapie afin d'améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
109	Chez une femme ayant une récidive ganglionnaire d'un cancer du col de l'utérus, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante par rapport à une chirurgie de type exérèse ganglionnaire pour en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
110	Chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traité initialement par radio-chimiothérapie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure sur la place de la ré-irradiation stéréotaxique éventuellement complétée par une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans le but d'améliorer le pronostic des patientes.	**Pas de recommandation**
111	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles ne permettent pas de savoir s'il existe un délai postopératoire optimal pour réaliser une IRM lombo-pelvienne de stadification afin d'en améliorer la valeur diagnostique.	**Pas de recommandation**
112	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles ne permettent pas de savoir s'il existe un délai postopératoire optimal pour réaliser une TEP-TDM de stadification afin d'en améliorer la valeur diagnostique.	**Pas de recommandation**
113	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il n'est pas recommandé de réaliser une imagerie de stadification postopératoire, les données exclusives de l'histologie de la pièce opératoire étant suffisantes.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
113	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une imagerie de stadification postopératoire en complément des données exclusives de l'histologie de la pièce opératoire afin d'améliorer le pronostic de ces patientes.	**Pas de recommandation**
114	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie il est recommandé de ne pas pratiquer une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
114	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique sans embole de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure au bénéfice de la réalisation d'une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique.	**Pas de recommandation**
114	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique avec emboles de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie il est recommandé de pratiquer une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**

PICO	Recommandations	Grade et qualité de la preuve
115	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
115	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de ne pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien que si les données de l'analyse histologique de la pièce opératoire n'indiquent pas une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
115	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de ne pas pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien, la patiente devant recevoir une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
116	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIA ou plus histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de ne pas pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien, la patiente devant recevoir une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
117	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant. L'attitude ne sera pas modifiée en fonction de la présence ou non d'emboles.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve très basse**
118	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 sans emboles en marges saines de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant en cas d'évaluation ganglionnaire négative.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve très basse**
118	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 avec emboles en marges saines de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant en cas d'évaluation ganglionnaire négative.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve très basse**
118	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 en marges saines de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant en cas d'évaluation ganglionnaire par curage pelvien négative et d'invasion stromale inférieure à 10 mm.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve très basse**
119	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie en marges saines et ayant eu une TEP-TDM, en l'absence de critères de mauvais pronostic, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une curiethérapie par rapport à une paramètrectomie dans le but d'en améliorer le pronostic.	**Pas de recommandation**
119	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie en marges non saines et ayant eu une TEP-TDM, il est recommandé de réaliser un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie concomitante.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve très basse**
120	Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2-IIA de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de réaliser un traitement adjuvant [curiethérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante] afin d'en améliorer le pronostic.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
121	Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant, il est recommandé d'adapter la curiethérapie (intra-cavitaire et/ou interstitielle) par rapport à un traitement standardisé.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
122	Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant, il est recommandé d'adapter la radiothérapie par rapport à un traitement standardisé.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
123	Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant et bénéficiant d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est recommandé de réaliser une curiethérapie complémentaire plutôt qu'un boost afin d'en améliorer le pronostic.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve basse**
124	Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant bénéficiant d'une radio-chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie en réponse complète, il est recommandé de ne pas réaliser de chirurgie de clôture.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
125	Chez une patiente âgée et capable de supporter une chimiothérapie atteinte d'un cancer du col utérin localement avancé, il est recommandé de réaliser une radio-chimiothérapie concomitante (RCC) plutôt qu'une radiothérapie seule pour améliorer la survie globale et la survie sans récidive.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
126	Chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col utérin précoce et sans fragilité, il est recommandé une prise en charge identique à celle d'une patiente jeune plutôt qu'une radiothérapie pelvienne et curiethérapie afin d'améliorer la survie globale et sans récidive.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
126	Chez une patiente âgée avec vulnérabilité atteinte d'un cancer du col utérin précoce, il est recommandé de privilégier la radiothérapie, plutôt qu'une chirurgie pour améliorer la survie.	**Recommandation faible** **Qualité de la preuve très basse**
127	Chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col utérin localement avancé, il est recommandé de réaliser une curiethérapie en plus de la radio-chimiothérapie ou de la radiothérapie seule pour améliorer la survie globale, la survie spécifique au cancer et la survie sans récidive.	**Recommandation forte** **Qualité de la preuve modérée**
128	Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de stade avancé, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la pratique du curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification versus l'absence de curage afin d'améliorer le pronostic ou la survie). Pour ces patientes, la décision de la réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique doit être prise au cas par cas en s'appuyant sur la balance bénéfice-risque.	**Pas de recommandation**
129	Chez une patiente âgée (i.e., plus de 70 ans) atteinte d'un cancer du col utérin, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure dans le contexte spécifique du cancer du col à l'intérêt d'une évaluation gériatrique pré-thérapeutique.	**Pas de recommandation**
130	Chez une patiente avec un prolapsus atteinte d'un cancer du col de l'utérus, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur le bénéfice de la chirurgie (hystérectomie pour ablation de la tumeur) comparée à la radiothérapie afin d'améliorer le pronostic ou la survie de ces patientes.	**Pas de recommandation**

pelvienne est étudiée en addition de l'examen clinique et non à la place de celui-ci. Deux études prospectives récentes et bien menées ont rapporté les discordances pour la stadification entre l'examen clinique et l'IRM : 27–40 % de stadifications discordantes, avec une sous-estimation relative par l'examen clinique dans 16–17 % des cas, et une surestimation relative dans 10 à 23 % des cas sans comparaison histologique [18,19]. Plusieurs études, plus anciennes et plus difficiles d'interprétation ont comparé la précision de l'IRM et de l'examen clinique en rapport avec les données histologiques post-chirurgicales. Ces études portent très majoritairement sur l'évaluation de l'invasion des paramètres pour lesquelles il semble que l'IRM ait une sensibilité supérieure (Se = 84 % IC 76–90 ; Sp = IC 95 % 90–95) à l'examen clinique (Se = 40 % IC 25–58 ; Sp = 93 % IC 83–89) bien que certaines études soient discordantes [17]. Plusieurs études permettent aussi de suggérer que l'IRM pelvienne en addition de l'examen clinique permet d'améliorer la performance de celui-ci [18,20]. L'estimation de la taille de la tumeur serait également plus précise en IRM selon au moins une étude correctement menée [13]. Concernant l'infiltration vaginale, plusieurs auteurs suggèrent une meilleure sensibilité de l'examen clinique, sans qu'une étude comparative permette effectivement de le démontrer : pour l'IRM, la sensibilité serait comprise entre 67 et 87 % la spécificité entre 79 et 91 % [11,19,21,22]. Il existe en revanche peu de données sur l'infiltration de la paroi pelvienne qui pose un problème de définitions généralement différentes entre l'examen clinique et l'IRM et pour laquelle au moins une étude retrouve une surestimation par l'examen clinique avec moins de 60 % de confirmation de l'atteinte en IRM, sans comparaison histologique [19]. Concernant l'infiltration de la vessie et du rectum, deux études semblent suggérer que l'IRM surestime l'invasion de ces organes en prenant comme examens de référence la cystoscopie et rectosigmoïdoscopie, sans comparaison histologique [19,23]. Par ailleurs, on ne retrouve aucune étude analysant le pronostic en fonction des examens réalisés lors du bilan initial (examen clinique en consultation, examen clinique sous anesthésie générale ou IRM pelvienne).

Synthèse : l'IRM pelvienne semble avoir une meilleure sensibilité que l'examen clinique sur des éléments permettant de déterminer le traitement adéquat (taille de la tumeur et invasion des paramètres). Concernant l'envahissement de la paroi pelvienne, la littérature suggère qu'il y a une surestimation par l'examen clinique par rapport à l'IRM mais sans préjuger de l'examen ayant la meilleure performance diagnostique en l'absence de comparaison histologique. Concernant les atteintes vaginales, vésicales et rectales qui semblent plus accessibles par l'examen clinique les données de la littérature sont trop faibles pour conclure à une supériorité. De façon évidente, l'examen clinique en consultation est souvent suffisant pour évaluer l'atteinte vaginale, sans qu'aucune donnée de la littérature ne permette cependant de l'affirmer formellement. Les données de la littérature sont insuffisantes pour comparer l'acceptabilité, le coût ou l'accessibilité de ces deux examens dans ce contexte.

4.1.2. Question 2 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus (P), l'examen clinique en consultation (I) par rapport à l'IRM lombo-pelvienne (C) modifie-t-il la prise en charge (O) ? (PICO 2)*

Recommandation 2

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus, il est recommandé de faire un examen clinique en consultation afin d'évaluer une potentielle atteinte vaginale (notamment en cas de doute sur une atteinte vaginale à l'IRM) en complément de l'IRM lombo-pelvienne.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

La chirurgie et la radio-chimiothérapie concomitante sont les deux principaux traitements du cancer du col de l'utérus. Le choix de traitement se faisant en fonction du stade, une stadification incorrecte pourrait avoir un impact sur la prise en charge et donc le pronostic. Les éléments utiles à la stadification sont la taille de la tumeur, l'invasion des organes adjacents (vagin, paramètres, paroi pelvienne, uretère, vessie et rectum), des ganglions et des organes à distance. Traditionnellement, la stadification par le système FIGO a longtemps reposé sur l'examen clinique sous anesthésie générale (sans prendre en compte l'atteinte ganglionnaire). La mise à jour du système FIGO en 2018 permet d'incorporer des données d'imagerie et notamment de l'IRM pour l'extension locale. Il est donc primordial de comprendre l'importance relative de l'examen clinique et de l'IRM lombo-pelvienne pour la stadification du cancer du col de l'utérus.

Argumentaire

Au moins 11 études ont abordé la question de la comparaison de l'examen clinique et de l'IRM pour la stadification du cancer du col de l'utérus. La majorité des études sont des cohortes rétrospectives et ne font pas la différence entre examen clinique sous anesthésie générale et en consultation pour leurs résultats. Seules deux études semblent spécifiquement s'intéresser à l'examen clinique en consultation sans anesthésie et comprennent des biais majeurs ne permettant aucune interprétation spécifique [15,24].

La question de l'examen clinique avec ou sans anesthésie en comparaison à l'IRM est traitée dans le PICO spécifique à l'examen clinique sous anesthésie générale avec pour conclusion qu'il semble que L'IRM pelvienne fournisse des données plus sensibles que l'examen clinique sur des éléments permettant de déterminer le traitement adéquat (taille de la tumeur et invasion des paramètres). Concernant l'atteinte vaginale qui semble plus accessible par l'examen clinique les données de la littérature sont trop faibles pour conclure à une supériorité.

Synthèse : les données de la littérature sont insuffisantes pour évaluer l'intérêt de l'examen clinique spécifiquement en consultation par rapport à l'IRM. Néanmoins, de façon évidente l'examen clinique en consultation permet généralement de réaliser facilement une biopsie pour confirmer le diagnostic et d'évaluer l'atteinte vaginale.

4.1.3. Question 3 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus (P), l'examen gynécologique sous anesthésie générale (I) par rapport à l'examen gynécologique en consultation (C) modifie-t-il la prise en charge (O) ? (PICO 3)*

Recommandation 3

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus et ayant bénéficié d'un examen gynécologique en consultation (C), en l'absence de doute sur le degré d'atteinte locale, il est recommandé de ne pas pratiquer un examen gynécologique sous anesthésie générale (I) en complément de celui-ci.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

La chirurgie et la radio-chimiothérapie concomitante sont les deux principaux traitements du cancer du col de l'utérus. Le choix de traitement se faisant en fonction du stade, une stadification incorrecte pourrait avoir un impact sur la prise en charge et donc le pronostic. Les éléments utiles à la stadification sont la taille de la tumeur, l'invasion des organes adjacents (vagin, paramètres, paroi pelvienne, uretère, vessie et rectum), des ganglions et des organes à distance. Traditionnellement, la stadification par le système FIGO a longtemps

reposé sur l'examen clinique sous anesthésie générale (sans prendre en compte l'atteinte ganglionnaire). Avec la généralisation de l'utilisation de l'IRM lors du bilan initial, la fréquence du recours à un examen clinique sous anesthésie générale a progressivement baissé [25]. Déterminer l'apport de l'anesthésie générale pour réaliser cet examen est donc important.

Argumentaire

La plupart des études portant sur le bilan initial du cancer du col de l'utérus font référence à l'examen clinique sans spécifier l'utilisation ou non d'une anesthésie générale. Seules deux études font une comparaison entre l'examen clinique sous anesthésie générale et l'examen clinique en consultation [15,26]. Ces études comportent des biais majeurs qui n'autorisent aucune conclusion.

Synthèse : une étude datant de 2005 rapportait déjà une diminution conséquente du recours à l'anesthésie générale au États-Unis (26,9 %) en lien avec la généralisation de l'utilisation de l'IRM pour le bilan initial [25]. L'IRM semble en effet fournir des données plus sensibles que l'examen clinique (avec ou sans anesthésie générale sur des éléments permettant de déterminer le traitement adéquat (taille de la tumeur et invasion des paramètres). La littérature ne permet pas de déterminer l'acceptabilité par les patientes d'une anesthésie générale supplémentaire pour réaliser un examen clinique. De façon évidente, l'examen clinique en consultation est généralement suffisant pour réaliser une biopsie du col de l'utérus. Par rapport à l'examen clinique en consultation, l'anesthésie générale permet éventuellement de réaliser une cystoscopie ou une recto-sigmoïdoscopie.

4.1.4. Question 4 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus (P), le dosage du SCC plasmatique en complément du bilan initial (I) comparé à l'absence de celui-ci (C) permet-il d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 4)*

Recommandation 4

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation pour l'utilisation du dosage du SCC plasmatique chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, que ce soit en pré-thérapeutique ou en post-thérapeutique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Il n'existe pas d'étude scientifique comparant le dosage pré-thérapeutique ou post-thérapeutique du SCC plasmatique à l'absence du dosage de celui-ci en lien avec la surveillance post-thérapeutique ou en le pronostic.

Résumé de la littérature pour le SCC pré-thérapeutique

Performances du SCC plasmatique pré-thérapeutique pour prédire la récidive de la maladie

Plus de 30 études analysent l'association entre le SCC plasmatique pré-thérapeutique et le risque de récidive et rapportent toutes une corrélation positive le plus souvent significative. Les seuils retrouvés dans ces études vont de 1,1 à 10,0 ng/mL et une méta-analyse permet de déterminer un risque relatif (RR) de récidive de 2,32 (IC 95 % = 2,00–2,67 ; $p < 0,001$) en cas de SCC plasmatique pré-thérapeutique élevé (tous stades et tous traitements confondus) [27–38].

Performances du SCC plasmatique pré-thérapeutique pour prédire la survie

Plus de 20 études analysent l'association entre le SCC plasmatique pré-thérapeutique et la survie. Les seuils retrouvés dans ces études vont de 1,1 à 40,0 ng/mL et une méta-analyse permet de déterminer un risque relatif de 2,50 (IC 95 % = 1,85–3,37 ; $p < 0,001$) en cas de SCC plasmatique pré-thérapeutique élevé (tous stades et tous traitements confondus avec une hétérogénéité élevée) [27,28,30,32–36,38–45].

Une étude de cohorte rétrospective récente sur 447 patientes n'incluant que les stades FIGO IB2, IIA2-IVA traités par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie ne retrouve pas d'association significative entre le SCC plasmatique pré-thérapeutique et la survie en analyse multivariée (HR = 1,62 (0,93–2,83) ; $p = 0,08$). Le seuil optimal pour la prédiction de la survie retrouvé dans cette étude est de 11,7 ng/mL [46].

Synthèse pour le SCC pré-thérapeutique

Le caractère indépendamment prédictif du SCC plasmatique pré-thérapeutique pour le pronostic du cancer du col de l'utérus est incertain. Le caractère très hétérogène des études ne permet pas de déterminer un seuil pour considérer ce dosage comme étant élevé. En outre, l'utilité de ce dosage pour le suivi post-thérapeutique du cancer du col est impossible à déterminer à partir des données de la littérature.

Résumé de la littérature pour le SCC post-thérapeutique

Performances du SCC plasmatique post-thérapeutique pour prédire la récidive de la maladie

Huit études rapportent des données analysables sur le taux de récidive en lien avec le dosage du SCC plasmatique post-thérapeutique et rapportent toutes un surrisque significatif en cas de dosage élevé. Les seuils retrouvés dans ces études vont de 0,9 ng/mL à 3,5 ng/mL et une méta-analyse permet de déterminer un risque relatif (RR) de récidive de 3,12 (IC 95 % = 1,99–4,89) en cas de SCC plasmatique post-thérapeutique élevé (tous stades et tous traitements confondus) [27,29,47–53].

Performances du SCC plasmatique post-thérapeutique pour prédire la survie

Trois études rapportent des données analysables sur la survie en lien avec le dosage du SCC plasmatique post-thérapeutique et rapportent toutes une diminution significative de la survie en cas de dosage élevé. Les seuils retrouvés dans ces études vont de 1,5 à 2,0 ng/mL et une méta-analyse permet de déterminer un risque relatif (RR) de 3,92 (IC 95 % = 1,72–8,91 ; $p = 0,001$) en cas de SCC plasmatique élevé (tous stades et tous traitements confondus) [27,45,49,52].

Une étude de cohorte rétrospective récente sur 447 patientes n'incluant que les stades FIGO IB2, IIA2-IVA traités par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie retrouve le SCC plasmatique post-thérapeutique réalisé 3 mois après la fin du traitement comme étant un marqueur pronostic indépendant pour la survie en analyse multivariée (HR = 1,95 ; IC 95 % = 1,11–3,44 ; $p = 0,02$). Le seuil optimal pour la prédiction de la survie retrouvé dans cette étude est de 1,24 ng/mL.

Synthèse pour le SCC post-thérapeutique

Un dosage du SCC plasmatique post-thérapeutique élevé semble être lié à un risque augmenté de récidive et de décès dans le contexte du cancer du col de l'utérus. Du fait de l'hétérogénéité des études (stades, traitement, moment du dosage), un seuil précis pour considérer ce dosage comme élevé est difficile à déterminer à partir des données de la littérature. En outre, l'utilité de ce dosage pour le suivi post-thérapeutique du cancer du col est impossible à déterminer.

4.2. Imagerie

4.2.1. Question 5 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus (P), l'IRM lombo-pelvienne de stadification initiale avec séquences de diffusion (I) par rapport à une IRM lombo-pelvienne simple (C) apporte-t-elle des éléments utiles à la prise en charge thérapeutique de la femme (O) ? (PICO 5)*

Recommandation 5

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus, il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne de stadification initiale avec séquences de diffusion plutôt qu'une IRM lombo-pelvienne simple

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant l'utilisation des séquences injectées dynamiques lors de la réalisation d'une IRM lombo-pelvienne de stadification initiale.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant à un délai optimum à respecter pour la réalisation d'une IRM post-conisation.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Dans le bilan initial d'un cancer du col utérin, l'IRM pelvienne est l'examen clé du bilan d'extension locale et locorégionale. Les séquences morphologiques pondérées T2 sont les séquences angulaires de l'analyse. Cependant, les séquences de diffusion, par leur capacité à évaluer les lésions hypercellulaires et donc tumorales, sont le plus souvent adjointes à tout protocole IRM en oncologie. Les séquences injectées, notamment en dynamique, sont également classiquement réalisées pour mieux définir la nécrose et évaluer le degré de perfusion tumorale.

Argumentaire

Intérêt des séquences fonctionnelles (diffusion et injectées dynamiques) en IRM lors du bilan d'extension initial

La méta-analyse de Woo et al. a inclus 14 études soit 1436 patientes, avec des cancers du col FIGO IB à IVA, sur une recherche de 1995 à 2018, avec des études de plus de 19 patientes, naïves de traitement et opérées d'emblée. Les lésions étaient majoritairement des carcinomes épidermoïdes et avec comme *gold standard* l'anatomopathologie. Les performances diagnostiques de l'IRM avec séquence de diffusion ont été meilleures que l'IRM conventionnelle pour évaluer l'extension aux paramètres avec une sensibilité de 82 % versus 72 % et une spécificité de 97 % versus 91 % [54]. Par ailleurs, l'IRM 3T montrait une meilleure sensibilité de la détection des lésions cervicales à 84 % contre 66 % mais une même spécificité à 94 %. Les limites essentielles de l'étude sont le faible nombre d'études incluses et la présence de moins de stades avancés que de stades précoces [54].

L'étude de cohorte prospective de Klerkx et al. a inclus 68 patientes de stade IA2 à IIB, de 2006 à 2009 avec 70 % de carcinome épidermoïde et 45 % de moyennement différencié, avec la réalisation d'IRM 3T (incluant des séquences de diffusion B = 1000 s/mm^2) et avec comme *gold standard* un curage pelvien dans six régions complétées de l'anatomopathologie. Cette étude a évalué les critères morphologiques des ganglions (taille dans les deux axes, forme et contours) et un critère fonctionnel en diffusion avec la mesure de l'ADC (coefficient de diffusion apparent). Neuf patientes avaient 15 adénopathies positives dans 12 régions. Plus le critère de taille augmentait, plus la sensibilité diminuait et plus la spécificité augmentait avec pour les ganglions de petit axe > 10 mm une sensibilité à 27 % et une spécificité à 99 %. Un ADC < 0,5 × 10-3 mm^2/s avait une sensibilité à 29 % et une spécificité à 93 %. La valeur de l'ADC était non significative pour différencier les ganglions sains de ceux atteints. La combinaison d'un petit axe > 8 mm et d'un ADC < 0,8 × 10-3 mm^2/s permettait d'améliorer les performances avec une sensibilité à 43 % (p = 0,63 comparé à > 8 mm seul) et une spécificité à 96,6 %, le facteur kappa à l'échelle de la région était de 0,5. Les limites de cette étude sont le petit nombre d'adénopathies positives, une étude par région et non par adénopathie sur le principe d'une corrélation du ganglion le plus volumineux en imagerie et en anatomopathologie, et des cancers du col essentiellement FIGO I [55].

La méta-analyse de Liu et al. comparant le scanner, l'IRM avec et sans diffusion et le TEP sans et avec scanner pour la détection des métastases ganglionnaires, a inclus sur les ganglions pelviens 17 études en IRM sans diffusion et 7 études en IRM avec diffusion. Sans diffusion, l'IRM avait une sensibilité de 62 %, une spécificité de 93 %, un OR de 21 et une AUC de 79 % contre respectivement 87 %, 83 %, 34 et 92 % en utilisant l'ADC moyen [56].

La méta-analyse de Xiao et al. a inclus de 6 à 19 études selon les signes étudiés, soit de 545 à 1748 patientes, sur une recherche de 1995 à 2018, incluant des études prospectives et rétrospectives de plus de 19 patientes, naïves de traitement et opérées d'emblée. Les lésions étaient essentiellement des carcinomes épidermoïdes et le *gold standard* était l'anatomopathologie. Les résultats montrent que dans le sous-groupe avec des IRM utilisant des séquences injectées, les performances diagnostiques pour la détection des lésions < 1 cm et pour évaluer l'envahissement des paramètres étaient avec une sensibilité à 83 % versus 66 % et une spécificité à 94 % versus 90 %. Les limites essentielles de cette étude sont parfois le faible nombre d'études incluses avec notamment peu de stades avancés, et l'absence de comparaison avec les séquences de diffusion [57].

Intérêt des séquences fonctionnelles (diffusion et injectées dynamiques) de l'IRM initiale et post-radio-chimiothérapie pour détecter ou prédire un résidu tumoral

L'étude de cohorte de Kuang et al. a inclus 77 patientes avec un cancer du col avancé, avec une évaluation en IRM 3T et comme critère comparatif l'évolution du volume tumoral à six mois post-traitement. Les critères analysés étaient l'augmentation de l'ADC en fonction des différentes dates d'évaluation et la taille tumorale. Les résultats montraient une augmentation significative de l'ADC chez des patientes en réponse complète (p < 0,01), témoignant de l'intérêt de réaliser des séquences de diffusion lors du bilan initial, avec ainsi la nécessité d'avoir un ADC baseline [58].

L'étude de Jalaguier-Coudray et al. a inclus 52 patientes avec un cancer du col avancé traité par radio-chimiothérapie concomitante, et avec une IRM pré-thérapeutique et une IRM post-thérapeutique avant hystérectomie ; le *gold standard* étant la chirurgie complétée de l'anatomopathologie. Les résultats montraient qu'un ADC visuellement bas était présent chez 30 % des patientes en réponse complète, avec p = 0,32, une sensibilité de 35 % et une spécificité de 90 %, et une courbe dynamique de rehaussement de type B était présente chez 80 % des patientes en réponse complète (p = 0,004) et une sensibilité de 68 % pour une spécificité de 85 % [59].

L'étude de cohorte rétrospective de Zheng et al. chez 85 patientes a montré la valeur prédictive d'un résidu tumoral après radio-chimiothérapie des données initiales de diffusion (IVIM) et des facteurs de perfusion après injection dynamique de gadolinium. Cependant, les résultats de cette étude restent incertains étant donné que l'IRM était son propre *gold standard*, et que l'évaluation de la réponse était évaluée sur la présence d'un résidu tumoral selon RECIST 1.1. sur l'IRM après traitement [60].

L'étude de Tomeer et al. a étudié chez 107 patientes avec cancer du col avancé des performances diagnostiques de l'IRM pour évaluer un résidu tumoral 8 semaines après la fin de la radiothérapie, notamment en comparaison à l'examen clinique. En utilisant des critères prudents (résultats intermédiaires classés en résidu tumoral sur l'échelle de Liekert en 5 points), la détection de résidu tumoral en IRM sans diffusion était avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 63 % contre 83 % et 89 % avec diffusion, et 58 % et 83 % respectivement à l'examen clinique [61].

L'étude de Valentini et al. a étudié chez 88 patientes, traitées par radio-chimiothérapie puis chirurgie, les critères morphologiques et de diffusion prédictifs de la présence d'un résidu tumoral en IRM avant et après traitement (IRM précoce à 2 semaines). Sur l'IRM initiale le volume n'était pas différent entre les deux groupes. Il était supérieur à

la réponse partielle sur l'IRM post-traitement ($p = 0{,}001$). La différence de volume après traitement était plus petite en cas de réponse partielle, présente dans 63,6 % des cas contre 80,1 % en cas de réponse complète ($p = 0{,}001$). Les différences d'ADC moyen n'étaient pas différentes dans les deux groupes entre l'IRM pré- et post-thérapeutique. Une réduction de moins de 73 % du volume tumoral était la valeur seuil prédictive, une réponse partielle avec une sensibilité de 73 % et une spécificité de 72,5 % [62].

L'étude de Giu et al. a étudié dans cette même étude de 88 patientes la présence d'un résidu tumoral en IRM après radio-chimiothérapie puis chirurgie. Le volume tumoral et le diamètre maximum était plus petit en cas de réponse complète et $p < 0{,}001$ et $p = 0{,}001$ avec respectivement une sensibilité de 68,8 %, et une spécificité de 72,5 % contre 47,9 et 87,5 % pour les réponses partielles. Un hypersignal diffusion était plus fréquent dans les réponses partielles, 82 % versus 55 % ($p < 0{,}009$). L'ADC moyen était supérieur en cas de réponse complète ($p < 0{,}018$), l'ADC moyen inférieur à 1,1 × 10-3 mm^2/s étant le seuil significatif prédictif de réponse partielle [63].

Harry et al. ont mené une méta-analyse comparant la valeur de l'IRM pelvienne réalisée avant et réalisée après 3 semaines du début du traitement par radio-chimiothérapie concomitante. Cette méta-analyse portait sur 9 études dont 7 études étaient prospectives et deux études étaient rétrospectives. Cette étude portait ainsi sur une population de 270 patientes traitées par radio-chimiothérapie concomitante avec des tumeurs de stade IB au stade IV selon la classification FIGO. Dans 5 études, les IRM étaient réalisées à 1,5T et dans 4 études les IRM étaient réalisée à 3T. Le critère d'analyse était l'ADC moyen en pré-thérapeutique (évaluation de la prédiction de réponse) et évalué à 3 semaines du début du traitement. Aucune différence en termes d'ADC pré-thérapeutique n'était retrouvée entre les répondeurs et les non répondeurs. À 3 semaines, les patientes répondeuses présentaient une augmentation de 49,7 % d'ADC moyen alors que les patientes non répondeuses ne présentaient qu'une augmentation d'ADC moyen de 19,7 % ($p = 0{,}0016$) [64].

IRM initiale (± avec séquences de diffusion et injectées dynamiques) après conisation (ou biopsie)

L'étude de Lakhman et al. a inclus 62 patientes de stade IB1 candidates à une trachélectomie avec 60 % d'adénocarcinome, dont 59/62 (95 %) patientes ont eu une conisation avant une IRM 1,5T incluant des séquences morphologiques T2 et des séquences injectées. Le *gold standard* était la chirurgie complétée de l'anatomopathologie. Les critères étudiés par 2 lecteurs indépendants étaient la présence d'un résidu tumoral, sa taille et ses rapports avec l'orifice supérieur ainsi que l'infiltration du stroma. Tente-sept pour cent (23/62) des patientes étaient sans tumeur résiduelle. La détection d'un reliquat tumoral avait une sensibilité de 76–87 % et une spécificité de 95–100 % avec 4–7 faux négatifs et 2–4 faux positifs, la valeur du kappa étant à 0,84. Les six patientes avec une marge négative de conisation étaient négatives en IRM pour les deux lecteurs. Il a été retrouvé une bonne corrélation de la taille en IRM avec celle en anatomopathologie à 2 mm près et avec un kappa à 0,87. Les rapports de la lésion avec l'orifice supérieur étaient bien corrélés avec l'indication d'hystérectomie lorsque la distance était < 5 mm, avec une valeur du kappa à 0,91. Les performances concernant l'infiltration du stroma étaient avec une sensibilité de 75–90 % et une spécificité de 90–94 %, avec un kappa à 0,63, ces moins bonnes performances étant expliquées par les remaniements inflammatoires post-conisation. Les principales limites de cette étude sont son caractère rétrospectif sur 10 ans avec une évolution de technique en IRM ainsi que sur les techniques de conisation, une absence d'utilisation de séquences diffusion, et une absence d'information sur le délai entre l'IRM et la conisation [65].

L'étude de Woo et al. est une étude de cohorte rétrospective, incluant 55 patientes FIGO IA 1, IA2 et IB1 (un tiers des patientes pour chaque stade) de 2017 à 2013, avec la réalisation d'une IRM1,5T incluant des séquences de diffusion b = 1000s/mm^2 et des séquences injectées. Le délai entre la conisation et l'IRM était de 20 ± 27 jours (max = 195 j). Le *gold standard* était la chirurgie complétée de l'anatomopathologie. L'essentiel des lésions était des carcinomes épidermoïdes (78 %). Le critère était la présence d'un reliquat tumoral. Trente patientes avaient un résidu tumoral de 20 ± 14 mm. La sensibilité de l'IRM était de 92 % et la spécificité de 53 %, avec 18/55 des tumeurs identifiées, soit avec 16 vrais positifs, 2 faux positifs, 14 faux négatifs et 23 vrais négatifs. La visibilité de la lésion en IRM était prédictive d'un résidu ($p = 0{,}0038$ OR = 6,9) avec une AUC de 72 %. En cas d'absence de lésion en IRM, l'invasion retrouvée en anatomopathologie était sur 2,6 mm de moyenne versus 14 mm si présente en IRM. Les limites essentielles de cette étude sont un délai d'IRM assez court, potentiellement source de plus de faux positifs notamment après injection de gadolinium, des méthodes de biopsie/conisation possiblement variables et un faible effectif [66].

L'étude de Roh et al. est une étude de cohorte rétrospective, menée de 2007 à 2014 avec des patientes prises en charge pour un cancer du col FIGO IA2 à IB1, avec la réalisation d'une IRM incluant des séquences T2 et de diffusion réalisée après biopsie avec comme *gold standard* l'hystérectomie complétée de l'anatomopathologie. Le critère d'évaluation était la détection du résidu. Quatre-vingt-six pour cent (95/110) des patientes avaient un résidu en anatomopathologie. Les performances diagnostiques étaient avec une sensibilité de 63 %, une spécificité de 96 %, une valeur prédictive positive de 96 % et une valeur prédictive négative de 42 %, soit avec 77 vrais négatifs et 33 faux positifs. Les patientes avec une IRM négative avaient un résidu tumoral en anatomopathologie de 3 ± 6 mm. La principale limite de cette étude est la présence de nombreux résidus, probablement en rapport avec un plus grand nombre de biopsies que de conisations [67].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus, l'IRM pelvienne avec séquences de diffusion est plus performante qu'une IRM pelvienne simple pour apporter des éléments utiles à la prise en charge thérapeutique de la femme. La diffusion améliore la détection du tissu tumoral et l'extension aux paramètres [54]. Les performances diagnostiques du statut ganglionnaire sont mauvaises en IRM, avec notamment un véritable défaut de sensibilité [55,56]. Les séquences de diffusion permettent une meilleure détection des ganglions mais n'améliorent pas la caractérisation concernant leur atteinte. Le critère de taille avec un petit axe >10 mm reste le moins mauvais critère, la combinaison avec un ADC bas pourrait en améliorer la sensibilité.

L'IRM simple/conventionnelle (sans diffusion) a de bonnes performances diagnostiques, mais peut être améliorée par l'injection de produit de contraste, notamment pour l'évaluation des paramètres [57].

Pour les cancers du col avancés, l'IRM pelvienne avec des séquences fonctionnelles de diffusion peut permettre d'identifier les bons répondeurs et des séquences dynamiques injectées permettent de prédire la présence d'un reliquat tumoral, nécessitant ainsi d'avoir réalisé ces séquences lors de l'IRM initiale baseline [58–63]. La littérature de ces dernières années, intégrant plus récemment la radiomique, montre que les données fonctionnelles de diffusion et de perfusion notamment sur l'IRM initiale pré-thérapeutique peuvent également être prédictives de la survie sans récidive ou de la survie globale [68–72].

Après conisation, l'IRM a une bonne performance et une bonne reproductibilité pour la détection d'un résidu tumoral ; l'évaluation de la taille du résidu et de l'infiltration du stroma pour les petites lésions est plus difficile, les FP étant liés à des remaniements œdémato-hématiques ou au tissu de granulation. La visibilité d'un résidu en IRM a une bonne valeur prédictive positive malgré le risque de FP, la sensibilité est plus limitée. La négativité indique une absence de résidu ou sa petite taille, les faux négatifs étant essentiellement dus au défaut de résolution spatiale [65–67].

Pas de données sur le délai recommandé entre conisation et l'IRM (une étude avec délai moyen de 20j dans une étude) mais plus on est proche plus le risque de faux positif est potentiellement grand.

Pas de données sur l'évaluation de la longueur résiduelle du col.

Les différentes études permettent donc d'être en ligne avec la Société européenne d'imagerie urogénitale qui recommande la séquence de diffusion avec une valeur de b de 800 mm^2/s et dans au moins un plan, permettant une meilleure détection et délimitation du tissu tumoral, la valeur pronostique de l'ADC restant incertaine [73]. L'injection dynamique de gadolinium est optionnelle lors du bilan initial, mais prometteuse dans l'évaluation de la réponse.

4.2.2. Question 6 : *Chez une femme ayant un primo-diagnostic histologique de cancer du col de l'utérus (P), un délai de mise en route du traitement de 6–8 semaines (I) par rapport à une prise en charge plus longue (C) modifie-t-il le pronostic de la patiente (O) ? (PICO 6)*

Recommandation 6

Chez une femme ayant un primo-diagnostic histologique de cancer du col de l'utérus, il est recommandé d'initier le traitement dans les 3 mois maximum après le diagnostic histologique, quel que soit le stade FIGO au diagnostic et/ou le traitement curatif envisagé.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Un délai prolongé avant l'initiation du traitement après le diagnostic de cancer du col utérin pourrait être associé à un pronostic défavorable. Il convient d'analyser la littérature pour préciser le délai au-delà duquel il existe un préjudice pronostique pour les patientes.

Argumentaire

Une étude rétrospective récente publiée en mai 2022 et portant sur l'analyse du registre national du cancer des Pays-Bas (patientes traitées entre 2010 et 2019) apporte des données sur l'impact du délai d'initiation du traitement (à partir du diagnostic histologique) pour la prise en charge des cancers du col de stade précoce (traités par chirurgie) et de stade localement avancé (traités par radio-chimiothérapie). Après exclusion des patientes pour lesquelles les données étaient manquantes ou les traitements aberrants compte tenu du stade déclaré, 2755 patientes ont été incluses pour la chirurgie et 1898 pour la radio-chimiothérapie. Le délai d'initiation moyen était de 8,5 (±4,2) semaines pour la chirurgie et de 7,7 (±2,9) semaines pour la radio-chimiothérapie. Après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion, le temps d'attente avant la chirurgie n'était pas significativement associé à la survie globale (HR continu 0,97 [IC 95 % : 0,93–1,01]. De même, un délai d'initiation plus long avant la radio-chimiothérapie n'était pas significativement associé à une moins bonne survie globale (HR continu 0,97 [IC 95 % : 0,93–1,00]. Les auteurs de cette étude concluent que le délai d'initiation jusqu'à 12 semaines entre le diagnostic et le traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du col utérin traité par chirurgie ou radio-chimiothérapie à visée curative n'a pas d'impact négatif sur la survie [74].

Dans l'étude de Jhawar et al. publiée en 2017 sur 3051 patientes traitées par chirurgie et radio-chimiothérapie, le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie (moins de 8 semaines) est un facteur pronostique en analyse multivariée. Dans cette étude, 75 % des patientes sont traitées moins de 8 semaines après la chirurgie et ce délai est prédictif d'une prise en charge globale plus courte, variable associée à un meilleur pronostic. On peut néanmoins noter que la question PICO porte sur le délai à partir du diagnostic, cette étude porte sur le délai chirurgie/radiothérapie [75].

Concernant les stades 1A1-1B2 (FIGO 2018) traités par hystérectomie élargie et curages pelviens, une étude rétrospective portant sur 441 patientes a été publiée. Le délai médian entre le diagnostic et la chirurgie était de 43 jours. Aucune signification pronostique du délai n'a été trouvée ($p = 0,677$). Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale entre les patientes opérées moins de 8 semaines (≤) ou plus de 8 semaines (>) après le diagnostic, néanmoins, une analyse multivariée faisant intervenir la variation de délai est en faveur d'une survie globale inférieure pour un délai de plus de 8 semaines (après 5 ans ; HR 3,4 ; IC 95 %, 1,3 à 9,2 ; $p = 0,021$) [76].

D'autres séries rétrospectives n'ont pas identifié d'effet péjoratif du délai de prise en charge entre diagnostic et initiation du traitement ($n = 321$) [77], notamment pour des patientes présentant un cancer du col au stade 1A-2A, avec un délai médian de 48 jours entre le diagnostic et la chirurgie ($n = 117$]) [78]. Plus récemment, une étude rétrospective sur 217 patientes avec un cancer du col au stade IA-IIA, analysées isolément (comparaison avec score de propension) puis dans une méta-analyse avec les patientes de trois autres études, n'a pas montré de différence de pronostic pour un seuil de délai entre le diagnostic et la chirurgie à 8 semaines [79].

Dans l'étude rétrospective d'une équipe de Taïwan sur 12 020 patientes avec un cancer du col utérin (stades I–II et stades III–IV), il est observé un effet péjoratif d'un délai augmenté pour l'initiation du traitement, mais les seuils choisis sont moins de 90 jours, plus de 90 jours et plus de 180 jours, avec une survie globale inférieure pour un délai supérieur à 90 jours pour les cancers du col de stade précoce et de stade avancé [80].

Dans une étude rétrospective récente portant sur le délai entre le diagnostic et la radio-chimiothérapie pour des patientes présentant un cancer du col de stade localement avancé ou précoce mais non éligible à la chirurgie, un délai supérieur à 14 jours est associé à une moins bonne survie globale [81]. Dans une étude similaire sur le délai d'initiation de la radio-chimiothérapie à partir des données de 14 924 patientes (National Cancer Database), un délai d'initiation plus long (seuil de 90 jours) n'était pas associé à une survie globale inférieure [82].

À Taïwan, une étude de cohorte a été menée pour identifier les facteurs associés à un retard de traitement pour les cancers du col utérin. Les facteurs mis en évidence étaient un âge ≥ 75 ans (*odds ratio* [OR] = 2,42), un indice de comorbidité élevé (indice de comorbidité de Charlson 4–6, ou ≥ 7 [OR = 1,60, 2,00]), un stade FIGO IV (OR = 2,60), un diagnostic porté dans un hôpital régional, de district ou autre (OR = 3,00, 4,01, 4,60). Les patientes ayant un retard à l'initiation du traitement (plus de 4 mois) avaient un risque de mortalité 2,31 fois plus élevé que celles traitées précocement ($p < 0,05$) [83].

Synthèse : les données de la littérature sont uniquement rétrospectives et ne permettent pas toujours de reclasser les patientes en fonction du stade au diagnostic. Que ce soit pour l'initiation de la chirurgie pour les stades précoces ou de la radio-chimiothérapie pour les stades localement avancés, un impact péjoratif sur le pronostic est parfois mis en évidence, souvent pour un délai de plus de 90 jours. En dessous du seuil de 8 semaines, il n'est pas mis en évidence d'impact péjoratif sur le pronostic.

4.2.3. Question 7 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (P), la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG (I) par rapport à l'absence de celle-ci (C) modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 7)*

Recommandation 7

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, il est recommandé de ne pas réaliser une TEP-TDM au 18FDG.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Dans le cancer du col de l'utérus, l'intérêt potentiel de la TEP-TDM au 18FDG est double. Il s'agit, d'une part, d'un examen non invasif qui permet un bilan d'extension du cancer du col notamment ganglionnaire, d'autre part, l'imagerie TEP initiale peut présenter une valeur pronostique.

Argumentaire

Dans les études, les performances de la TEP-FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire dans le cadre de néoplasies du col utérin présentent des résultats très hétérogènes. Dans les méta-analyses, les sensibilités varient globalement de 30 à 80 % (Yu et al. [84] : sensibilité [Se] 0,71 [IC 95 % : 0,54–0,83] [entre 0,25 et 1], Woo et al. [54] : Se 0,57 [IC 95 % 0,48–0,65]), mais cela peut être potentiellement expliqué par la grande hétérogénéité des populations étudiées qui incluent souvent des patientes de tous stades de la maladie confondus.

De nombreuses études montrent que la sensibilité est diminuée dans les stades peu avancés de la maladie, notamment lorsque l'analyse porte sur les stades FIGO I-IIA : Se 0,41 (0,33–0,50) dans la méta-analyse de Liu et al. [56]. Dans l'étude de Jung et al. [85], la sensibilité est également meilleure dans les stades FIGO IIA et IIB versus IA et IB (sensibilité 64,5 % versus 41 ; 7 % respectivement). La méta-analyse de Kang et al. [86] montre également de meilleures performances en cas de prévalence élevée de métastases ganglionnaires.

Dans les stades peu avancés, on retrouve également des résultats très hétérogènes avec des sensibilités allant de 0 % (étude de Driscoll et al. [87] s'intéressant à des stades ≤ IB1) à 90 % (étude de Lv et al. [88] concernant les stades ≤ IIB). La méta-analyse de Bansal et al. [89] (stades ≤ IIB) retrouve une sensibilité de 32 à 73 %, Nogami et al. [90] (stades IIB) retrouvent une sensibilité de 33 %. Il est à noter que dans certaines études, notamment celle de Driscoll et al. [87] (Se 0 %) ou de Chou et al. [91] (stades ≤ IIA, sensibilité de 10 % au niveau pelvien), où les sensibilités apparaissent médiocres, les patientes ont été incluses après imagerie conventionnelle négative, ce qui peut expliquer ces résultats.

Compte tenu de ces valeurs de sensibilité non optimales et hétérogènes, la TEP-FDG ne semble pas pouvoir se substituer au curage ganglionnaire en raison du fort risque de faux négatifs. Néanmoins, il est important de préciser que les performances de la TEP sont, dans les études, équivalentes, voire supérieures à celles de l'IRM en ce qui concerne le bilan d'extension ganglionnaire [54,85,88].

D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de la TEP, notamment la méta-analyse de Zhao et al. [92] qui conclut que la positivité de la TEP pré-thérapeutique était associée de façon significative à une plus faible survie sans évènement (*hazard ratio* [HR] 2681 ; IC 95 %, 2059–3490) et à une plus faible survie globale (HR, 2063 ; IC 95 %, 1023–4158).

Certaines de ces études incluent des stades précoces, dès IB dans la méta-analyse de Han et al. [93], dès I dans l'étude d'Azmal et al. [94], ce dernier concluant dans sa méta-analyse sur une valeur pronostique de la TEP en termes de survie et de survie sans événement, corrélée au SUV max de la lésion primitive mais également au niveau des ganglions pelviens et lombo-aortiques (pour la survie : SUV max élevé de la tumeur initiale : HR 2,45 (IC 95 %, 1,74–3,45 ; $p < 0{,}00001$) ; SUV max élevé de ganglions pelviens HR 2,66 (IC 95 %, 1,60–4,43 ; $p = 0{,}0002$) et SUV max élevé de ganglions para-aortiques HR of 4,41 (IC 95 %, 2,32–8,38 ; $p < 0{,}00001$).

Kim et al. [95], s'intéressant exclusivement à des stades précoces IA-IIB, semblent confirmer cela, montrant que le volume tumoral métabolique était un facteur prédictif indépendant de la récidive.

Néanmoins, les données sont insuffisantes et notamment il n'existe pas de « cut off » utilisable dans la pratique clinique actuelle. De plus, la positivité de la TEP est également corrélée à la taille tumorale et au stade FIGO, lui-même étant un facteur pronostique.

Par ailleurs, il est important de préciser qu'il existe des limites techniques à la détection de lésions par la TEP-FDG. Pour exemple les nouvelles caméras numériques sont beaucoup plus performantes en termes de sensibilité et de résolution spatiale, et permettent la caractérisation de lésions millimétriques de l'ordre de 5 mm, mais elles ne représentent actuellement qu'une faible part du parc national et international (évaluée à moins de 20 %) et ce depuis quelques années seulement. Les études publiées à ce jour, quant à elles, concernent les caméras plus anciennes, qui sont beaucoup moins sensibles, permettant la caractérisation de lésions plutôt d'ordre centimétrique. Certaines méta-analyses incluent même des études évaluant la TEP-FDG non couplée au scanner, ce qui n'existe plus aujourd'hui.

Compte tenu de cela, on comprend donc qu'il existe une limite de taille de lésion pour que celle-ci puisse être détectable en TEP-FDG. D'autre part, on peut aisément imaginer que les performances et notamment la sensibilité de la TEP-FDG seront meilleures dans les études futures réalisées sur les nouvelles caméras plus performantes.

Synthèse : les stades IA1/IA2 du cancer du col de l'utérus correspondent à une taille tumorale inférieure à 5 mm qui est donc inférieure à la limite de la résolution spatiale des caméras TEP-TDM dans les études actuelles, et à la limite pour les nouvelles caméras.

Le risque de métastases ganglionnaires de cancers du col de stade IA1 et IA2 est faible.

Bien que certaines études sur la TEP dans le bilan d'extension du cancer du col de l'utérus incluent des stades peu avancés de la maladie, aucune ne s'intéresse exclusivement aux stades IA1 et IA2. Néanmoins, les données montrent des sensibilités non optimales, plus faibles dans les stades peu avancés de la maladie.

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG par rapport à l'absence de celle-ci ne modifie pas la prise en charge.

4.2.4. Question 8 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 (P), la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG (I) dans le cadre du bilan initial par rapport à l'absence de celle-ci (C) modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 8)*

Recommandation 8

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG dans le cadre du bilan initial.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Dans le cancer du col de l'utérus, l'intérêt potentiel de la TEP-TDM au 18FDG est double. Il s'agit, d'une part, d'un examen non invasif qui permet un bilan d'extension du cancer du col notamment ganglionnaire, d'autre part, l'imagerie TEP initiale peut présenter une valeur pronostique.

Argumentaire

Dans les études, les performances de la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire dans le cadre de néoplasies du col utérin présentent des résultats très hétérogènes. Dans les méta-analyses, les sensibilités varient globalement de 30 à 80 % (Yu et al. [84] : Sensibilité [Se] 0,71 [IC 95 % : 0,54–0,83] [entre 0,25 et 1], Woo et al. [54] : Se 0,57 [IC 95 % 0,48–0,65]), mais cela peut être potentiellement expliqué par la grande hétérogénéité des populations étudiées qui incluent souvent des patientes de tous stades de la maladie confondus.

De nombreuses études montrent que la sensibilité est diminuée dans les stades peu avancés de la maladie, notamment lorsque l'analyse porte sur les stades FIGO I–IIA : Se 0,41 (0,33–0,50) dans la méta-analyse de Liu et al. [56]. Dans l'étude de Jung et al. [85], la sensibilité est également meilleure dans les stades FIGO IIA et IIB versus IA et IB (sensibilité 64,5 % versus 41,7 %, respectivement). La méta-analyse de Kang et al. [86] montre également de meilleures performances en cas de prévalence élevée de métastases ganglionnaires.

Dans les stades peu avancés, on retrouve également des résultats très hétérogènes avec des sensibilités allant de 0 % (étude de Driscoll et al. [87] s'intéressant à des stades ≤ IB1) à 90 % (étude de Lv et al. [88] concernant les stades ≤ IIB). La méta-analyse de Bansal et al. [89] (stades ≤ IIB) retrouve une sensibilité de 32 à 73 %, Nogami et al. [90] (stades IIB) une sensibilité de 33 %. Il est à noter que dans certaines études, notamment celle de Driscoll et al. [87] (Se 0 %) ou de Chou et al. [91] (stades ≤ IIA, sensibilité de 10 % au niveau pelvien), où les sensibilités apparaissent médiocres, les patientes ont été incluses après imagerie conventionnelle négative, ce qui peut expliquer ces résultats.

Compte tenu de ces valeurs de sensibilité non optimales et hétérogènes, la TEP-FDG ne semble pas pouvoir se substituer au curage ganglionnaire en raison du fort risque de faux négatifs. En revanche, en cas de positivité de la TEP au niveau ganglionnaire, le curage peut être évité. Il est également important de préciser que les performances de la TEP sont, dans les études, équivalentes, voire supérieures à celles de l'IRM en ce qui concerne le bilan d'extension ganglionnaire [54,85,88].

D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de la TEP, notamment la méta-analyse de Zhao et al. [92] qui conclut que la positivité de la TEP pré-thérapeutique était associée de façon significative à une plus faible survie sans évènement (*hazard ratio* (HR) 2681 ; IC 95 % 2059–3490) et à une plus faible survie globale (HR : 2063 ; IC 95 %, 1023–4158).

Certaines de ces études incluent des stades précoces, IB dans la méta-analyse de Han et al. [93], I dans l'étude d'Azmal et al. [94], ce dernier concluant dans sa méta-analyse sur une valeur pronostique de la TEP en termes de survie et de survie sans événement, corrélée au SUV max de la lésion primitive mais également au niveau des ganglions pelviens et lombo-aortiques (pour la survie : SUV max élevé de la tumeur initiale : HR 2,45 (IC 95 %, 1,74–3,45 ; $p < 0{,}00001$) ; SUV max élevé de ganglions pelviens HR 2,66 (IC 95 %, 1,60–4,43 ; $p = 0{,}0002$) et SUV max élevé de ganglions para-aortiques HR of 4,41 (IC 95 %, 2,32–8,38 ; $p < 0{,}00001$).

Kim et al. [95], s'intéressant exclusivement à des stades précoces IA-IIB, semblent confirmer cela, montrant que le volume tumoral métabolique était un facteur prédictif indépendant de la récidive. Néanmoins, les données sont insuffisantes et notamment il n'existe pas de « cut off » utilisable dans la pratique clinique actuelle. De plus, la positivité de la TEP est également corrélée à la taille tumorale et au stade FIGO, lui-même étant un facteur pronostique.

Par ailleurs, il est important de préciser qu'il existe des limites techniques à la détection de lésions par la TEP-FDG. Pour exemple les nouvelles caméras numériques sont beaucoup plus performantes en termes de sensibilité et de résolution spatiale, et permettent la caractérisation de lésions millimétriques de l'ordre de 5 mm, mais elles ne représentent actuellement qu'une faible part du parc national et international (évaluée à moins de 20 %) et ce depuis quelques années seulement. Les études publiées à ce jour, quant à elles, concernent les caméras plus anciennes, qui sont beaucoup moins sensibles, permettant la caractérisation de lésions plutôt d'ordre centimétrique. Certaines méta-analyses incluent même des études évaluant la TEP-FDG non couplée au scanner, ce qui n'existe plus aujourd'hui.

Compte tenu de cela, on comprend donc qu'il existe une limite de taille de lésion pour que celle-ci puisse être détectable en TEP-FDG. D'autre part, on peut aisément imaginer que les performances et notamment la sensibilité de la TEP-FDG seront meilleures dans les études futures réalisées sur les nouvelles caméras plus performantes.

Synthèse : les stades IB1 correspondent à des tailles tumorales inférieures à 2 cm, et sont donc analysables techniquement par la TEP-TDM au 18FDG. Bien que certaines études sur la TEP dans le bilan d'extension des cancers du col de l'utérus incluent des stades peu avancés de la maladie, aucune ne s'intéresse exclusivement au stade IB1. Les données montrent des sensibilités non optimales, plus faibles dans les stades peu avancés de la maladie. On peut imaginer que les sensibilités seront meilleures dans les études à venir compte tenu de l'amélioration des performances des nouvelles caméras TEP.

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1, la TEP-TDM au 18FDG ne peut pas se substituer à la stadification chirurgicale ganglionnaire. En revanche, si celle-ci est positive au niveau ganglionnaire, la stadification ganglionnaire chirurgicale peut être évitée. Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1, la réalisation d'une TEP-TDM 18FDG par rapport à l'absence de celle-ci peut modifier la prise en charge thérapeutique.

4.2.5. Question 9 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2-IIB (P), la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG (I) dans le cadre du bilan initial par rapport à l'absence de celle-ci (C) modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 9)*

Recommandation 9

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 à IIB, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG dans le cadre du bilan initial.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Dans le cancer du col de l'utérus, l'intérêt potentiel de la TEP-TDM au 18FDG est double. Il s'agit, d'une part, d'un examen non invasif qui permet un bilan d'extension du cancer du col notamment ganglionnaire, d'autre part, l'imagerie TEP initiale peut présenter une valeur pronostique.

Argumentaire

Dans les études, les performances de la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire dans le cadre de néoplasies du col utérin présentent des résultats très hétérogènes. Dans les méta-analyses, les sensibilités varient globalement de 30 à 80 % (Yu et al. [84] : sensibilité [Se] 0,71 [IC 95 % : 0,54–0,83] [entre 0,25 et 1], Woo et al. [54] : Se 0,57 [IC 95 % 0,48–0,65]), mais cela peut être potentiellement expliqué par la grande hétérogénéité des populations étudiées qui incluent souvent des patientes de tous stades de la maladie confondus.

De nombreuses études montrent que la sensibilité est augmentée dans les stades plus évolués de la maladie, notamment lorsque l'analyse porte sur les stades FIGO IIB–IVA : Se 0,83 (0,62–0,94) dans la méta-analyse de Liu et al. [56]. Dans l'étude de Jung et al. [85], la

sensibilité est également meilleure dans les stades FIGO IIA et IIB versus IA et IB (sensibilité 64,5 % versus 41,7 % respectivement). La méta-analyse de Kang et al. [86] montre également de meilleures performances en cas de prévalence élevée de métastases ganglionnaires.

Dans les stades peu avancés, on retrouve également des résultats très hétérogènes avec des sensibilités allant de 0 % (étude de Driscoll et al. [87] s'intéressant à des stades ≤ IB1) à 90 % (étude de Lv et al. [88] concernant les stades ≤ IIB). La méta-analyse de Bansal et al. [89] (stades ≤ IIB) retrouve une sensibilité de 32 à 73 %, Nogami et al. [90] (stades IIB) une sensibilité de 33 %. Il est à noter que dans certaines études, notamment celle de Driscoll et al. [87] (Se 0 %) ou de Chou et al. [91] (stades ≤ IIA, sensibilité de 10 % au niveau pelvien), où les sensibilités apparaissent médiocres, les patientes ont été incluses après imagerie conventionnelle négative, ce qui peut expliquer ces résultats.

Dans des études évaluant les performances de la TEP sur des stades supérieurs à IB2 les sensibilités, bien que meilleures, restent non optimales. Précisons que là encore, dans les études mettant en évidence des sensibilités médiocres (Leblanc et al. [96] : sensibilité de 33 %, Ramirez et al. [97] : sensibilité de 36 %), les patientes étaient incluses lorsque l'IRM et le TDM étaient négatifs au préalable.

Les performances de la TEP sont, dans les études, équivalentes, voire supérieures à celles de l'IRM en ce qui concerne le bilan d'extension ganglionnaire [54,85,88].

Les sensibilités restant non optimales, la TEP-FDG ne semble pas pouvoir se substituer au curage ganglionnaire en raison du risque de faux négatif. En revanche, en cas de positivité de la TEP-FDG au niveau ganglionnaire, le curage peut être évité.

Cependant, il existe une perspective intéressante, étudiée par Carre et al. [98] dans une étude rétrospective, qui s'intéresse à la survie de patientes avec néoplasie du col de l'utérus de stades supérieurs ou égaux à IB2 et montre qu'il n'y a pas de différence de survie lorsque la stadification ganglionnaire lombo-aortique se fait par TEP seule versus TEP et curage. Ce résultat à lui seul est évidemment insuffisant et mérite d'être confronté à d'autres études car cela pourrait grandement influencer la prise en charge thérapeutique. Dans ce sens, une étude très intéressante est en cours, il s'agit d'une étude de phase III, prospective, multicentrique basée sur 600 patientes avec cancer du col de l'utérus stade FIGO IB2 à IVA, avec ganglions pelviens positifs et para-aortiques négatifs à la TEP, où Frumovitz et al. [99] comparent en termes de survie, la stadification ganglionnaire chirurgicale para-aortique, suivie de radiothérapie adaptée avec chimiothérapie, versus la stadification par imagerie TEP suivie donc de radiothérapie pelvienne seule avec chimiothérapie.

Cela est également en accord avec les études sur la valeur pronostique de la TEP, suggérant la corrélation du SUV max de la lésion primitive mais également des ganglions métastatiques avec la survie. Azmal et al. [94] reportent que pour un SUV max élevé de la tumeur initiale : *hazard ratio* (HR) 2,45 (IC 95 %, 1,74–3,45 ; $p < 0{,}00001$) ; SUV max élevé de ganglions pelviens HR 2,66 (IC 95 %, 1,60–4,43 ; $p = 0{,}0002$) et SUV max élevé de ganglions para-aortiques HR 4,41 (IC 95 %, 2,32–8,38 ; $p < 0{,}00001$).

Un autre point de vue suggère que l'atteinte de ganglions pelviens en TEP serait prédictive de l'atteinte de ganglions lombo-aortiques et pourrait guider ou non vers un curage. En effet, Martinez et al. [100] concluent que le risque de métastase ganglionnaire lombo-aortique en cas de négativité de la TEP-FDG au niveau ganglionnaire pelvien est bas, et ne nécessite pas de curage, en revanche, en cas de ganglions positifs au niveau pelvien, le curage ganglionnaire lombo-aortique est nécessaire et modifie la prise en charge thérapeutique dans plus de 25 % des cas. Là encore ces seuls résultats ne permettent pas de poser à ce jour des recommandations pour la pratique clinique.

D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de la TEP, notamment la méta-analyse de Zhao et al. [92] qui conclut que la positivité de la TEP pré-thérapeutique était associée de façon significative à une plus faible survie sans évènement (*hazard ratio* : 2681 ; IC 95 % 2059–3490) et à une plus faible survie globale (HR, 2063 ; IC 95 %, 1023–4158).

Certaines de ces études incluent des stades précoces, dès IB dans la méta-analyse de Han et al. [93], dès I dans l'étude d'Azmal et al. déjà sus-citée [99], ces derniers concluant dans leur méta-analyse sur une valeur pronostique de la TEP en termes de survie et de survie sans événement, corrélée au SUV max de la lésion primitive mais également au niveau des ganglions pelviens et lombo-aortiques.

Kim et al. [95], s'intéressant exclusivement à des stades précoces IA-IIB semblent confirmer cela, montrant que le volume tumoral métabolique était un facteur prédictif indépendant de la récidive.

Néanmoins, les données sont insuffisantes et notamment il n'existe pas de « cut off » utilisable dans la pratique clinique actuelle. De plus, la positivité de la TEP est également corrélée à la taille tumorale et au stade FIGO, lui-même étant un facteur pronostique.

Par ailleurs, il est important de préciser qu'il existe des limites techniques à la détection de lésions par la TEP-FDG. Pour exemple les nouvelles caméras numériques sont beaucoup plus performantes en termes de sensibilité et de résolution spatiale, et permettent la caractérisation de lésions millimétriques de l'ordre de 5 mm, mais elles ne représentent actuellement qu'une faible part du parc national et international (évaluée à moins de 20 %) et ce depuis quelques années seulement. Les études publiées à ce jour, quant à elles, concernent les caméras plus anciennes, qui sont beaucoup moins sensibles, permettant la caractérisation de lésions plutôt d'ordre centimétrique. Certaines méta-analyses incluent même des études évaluant la TEP-FDG non couplée au scanner, ce qui n'existe plus aujourd'hui.

Compte tenu de cela, on comprend donc qu'il existe une limite de taille de lésion pour que celle-ci puisse être détectable en TEP-FDG. D'autre part, on peut aisément imaginer que les performances et notamment la sensibilité de la TEP-FDG seront meilleures dans les études futures réalisées sur les nouvelles caméras plus performantes.

Synthèse : aucune étude ne s'intéresse à la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension de cancer du col de l'utérus exclusivement de stade IB2-IIB. Les données montrent néanmoins des sensibilités non optimales, mais plus élevées dans les stades avancés de la maladie. On peut imaginer que les sensibilités seront meilleures dans les études à venir compte tenu de l'amélioration des performances des nouvelles caméras TEP.

La TEP-TDM au 18FDG, si elle est négative ne peut pas remplacer la stadification ganglionnaire chirurgicale. En revanche, en cas de positivité, celui-ci peut être évité. La TEP-TDM au 18FDG permet également un bilan d'extension corps entier. Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 IIB, la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG par rapport à l'absence de celle-ci modifie la prise en charge thérapeutique.

4.2.6. Question 10 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIA-IVA (P), la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG (I) dans le cadre du bilan initial par rapport à l'absence de celle-ci (C) modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 10)*

Recommandation 10

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIA à IVA, il est recommandé de réaliser une TEP-TDM au 18FDG dans le cadre du bilan initial.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Dans le cancer du col de l'utérus, l'intérêt potentiel de la TEP-TDM au 18FDG est double. Il s'agit, d'une part, d'un examen non invasif qui

permet un bilan d'extension du cancer du col notamment ganglionnaire, d'autre part, l'imagerie TEP initiale peut présenter une valeur pronostique.

Argumentaire

Dans les études, les performances de la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire dans le cadre de néoplasies du col utérin présentent des résultats très hétérogènes. Dans les méta-analyses, les sensibilités varient globalement de 30 à 80 % (Yu et al. [84] : sensibilité [Se] 0,71 [IC 95 % : 0,54–0,83] [entre 0,25 et 1], Woo et al. [54] : Se 0,57 [IC 95 % 0,48–0,65]), mais cela peut être potentiellement expliqué par la grande hétérogénéité des populations étudiées qui incluent souvent des patientes de tous stades de la maladie confondus.

De nombreuses études montrent que la sensibilité est augmentée dans les stades plus évolués de la maladie, notamment lorsque l'analyse porte sur les stades FIGO IIB–IVA : Se 0,83 (0,62–0,94) dans la méta-analyse de Liu et al. [56]. Dans l'étude de Jung et al. [85], la sensibilité est également meilleure dans les stades FIGO IIA et IIB versus IA et IB (sensibilité 64,5 % versus 41,7 % respectivement). La méta-analyse de Kang et al. [86] montre également de meilleures performances en cas de prévalence élevée de métastases ganglionnaires.

Dans les stades peu avancés, on retrouve également des résultats très hétérogènes avec des sensibilités allant de 0 % (étude de Driscoll et al. [87] s'intéressant à des stades ≤ IB1) à 90 % (étude de Lv et al. [88] concernant les stades ≤ IIB). Il est à noter que dans certaines études, notamment celle de Driscoll et al. [87] (Se 0 %) où les sensibilités apparaissent médiocres, les patientes ont été incluses après imagerie conventionnelle négative, ce qui peut expliquer ces résultats.

Dans des études évaluant les performances de la TEP sur des stades supérieurs à IB2 les sensibilités, bien que meilleures, restent non optimales. Précisons que là encore, dans les études mettant en évidence des sensibilités médiocres (Leblanc et al. [96] : sensibilité de 33 %, Ramirez et al. [97] : sensibilité de 36 %), les patientes étaient incluses lorsque l'IRM et le TDM étaient négatifs au préalable.

Les performances de la TEP sont, dans les études, équivalentes, voire supérieures à celles de l'IRM en ce qui concerne le bilan d'extension ganglionnaire [54,85,88].

Les sensibilités restant non optimales, la TEP-FDG ne semble pas pouvoir se substituer au curage ganglionnaire compte tenu du risque de faux négatif. En revanche, en cas de positivité de la TEP-FDG au niveau ganglionnaire, le curage peut être évité.

Cependant, il existe une perspective intéressante, étudiée par Carre et al. [98] dans une étude rétrospective, qui s'intéresse à la survie de patientes avec néoplasie du col de l'utérus de stades supérieurs ou égaux à IB2 et montre qu'il n'y a pas de différence de survie lorsque la stadification ganglionnaire lombo-aortique se fait par TEP seule versus TEP et curage. Ce résultat à lui seul est évidemment insuffisant et mérite d'être confronté à d'autres études car cela pourrait grandement influencer la prise en charge thérapeutique. Dans ce sens, une étude très intéressante est en cours, il s'agit d'une étude de phase III, prospective, multicentrique basée sur 600 patientes avec cancer du col de l'utérus stade FIGO IB2 à IVA, avec ganglions pelviens positifs et para-aortiques négatifs à la TEP, où Frumovitz et al. [99] comparent en termes de survie, la stadification ganglionnaire chirurgicale para-aortique, suivie de radiothérapie adaptée avec chimiothérapie, versus la stadification par imagerie TEP suivie de radiothérapie pelvienne seule avec chimiothérapie.

Cela est également en accord avec les études sur la valeur pronostique de la TEP, suggérant la corrélation du SUV max de la lésion primitive mais également des ganglions métastatiques avec la survie. Azmal et al. [94] reportent que pour un SUV max élevé de la tumeur initiale : *hazard ratio* (HR) 2,45 (IC 95 %, 1,74–3,45 ; $p < 0{,}00001$) ; SUV max élevé de ganglions pelviens HR 2,66 (IC 95 %, 1,60–4,43 ; $p = 0{,}0002$) et SUV max élevé de ganglions para-aortiques HR of 4,41 (IC 95 %, 2,32–8,38 ; $p < 0{,}00001$).

Un autre point de vue suggère que l'atteinte de ganglions pelviens en TEP serait prédictive de l'atteinte de ganglions lombo-aortiques et pourrait guider ou non vers un curage. En effet, Martinez et al. [100] concluent que le risque de métastase ganglionnaire lombo-aortique en cas de négativité de la TEP-FDG au niveau ganglionnaire pelvien est bas, et ne nécessite pas de curage, en revanche, en cas de ganglions positifs au niveau pelvien, le curage ganglionnaire lombo-aortique est nécessaire et modifie la prise en charge thérapeutique dans plus de 25 % des cas. Là encore ces seuls résultats ne permettent pas de poser de recommandations pour la pratique clinique.

D'autres études se sont intéressées à la valeur pronostique de la TEP, notamment la méta-analyse de Zhao et al. [92] qui conclut que la positivité de la TEP pré-thérapeutique était associée de façon significative à une plus faible survie sans évènement (*hazard ratio* : 2681 ; IC 95 % 2059–3490) et à une plus faible survie globale (HR, 2063 ; IC 95 %, 1023–4158).

Certaines de ces études incluent des stades précoces, dès IB dans la méta-analyse de Han et al. [93], dès I dans l'étude d'Azmal et al. déjà sus-citée [94], ces derniers concluant dans leur méta-analyse sur une valeur pronostique de la TEP en termes de survie et de survie sans évènement, corrélée au SUV max de la lésion primitive mais également au niveau des ganglions pelviens et lombo-aortiques.

Kim et al. [95], s'intéressant exclusivement à des stades précoces IA-IIB, semblent confirmer cela, montrant que le volume tumoral métabolique était un facteur prédictif indépendant de la récidive.

Néanmoins, les données sont insuffisantes et notamment il n'existe pas de « cut off » utilisable dans la pratique clinique actuelle. De plus, la positivité de la TEP est également corrélée à la taille tumorale et au stade FIGO, lui-même étant un facteur pronostique.

Par ailleurs, il est important de préciser qu'il existe des limites techniques à la détection de lésions par la TEP-FDG. Pour exemple les nouvelles caméras numériques sont beaucoup plus performantes en termes de sensibilité et de résolution spatiale, et permettent la caractérisation de lésions millimétriques de l'ordre de 5 mm, mais elles ne représentent actuellement qu'une faible part du parc national et international (évaluée à moins de 20 %) et ce depuis quelques années seulement. Les études publiées à ce jour, quant à elles, concernent les caméras plus anciennes, qui sont beaucoup moins sensibles, permettant la caractérisation de lésions plutôt d'ordre centimétrique. Certaines méta-analyses incluent même des études évaluant la TEP-FDG non couplée au scanner, ce qui n'existe plus aujourd'hui.

Compte tenu de cela, on comprend donc qu'il existe une limite de taille de lésion pour que celle-ci puisse être détectable en TEP-FDG. D'autre part, on peut aisément imaginer que les performances et notamment la sensibilité de la TEP-FDG seront meilleures dans les études futures réalisées sur les nouvelles caméras plus performantes.

Synthèse : aucune étude ne s'intéresse à la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension de cancer du col de l'utérus exclusivement de stade IIIA-IVA. Les données montrent néanmoins des sensibilités non optimales, plus élevées dans les stades avancés de la maladie. On peut imaginer que les sensibilités seront meilleures dans les études à venir compte tenu de l'amélioration des performances des nouvelles caméras TEP.

La TEP-FDG, si elle est négative ne peut pas remplacer la stadification ganglionnaire chirurgicale. En revanche, en cas de positivité, celui-ci peut être évité. La TEP-TDM au 18FDG permet également un bilan d'extension corps entier. Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIA et IVA, la réalisation d'une TEP-TDM au 18FDG par rapport à l'absence de celle-ci modifie la prise en charge thérapeutique.

4.3. Conisation de stadification

4.3.1. Question 11 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB2 (P), la réalisation d'une conisation initiale (I) par rapport à l'absence de conisation (biopsie seule) (C) modifie-t-elle l'évaluation du stade FIGO (O) ? (PICO 11)*

Recommandation 11

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB1, il est recommandé de réaliser une conisation diagnostique pour mieux définir le stade FIGO et le statut des emboles.

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'une conisation diagnostique pour mieux définir le stade FIGO et le statut des emboles.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

L'évaluation du stade FIGO est actuellement réalisée par une IRM lombo-pelvienne (avec balisage vaginal) pré-thérapeutique permettant de mesurer la taille tumorale et la profondeur d'infiltration, l'atteinte vaginale et paramétriale, et l'envahissement ganglionnaire. La conisation permet pour les stades précoces, de mesurer la taille et la profondeur d'infiltration, d'évaluer la présence d'emboles. La conisation apporte-t-elle d'autres informations en plus de l'IRM ? Existe-t-il une bonne concordance imagerie/résultats histologiques de la conisation ? La présence de marges atteintes sur une pièce de conisation change-t-elle la prise en charge ?

Argumentaire

Acceptabilité et faisabilité

La conisation est un acte chirurgical de routine, souvent à but diagnostique dans les stades très précoces. Cet acte peut être réalisé soit au bloc opératoire sous anesthésie générale ou rachianesthésie en ambulatoire, soit sous anesthésie locale parfois en consultation. La morbidité de cet acte est faible.

Résultats de la littérature

Dans la littérature, nous rapportons deux articles évoquant les discordances entre l'imagerie et les résultats histologiques de la conisation. Uzan et al. rapportent en 2013 les données de 34 patientes avec un cancer du col au stade supposé IB1 (FIGO 2018) à l'imagerie [101] ; parmi ces 34 cas, il est retrouvé 5 discordances entre l'imagerie préopératoire (IRM) et le résultat histologique de la conisation, avec 4 patientes reclassées en stade IB2 au lieu de IB1 (et donc impliquant un changement de stratégie thérapeutique). De même, Vetter et al. rapportent 630 cas de cancer du col IB1-IB2 [102] ; sur les 630 cas, il note 77 « upstaging » définis comme une discordance histologie/imagerie, avec des cas évalués IB1-IB2 à l'imagerie, et finalement classés IB3 à l'histologie de la conisation. Cependant, il s'agit d'un faible effectif pour la 1re étude, et concernant la 2e étude, l'évaluation par imagerie avait été faite principalement par TDM ou PET-TDM (seulement 4 IRM réalisées sur les 77 « upstaging ») qui ne sont pas des examens sensibles et spécifiques pour la sphère pelvienne.

Bai et al. ont évalué la sensibilité et la spécificité ainsi que la valeur pronostique positive (VPP) et la valeur pronostique négative (VPN) de la conisation pour prédire : la maladie résiduelle sur pièce d'hystérectomie (Se 96,9 %, Sp 97,9 %), la présence d'emboles (si marges négatives, Se et Sp 100 % ; si marges atteintes Se 70,5 % et Sp 100 %), la largeur de la tumeur (si marges négatives Se 87,5 % et Sp 100 %, si marges atteintes Se 50 % et Sp 100 %), et la profondeur d'infiltration (si marges négatives Se 90,5 % et Sp 100 %, si marges atteintes Se 66,1 % et Sp 100 %) [103].

Sur une série rétrospective de 106 patientes, Bidus et al. montrent que la conisation a une meilleure valeur prédictive négative que la biopsie (0,83 versus 0,45) sur l'évaluation des emboles [104].

Wong et al., dans une étude rétrospective de 108 patientes (IA2-IB), rapportent comme facteurs de risque indépendants de maladie résiduelle sur pièce d'hystérectomie après conisation, le degré d'infiltration en profondeur et l'atteinte combinée des marges exo et endocervicales [105].

Cependant, les éléments apportés par ces deux dernières études ne permettent pas véritablement d'évaluer l'apport de la conisation sur la classification FIGO en plus de l'IRM préthérapeutique.

Synthèse : la conisation réalisée pour les stades précoces IA2-IB2 peut parfois trancher sur le stade FIGO en cas de discordance clinique/imagerie. Ces situations sont rares et donc peu représentées dans la littérature. Par ailleurs, la conisation pourrait apporter une meilleure VPN de la présence d'emboles même s'il existe peu de données dans la littérature. Une conisation à but de « stadification » peut apporter des informations nécessaires à la prise en charge.

4.3.2. Question 12 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB2 (P), la réalisation d'une conisation initiale (I) par rapport à l'absence de conisation (biopsie seule) (C) modifie-t-elle la survie sans récidive (O) ? (PICO 12)*

Recommandation 12

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 à IB1, il est recommandé de réaliser une conisation diagnostique initiale pour améliorer la survie sans récidive.

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'une conisation diagnostique pour améliorer la survie sans récidive.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Plusieurs hypothèses sur les potentiels risques de contamination tumorale lors de la chirurgie de cancer du col ont été soulevées ces dernières années, principalement suite à la publication des résultats de l'essai LACC (*Laparoscopic Approach to Cervical Cancer*). Cet essai multicentrique randomisé a montré un impact négatif de la voie d'abord laparoscopique comparée à la voie ouverte, sur la survie sans récidive et sur la survie globale.

La manipulation mécanique de la tumeur au cours de l'intervention chirurgicale et le contact de la tumeur avec la cavité péritonéale ont été discutés comme causes potentielles de ces résultats.

De même, la réalisation d'une conisation préopératoire comme effet protecteur a été suggérée.

Argumentaire

Acceptabilité et faisabilité

La conisation est un acte chirurgical de routine, souvent à but diagnostique dans les stades très précoces. Cet acte peut être réalisé soit au bloc opératoire sous anesthésie générale ou rachianesthésie en ambulatoire, soit sous anesthésie locale parfois en consultation. La morbidité de cet acte est faible [106].

Résultats de la littérature

Dans la littérature, 12 articles tentent d'apporter une réponse à la question. Il s'agit d'études rétrospectives mono- ou multicentriques, comparatives (cohortes appariées pour 4 d'entre eux). Les effectifs sont relativement élevés, entre 70 et 1116 patientes.

Casarin et al. en 2020, puis en 2021, rapportent deux études rétrospectives multicentriques [107,108] ; une de 428 patientes, et la 2e, une étude cas-contrôle (2 groupes de 93 patientes). La 1re étude montre un impact positif significatif de la conisation préopératoire sur la survie sans récidive que ce soit pour les stades très précoces IA1-IA2 ($p = 0,03$) ou les stades IB1-IB2 ($p = 0,04$), ou pour ces 4 stades confondus (HR = 0,29 IC95 = 0,13–0,91 $p = 0,03$). Il n'a pas été rapporté d'effet sur la survie globale. La 2e étude montre un taux de récidive significativement plus élevé dans le groupe sans conisation préopératoire (16,1 % versus 1,1 %, $p < 0,001$), soit un impact significatif de la conisation préopératoire sur la DFS (HR = 0,12 IC95 = 0,04–0,33). En analyse de sous-groupe, cette relation est retrouvée uniquement dans le sous-groupe IB1, probablement par manque de puissance lié à l'effectif des IB2.

Cette différence est encore plus prononcée dans l'étude de Gennari et al., avec un taux de récidive de 5,2 % dans le groupe conisation versus 21,0 % dans le groupe contrôle ($p = 0,007$), soit une survie sans récidive de 94,80 % versus 79,0 % (en analyse multivariée HR = 0,27, IC95 = 0,08–0,93 $p = 0,037$) [109].

Deux autres études rétrospectives (Bizzari et al., Li et al.) portant respectivement sur 366 et 227 patientes appariées avec score de propension, montrent une DFS à 5 ans significativement plus élevée dans le groupe conisation [110,111]. Dans l'étude de Li et al., la DFS est de 98,4 % vs 91,8 % (HR = 0,04 en analyse multivariée IC95 = 0,01–0,51, $p = 0,01$). Dans celle de Bizzari et al., la DFS est de 89,8 % vs 80,0 % ($p = 0,01$) ; les auteurs présentent la conisation comme un facteur protecteur indépendant sur la DFS.

Dans l'étude rétrospective de Benoit et al. (effectif de 91 patientes et suivi plus court de 33 mois), il est montré une tendance mais non significative, de l'impact de la conisation sur la DFS [112]. De même dans l'étude de Bogani et al., portant également sur un petit effectif (35 paires de patientes, $p = 0,55$).

Plusieurs études rétrospectives ($n = 815$, 578, 374 et 262 patientes), montrent également le rôle protecteur de la conisation préopératoire et font aussi intervenir la voie d'abord chirurgicale en référence à l'essai LACC [113–116].

Dans SUCCOR, étude multicentrique rétrospective de 374 patientes (2 groupes appariés) publiée en 2022, Chacon et al. rapportent une baisse du risque de récidive de 65 % (4,9 % de récidives versus 14 %, $p = 0,003$) et DFS à 95,10 % versus 86 % (HR = 0,35 IC95 = 0,16–0,75 $p = 0,005$) [117]. Ils montrent également que la différence de survie sans récidive retrouvée entre la voie mini-invasive et la voie ouverte n'est plus significative lorsqu'une conisation préopératoire est réalisée.

Manzour et al. reprennent l'effectif de 1116 patientes de SUCCOR, et rapportent la conisation comme facteur protecteur très significatif du taux de récidive (OR = 0,31, IC95 = 0,17–0,60, $p < 0,001$) [118].

La DFS à 3 ans passe de 98,2 % dans le groupe conisation à 85,5 % dans le groupe contrôle ($p = 0,001$) dans l'essai de Klapdor (en multivarié, OR 5,90, IC 95 % 1,11–31,29) $p = 0,037$). Cette différence entre les deux groupes n'est pas significative au sein du groupe « chirurgie mini-invasive » ni dans celui « chirurgie ouverte » (seulement une tendance, $p = 0,06$ et $p = 0,11$).

Dans l'étude rétrospective de Uppal et al. ($n = 815$ patientes) le risque de récidive (tous types de voie chirurgicale confondus) est significativement plus faible dans le groupe conisation, 4,9 % versus 16,2 %, HR à 0,39 ($p < 0,001$). Par ailleurs, en considérant uniquement les patientes ayant eu une conisation préopératoire, Uppal et al. ne retrouvent pas de différence significative sur la DFS entre la voie mini-invasive et la voie ouverte (2,9 % dans le groupe MIS versus 1,4 % dans le groupe chirurgie ouverte, $p = 0,4$) alors que cette différence était retrouvée dans la population globale (2,9 % dans le groupe MIS versus 0,4 % dans le groupe chirurgie ouverte, HR 2,83, $p = 0,03$) [115].

De même dans l'étude de Kim et al. ($n = 578$), la survie sans récidive passe de 94,2 % dans le groupe conisation à 86,3 % ($p = 0,012$) dans le groupe contrôle (en multivarié, HR = 0,433 IC95 0,215–0,874 ; $p = 0,019$). Ils rapportent également l'effet bénéfique de la conisation préopératoire dans le groupe chirurgie mini-invasive (95,70 % de DFS à 3 ans dans le groupe conisation, versus 82,90 % dans le groupe contrôle, HR = 0,318, $p = 0,009$), mais l'absence d'effet significatif dans le groupe chirurgie ouverte (91,10 % versus 93,40 % de DFS à 3 ans, groupe conisation et groupe contrôle respectivement, $p = 0,984$) [114].

À noter, la plupart de ces études n'évaluent pas la notion de marges atteintes lors de la conisation préopératoire. Seule l'étude SUCCOR de Chacon et al. rapporte des berges atteintes dans 77,5 % des cas (145 conisations sur 187) et 13,9 % de berges négatives (26 conisations sur 187), avec 80,7 % de tumeur résiduelle lors de l'analyse définitive de la pièce d'hystérectomie (151 hystérectomies avec maladie résiduelle sur 187) [117]. En revanche, il n'y a pas de différence significative sur la survie sans récidive entre les patientes qui ont eu une conisation avec berges atteintes versus berges négatives (respectivement 92,3 % versus 95,1 %, $p = 0,78$).

En revanche, les études de Casarin et al. [107] et de Klapdor et al. [113] montrent un impact négatif de la présence de résidu tumoral sur pièce d'hystérectomie, sur la survie sans récidive.

Synthèse : au total, 10 études rétrospectives (correspondant à plus de 5000 patientes) montrent un effet bénéfique de la conisation préopératoire sur la survie sans récidive chez les patientes ayant un cancer du col de stade IA2 à IB2. La survie sans récidive est de 89,8 % à 98,40 % dans le groupe conisation, versus 79,0 % à 91,8 % dans le groupe contrôle selon les études.

4.3.3. Question 13 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB2 (P), la réalisation d'une conisation initiale (I) par rapport à l'absence de conisation (biopsie seule) (C) modifie-t-elle la survie globale (O) ? (PICO 13)*

Recommandation 13

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB2, les données de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur l'intérêt de la réalisation d'une conisation initiale dans le but d'améliorer la survie globale

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Plusieurs hypothèses sur les potentiels risques de contamination tumorale lors de la chirurgie de cancer du col ont été soulevées ces dernières années, principalement suite à la publication des résultats de l'essai LACC (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer). Cet essai multicentrique randomisé a montré un impact négatif de la voie d'abord laparoscopique comparée à la voie ouverte, sur la survie sans récidive et sur la survie globale.

La manipulation mécanique de la tumeur au cours de l'intervention chirurgicale et le contact de la tumeur avec la cavité péritonéale ont été discutés comme causes potentielles de ces résultats.

De même, la réalisation d'une conisation préopératoire comme effet protecteur a été suggérée.

Argumentaire

Acceptabilité et faisabilité

La conisation est un acte chirurgical de routine, souvent à but diagnostique dans les stades très précoces. Cet acte peut être réalisé soit au bloc opératoire sous anesthésie générale ou rachianesthésie en ambulatoire, soit sous anesthésie locale parfois en consultation. La morbidité de cet acte est faible [106].

Résultats de la littérature

Dans la littérature, 4 articles évaluent l'impact de la conisation préopératoire sur la survie globale pour les stades IA2-IB2. Sur ces

4 articles, 3 ne retrouvent pas de différence significative [110,114,115].

Bizzarri et al. dans une étude rétrospective avec cohortes appariées de stades IB1-IB2, retrouvent une tendance non significative ; la survie globale à 5 ans est de 97,10 % dans le groupe conisation versus 91,40 % dans le groupe contrôle (p = 0,114) [110].

Uppal et al. montrent une tendance non significative de la conisation préopératoire sur la survie globale (HR = 1,01 IC95 = 0,5–2,2) [115].

De même, dans l'étude de Kim et al., il est noté une tendance non significative sur la survie globale entre le groupe conisation et le groupe contrôle : 97,80 % versus 94,90 %, 100 % versus 97,40 %, 98,50 % versus 96,0 % parmi les patientes opérées par voie mini-invasive, celles opérées par voie ouverte et les deux groupes confondus [114].

Dans l'étude du groupe SUCCOR, Chacon et al. montrent une différence significative de la survie globale (avec un suivi moyen de 59 mois) entre le groupe conisation et le groupe contrôle, en faveur de la conisation [117]. Il est rapporté 1,6 % de décès (3/183) versus 6,6 % (12/178), correspondant à une survie globale à 98,40 % versus 93,40 % (HR = 0,25, IC95 = 0,07-0,90, p = 0,021). Les auteurs concluent à une réduction du risque de décès de 75 % en cas de conisation préopératoire dans les stades IB1-IB2.

Synthèse : au total, une seule étude montre un impact significatif de la conisation préopératoire, avec une survie globale à 98,40 % versus 93,40 % (p = 0,021) ; les trois autres seulement une tendance. Ceci peut être expliqué par le manque d'évènement (décès) dans ces stades précoces, et donc un manque de puissance pour pouvoir obtenir une différence significative.

4.3.4. Question 14 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3-IIB (P), la réalisation d'une conisation initiale (I) par rapport à l'absence de conisation (biopsie seule) (C) modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 14)*

Recommandation 14

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3-IIB, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de réaliser une conisation initiale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Au stade plus avancé, plus de 4 cm ou en cas d'envahissement vaginal ou paramétrial, la prise en charge du cancer du col consiste en une radio-chimiothérapie concomitante (RCC) après stadification ganglionnaire (par PET et/ou chirurgie) afin d'adapter les champs de radiothérapie. Seuls les stades IIA1 peuvent être traités par curiethérapie première après stadification ganglionnaire, avant de réaliser une colpohystérectomie élargie.

La conisation si elle était réalisée, ne serait donc pas préopératoire dans un but de limiter le contact de la tumeur avec la cavité péritonéale, mais effectué avant radio-chimiothérapie concomitante, ce qui pourrait au contraire complexifier la technique de curiethérapie utéro-vaginale notamment. De plus, cet acte va-t-il changer la prise en charge thérapeutique ?

Argumentaire

Acceptabilité et faisabilité

La conisation peut être plus difficile à réaliser en cas de stade avancé, où le risque hémorragique est plus important, et où l'enjeu est de débuter dès que possible la RCC.

Résultats de la littérature

Dans la littérature, nous n'avons retrouvé aucun article permettant de répondre à la question ; ou de répondre aux sous-questions suivantes : la conisation change-t-elle le stade FIGO ? A-t-elle un impact sur la survie globale et sans récidive ?

L'étude de Klapdor et al. détaillée dans la précédente question (stades IA2-IB2) concerne également les stades IIA (avec atteinte vaginale) [113] ; l'auteur a montré que la conisation était un facteur indépendant associé à une meilleure survie sans récidive à 3 ans, tous stades confondus (de IA1 à IIA2). Cependant, sur les 183 patientes incluses dans l'étude, seulement 4 avaient un stade IA1 et 6 un stade IA2.

Synthèse : la revue de la littérature sur cette question ne nous permet pas de répondre à la question. Ce geste peut sensiblement retarder la prise en charge et être par ailleurs responsable de complications, même rares (hémorragie).

4.3.5. Question 15 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) augmente-t-elle le risque d'atteinte ganglionnaire (O) ? (PICO 15)*

Recommandation 15

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles par rapport à l'absence d'embole augmente le risque d'atteinte ganglionnaire.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans environ 3 à 22 % des stades IA et 11 à 43 % des stades IA2. Les emboles ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur le risque d'atteinte ganglionnaire pour les stades IA1-IA2.

Argumentaire

Dans les cancers du col utérin au stade précoce (IA1 à IA2), nous recensons 14 articles s'intéressant aux emboles et au risque d'atteinte ganglionnaire.

L'impact négatif des emboles sur le risque d'atteinte ganglionnaire dans les stades IA2 a été rapporté la première fois dans une étude rétrospective multicentrique de 96 patientes datant de 1996 [119].

Margolis et al. dans une étude rétrospective de 2020 à large effectif (3239 IA1 et 1049 IA2) rapportent un risque d'atteinte ganglionnaire pour les stades IA1, passant de < 0,3 % en l'absence d'embole, à 7,8 % en cas d'emboles ($p < 0{,}001$). Pour les stades IA2, le risque d'atteinte ganglionnaire est de 14,6 % dans le groupe emboles versus 1,7 % en l'absence d'embole ($p < 0{,}001$) [120]. À noter, les emboles étaient présents dans 10,5 % des stades IA1 et dans 18,8 % des stades IA2.

Wenzel et al. rapportent pour les stades IA1-IA2 confondus, un risque d'atteinte ganglionnaire de 9,3 % dans le groupe emboles versus 1,7 % en l'absence d'embole [121]. Sur les 170 patientes de la série, aucune atteinte n'est retrouvée parmi les stades IA1 sans embole (quel que soit le type histologique), ni parmi les stades IA2 sans embole s'il s'agit d'un carcinome épidermoïde. Les auteurs concluent en recommandant la stadification ganglionnaire dans tous les cas en présence d'emboles, et en cas de stade IA2 si adénocarcinome.

Mohamud et al. dans une étude récente présentent une série de stades IA1-IA2 ($n = 417$) mais > 7 mm d'extension latérale (anciennement IB1) [122] ; ils montrent un risque d'atteinte ganglionnaire de 7,6 % en cas d'emboles, versus 1,4 % en l'absence d'emboles ($p = 0{,}032$). De manière surprenante dans cette étude, et à l'inverse de l'étude précédente, l'atteinte ganglionnaire est très rare en cas d'adénocarcinome comparé au carcinome épidermoïde (1N +/140 versus 11N+/277). En séparant les stades IA1 et IA2 toujours > 7 mm d'extension, l'atteinte ganglionnaire était retrouvée dans 4,88 % versus 1,81 % pour les IA1, et 7,58 % versus 1,37 % pour les IA2 (avec versus sans emboles).

Une autre étude (Murakami et al.), concernant les stades IA1 et IA2 exclusivement mais de faible effectif ($n = 50$), montre un écart très significatif d'atteinte ganglionnaire entre les deux groupes avec et sans embole : (3/11) 27,3 % versus (1/39) 2,6 % ($p = 0{,}02$) [123]. À noter que la seule atteinte ganglionnaire dans le groupe sans embole concernait un stade IA2 avec volume tumoral > 500 mm^3.

Bai et al. rapportent dans une étude rétrospective à large effectif mais regroupant les stades IA2-IB1, une atteinte ganglionnaire de 22,1 % versus 6,3 % ($p < 0{,}001$) pour le groupe emboles versus le groupe contrôle, résultats similaires à ceux de l'étude de Milam et al. [124,125].

Deux études évaluent plus précisément l'impact des emboles sur le risque d'atteinte lombo-aortique [126,127], en groupant cependant les stades IA à IIA. Dans leur étude rétrospective à large effectif ($n = 1087$), Zhao et al. rapportent un surrisque d'atteinte ganglionnaire avec un OR à 2897 (IC95 2129–3942, $p < 0{,}0001$), mais surtout un surrisque important d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, avec un OR à 5,625 (IC95 1905–16 611, $p = 0{,}001$). Gulseren et al. en revanche rapportent une relation forte entre emboles et risque d'atteinte ganglionnaire pelvienne (OR = 11,3, IC 5,2–24,3, $p < 0{,}001$ en multivarié), mais seulement une tendance non significative, de l'impact négatif des emboles sur le risque d'atteinte lombo-aortique.

Ronsini et al. ont différencié l'impact des emboles focaux (un seul embole visualisé autour de la tumeur) versus emboles diffus (supérieur à un embole observé autour de la tumeur) sur le risque d'atteinte ganglionnaire ; ils montrent que les tumeurs avec emboles diffus sont associées à un risque augmenté d'envahissement ganglionnaire, mais que le risque d'envahissement ganglionnaire en cas de tumeurs avec emboles focaux est superposable à celui en cas de tumeurs sans embole [128].

Balaya et al., à partir de l'essai prospectif Senticol (IA1-IB2), ont décrit 4 catégories de groupes à risque en prenant en compte la profondeur d'infiltration (±10 mm) et la présence d'emboles ; ces 4 catégories ont respectivement un risque d'atteinte ganglionnaire de 2,6 %, 7,5 %, 9,6 % et 24,1 % [129].

Minig et al. montrent dans une étude rétrospective de 271 patientes, que le sous-groupe de patientes IA2-IB1 sans embole et de grade 1 est à très faible risque d'atteinte ganglionnaire (0/63 dans l'étude) [130]. De plus, dans leur série de 22 patientes IA2 sans embole, aucune atteinte ganglionnaire n'a été retrouvée.

Synthèse : les données de la littérature montrent des taux d'envahissement ganglionnaire :

- de 0 à 0,3 % pour les stades IA1 sans embole, et de 4,88 % à 7,8 % pour les IA1 avec emboles ;
- de 0 à 1,7 % pour les stades IA2 sans emboles, et de 7,58 % à 27,3 % pour les IA2 avec emboles.

NB : une réserve toutefois dans le sous-groupe IA1 > 7 mm sans embole, bien que peu de données, le risque d'atteinte ganglionnaire a été évalué à 1,8 %).

Actuellement, il n'est pas recommandé de réaliser de stadification ganglionnaire en cas de stade IA1 sans embole. En cas d'emboles, le risque d'atteinte ganglionnaire est significativement augmenté, la stadification ganglionnaire reste indiquée. La prise en compte des emboles en cas de stade IA1 comparé au stade FIGO seul modifie la prise en charge thérapeutique concernant le geste ganglionnaire.

Dans les stades IA2 sans embole, dans l'état actuel des connaissances, la stadification ganglionnaire reste indiquée.

Des études rétrospectives ont commencé à cibler des sous-groupes de patientes de très bon pronostic parmi les IA2 sans embole (faible volume, type histologie SCC, etc.) pour lesquels une désescalade thérapeutique concernant le geste ganglionnaire pourrait être envisagée. Ces données doivent être consolidées par des études à plus large effectif et prospectives.

Conclusion : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles augmente le risque d'atteinte ganglionnaire.

4.3.6. Question 16 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) augmente-t-elle le risque d'atteinte paramétriale (O) ? (PICO 16)*

Recommandation 16

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles par rapport à l'absence d'embole augmente le risque d'atteinte paramétriale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans environ 3 à 22 % des stades IA et 11 à 43 % des stades IA2. Les emboles ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long

termes des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur le risque d'atteinte paramétriale pour les stades IA1-IA2. Cette atteinte n'est pas toujours visualisée à l'IRM (sensibilité de 74 % à 86 %) [131].

Argumentaire

Dans les cancers du col utérin au stade précoce, nous recensons 9 articles s'intéressant aux emboles et au risque d'atteinte paramétriale. Tous, sauf un, montrent une relation significative entre présence d'emboles et atteinte paramétriale [124]. Cependant, aucun n'évalue spécifiquement les stades IA1-IA2 ; les études groupent les stades IA-IB1 minimum, voire IA-IB IIA.

Baiocchi et al. rapportent une série de 345 patientes de stades IA2-IB1-IB2 confondus, avec 16 cas d'atteinte paramétriale soit 4,6 % [132] ; le risque est de 12,6 % en cas d'emboles versus 1,3 % sans embole ($p < 0{,}001$). En analyse multivariée, la présence d'embole est un facteur indépendant ($p = 0{,}043$). En considérant uniquement les stades IA2-IB1 sans embole (soit 100 patientes), aucune ne présentait d'atteinte paramétriale.

Dans une étude rétrospective de 268 patientes IA2-IIA (Dabi et al.), l'atteinte paramétriale est évaluée à 33,82 % en cas d'embole, versus 2,06 % en l'absence d'embole, tout stade confondu ($p < 0{,}001$) ; soit un OR à 13,4 (résultats similaires à l'étude de Smith et al.) [133,134]. Parmi les IA2, 2 patientes sur 30 ont présenté une atteinte paramétriale (pas de précision sur les emboles).

Ma et al. en 2017 rapportent une large méta-analyse de 7373 patientes de stades IA à IIA ; il est retrouvé une forte association entre présence d'emboles et envahissement paramétrial, avec un OR à 7,37 (IC95 5,70-9,54, $p = 0{,}02$) [135]. Le lien est encore plus fort entre envahissement ganglionnaire et atteinte paramétriale.

Trois études décrivent des nomogrammes et algorithmes afin d'évaluer les sous-groupes de patientes dont le risque d'atteinte paramétriale serait négligeable [136–138]. Gemer et al. rapportent une série de 530 patientes (dont 58 cas d'envahissement paramétrial) et montrent que la présence d'emboles est un facteur indépendant d'atteinte paramétriale (HR 6,40 IC95 2,99–13,68, $p < 0{,}01$). En considérant le sous-groupe des tumeurs < 2 cm sans embole, le risque d'atteinte paramétriale est évalué à 1,8 % ; et en ne prenant que les IA-IB1 (donc sans atteinte ganglionnaire) sans embole, le risque est nul (0/107). De la même manière Li et al. dans une large étude de 4533 patientes (IA à IIA), montrent que le risque d'atteinte paramétriale passe de 17,36 % dans le groupe emboles, à 3,33 % dans le groupe sans embole ($p = 0{,}001$). Dans le sous-groupe IA-IB1 sans embole, le risque est de 0,1 %. Benoit et al. présentent un nomogramme ayant pour objectif de prédire l'atteinte paramétriale, à partir d'une série de 211 patientes issue de l'étude prospective Senticol [136]. Sur les 11 cas d'atteinte paramétriale (7 IB1 et 4 IB2), 9 présentent des emboles ($p = 0{,}001$). Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé d'atteinte paramétriale chez les patientes IA (même en présence d'emboles).

Synthèse : ces données montrent l'impact important des emboles sur le risque d'atteinte paramétriale avec un risque multiplié de 7 à 13 selon les études. Pour les stades IA, le risque global d'atteinte paramétriale est faible, inférieur à 5 % ; mais il est négligeable en l'absence d'embole et d'envahissement ganglionnaire.

Ceci souligne l'importance d'une conisation première pour obtenir les paramètres pronostiques nécessaires à une potentielle désescalade thérapeutique.

Conclusion : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles augmente le risque d'atteinte paramétriale.

4.3.7. *Question 17 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) modifie-t-elle la survie sans récidive (O) ? (PICO 17)*

Recommandation 17

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles diminue la survie sans récidive.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans environ 3 à 22 % des stades IA et 11 à 43 % des stades IA2. Les emboles ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur la survie sans récidive pour les stades IA1-IA2.

Argumentaire

Concernant l'impact des emboles sur la survie sans récidive pour les stades IA1-IA2, nous recensons 6 articles dans la littérature. Aucun ne traite exclusivement des stades IA. Tous montrent que la présence d'emboles est significativement associée à une diminution de la survie sans récidive (SSR), pour les stades IA1 à IIA.

Ronsini et al. dans une étude rétrospective de 442 patientes (IA1-IIA1) montrent une SSR à 3 ans de 79,20 % dans le groupe emboles versus 88,6 % sans emboles (p = 0,013) [128].

Dans une plus large étude (n = 1097), et plus récente, Zhao et al. rapportent une SSR de 93,78 % et 98,22 % dans le groupe emboles et dans le groupe sans embole respectivement (avec en multivarié HR = 3,42 IC95 1457–8011 p = 0,005) [126].

Deux études étudient l'impact des emboles satellites (> 10 mm) et des emboles proximaux (< 10 mm de la tumeur) [139,140].

La 1re de Pol et al. montre que la SSR des patientes (IA2-IB1 confondus avec ou sans atteinte ganglionnaire soit IIIC FIGO 2018) est respectivement de 98 %, 78 %, et 29 % dans les groupes sans embole, emboles proximaux, et emboles satellites. Ces deux types d'emboles ont tous les deux un impact négatif sur la SSR en analyse multivariée, avec HR = 5,95 (IC95 = 1,57–22,53 p = 0,009) pour les emboles proximaux et HR = 8,94 (IC95 = 2,43–32,95, p = 0,001) pour les emboles satellites (soit une relation plus forte dans le cas des emboles satellites).

La 2e étude (Herr et al.) de plus faible effectif retrouve ces mêmes résultats significatifs avec cependant une relation moins forte : HR = 1,47 (0,67–3,23) et HR = 3,64 (1,49–8,90) [139].

Marchiolé et al., dans une étude rétrospective de deux séries appariées de stades IA-IIB (présence/absence d'emboles), montrent un RR de 2,64 (p < 0,01) sur le risque de récidive [141].

Singh et al. montrent également dans une étude rétrospective de stades IA-IIA un HR à 9,27 (IC95 4,42–19,43 ; p < 0,001) sur le risque de récidive en défaveur du groupe emboles [142].

Synthèse : la présence d'emboles dans les stades précoces est un critère de mauvais pronostic, qui impacte de manière significative la SSR. Six études rétrospectives présentent ce résultat, avec un *hazard ratio* variant de 1,47 à 9,27.

4.3.8. Question 18 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) modifie-t-elle la survie globale (O) ? (PICO 18)*

Recommandation 18

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, la présence d'emboles diminue la survie globale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans environ 3 à 22 % des stades IA et 11 à 43 % des stades IA2. Les emboles ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur la survie globale pour les stades IA1-IA2.

Argumentaire

Concernant l'impact des emboles sur la survie sans récidive pour les stades IA1-IA2, nous recensons 6 articles dans la littérature. Seulement deux articles traitent exclusivement des stades IA.

Liang et al. rapportent une série de 346 patientes avec un cancer du col IA1, et montrent une survie globale de 99,3 % en l'absence d'embole versus 93,3 % en présence d'emboles, p = 0,003 (taux d'emboles de 4,9 % chez les IA1) [143].

Margolis et al. dans une étude rétrospective de 2020 à large effectif (3239 IA1 et 1049 IA2) rapportent une survie globale à 5 ans de 96,6 % pour les IA1 sans embole versus 95,6 % pour les IA1 avec emboles (résultat non significatif p = 0,90). Pour les IA2, la différence est significative avec une OS à 96,2 % en l'absence d'embole, versus 90,1 % dans le groupe avec emboles (p = 0,03) [120].

Ronsini et al. dans une étude rétrospective de 442 patientes (IA1-IIA1) montrent une survie globale à 3 ans de 96,0 % dans le groupe emboles versus 92,2 % sans emboles (p < 0,001) [128].

En revanche, dans une plus large étude (n = 1097) plus récente, Zhao et al. ne retrouvent pas de différence significative ; la survie globale à 3 ans est de 98,56 % et 99,41 % dans le groupe emboles et dans le groupe sans embole respectivement (probablement par manque d'évènement [126].

Deux études étudient l'impact des emboles satellites (> 10 mm) et des emboles proximaux (< 10 mm de la tumeur) [139,140]. La première de Pol et al. montre que la survie globale des patientes (IA2-IB1 < 2 cm FIGO 2009 avec ou sans atteinte ganglionnaire, et donc incluant les stades IIIC FIGO 2018) est respectivement de 99 %, 88 %, et 57 % dans les groupes sans embole, emboles proximaux, et emboles satellites. Ces deux types d'emboles (proximaux et satellites) ont tous les deux un impact négatif sur la survie globale en analyse univariée, avec un impact plus fort des emboles satellites. En revanche, en multivarié, il n'est retrouvé une relation significative entre emboles et survie globale que dans le cas des emboles satellites (HR = 8,94, IC95 2,43–32,95, p = 0,001).

La deuxième étude (de plus faible effectif) de Herr et al. (2009) retrouve une relation significative entre emboles satellites et survie globale comparée au groupe sans embole (HR = 3,64 IC95 [1,49–8,90]) ; en revanche, pas d'impact significatif des emboles proximaux.

Synthèse : la présence d'emboles dans les stades précoces est un critère de mauvais pronostic, qui a tendance à impacter négativement la survie globale ; cependant les études pour la plupart regroupent des stades IA-IB-IIA. Concernant les deux études ne traitant exclusivement que des stades IA, l'une ne met en évidence un impact négatif des emboles sur la survie globale, que dans les stades IA2. L'autre montre un effet également sur les stades IA1.

4.3.9. Question 19 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) augmente-t-elle le risque d'atteinte ganglionnaire (O) ? (PICO 19)*

Recommandation 19

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles augmente le risque d'atteinte ganglionnaire.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans 26 à 59 % des cas dans la littérature (moyenne d'environ 45 %), pour les stades IB1 et IB2. Les emboles ont été décrits comme facteur de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Concernant les IB1, plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première.

Pour les stades IB2, la prise en charge consiste habituellement en une curiethérapie première après stadification ganglionnaire suivie d'une colpohystérectomie élargie. Le traitement conservateur, bien que rapporté dans la littérature, n'est pas validé dans les recommandations actuelles pour les stades IB2.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur le risque d'atteinte ganglionnaire pour les stades IB1-IB2.

Argumentaire

Dans les cancers du col utérin aux stades IB1-IB2, nous recensons 18 articles s'intéressant aux emboles et au risque d'atteinte ganglionnaire.

Morice et al. en 2003 ont montré dans une étude rétrospective de 193 patientes IB-IIB, l'importance du rôle des emboles sur le risque d'atteinte ganglionnaire, pelvien et lombo-aortique [144]. Le risque relatif a été évalué à 4,4 (IC95 1,6–12) concernant l'atteinte ganglionnaire pelvienne, et 19 pour l'atteinte lombo-aortique. L'impact des emboles sur le risque de métastase ganglionnaire est encore plus important en lombo-aortique dans cette étude.

Rutledge et al. en 2004 rapportent une série de stades IB1-IB2-IB3 de 195 patientes ; l'atteinte ganglionnaire est retrouvée chez 38 patientes (soit 19,5 %) [145]. Ce risque était de 31,6 % en cas d'emboles versus 6,7 % en l'absence d'emboles ($p = 0{,}001$) ; soit un OR à 6,4 en analyse multivariée.

Silva et al. rapportent une série rétrospective également concernant les stades IB1 à IB3, avec une atteinte ganglionnaire beaucoup plus importante [146] ; 64,3 % dans le groupe emboles versus 19,3 % dans le groupe sans embole ($p = 0{,}002$). Lim et al., sur une cohorte de 97 patientes, montrent une atteinte ganglionnaire de 35 % versus 13,2 % ($p = 0{,}017$) [147].

Bai et al. rapportent dans une étude rétrospective à large effectif regroupant les stades IA2-IB1, une atteinte ganglionnaire de 22,1 % versus 6,3 % pour le groupe emboles versus le groupe contrôle, résultats similaires à ceux de l'étude de Milam et al. [124,125].

Deux études évaluent plus précisément l'impact des emboles sur le risque d'atteinte lombo-aortique [126,127], en groupant cependant les stades IA à IIA. Dans leur étude rétrospective à large effectif ($n = 1087$), Zhao et al. rapportent un surrisque d'atteinte ganglionnaire avec un OR à 2897 (IC95 2129–3942, $p < 0{,}0001$), mais surtout un surrisque important d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, avec un OR à 5625 (IC95 1905–16 611, $p = 0{,}001$). Gulseren et al. en revanche rapportent une relation forte entre emboles et risque d'atteinte ganglionnaire pelvienne (OR = 11,3, IC 5,2–24,3, $p < 0{,}001$ en multivarié), mais seulement une tendance non significative, de l'impact négatif des emboles sur le risque d'atteinte lombo-aortique.

Ronsini et al. ont différencié l'impact des emboles focaux (un seul embole visualisé autour de la tumeur) versus emboles diffus (supérieur à un embole observé autour de la tumeur) sur le risque d'atteinte ganglionnaire ; il montre que les tumeurs avec emboles diffus sont associées à un risque augmenté d'envahissement ganglionnaire, mais que le risque d'envahissement ganglionnaire en cas de tumeurs avec emboles focaux est superposable à celui en cas de tumeurs sans embole [128].

Balaya et al., à partir de l'essai prospectif Senticol (IA1-IB2), décrivent 4 catégories de groupes à risque en prenant en compte la profondeur d'infiltration (±10 mm) et la présence d'emboles ; ces 4 catégories ont respectivement un risque d'atteinte ganglionnaire de 2,6 %, 7,5 %, 9,6 % et 24,1 % [129]. Plus précisément, il montre que la présence d'emboles est un facteur de risque de micrométastases et de macrométastases ($p = 0{,}04$). En revanche, en considérant les cellules isolées comme métastases ganglionnaires, on ne retrouve pas de résultat significatif de l'impact des emboles sur l'atteinte ganglionnaire ($p = 0{,}4$).

Minig et al. montrent dans une étude rétrospective de 271 patientes, que le sous-groupe de patientes IA2-IB1 sans embole et de grade 1 est à très faible risque d'atteinte ganglionnaire (0/63 dans l'étude) [130].

À l'inverse, un article publié par Weyl et al. en 2020 ne retrouve pas de lien significatif entre présence d'emboles et atteinte ganglionnaire [148]. Sur 158 patientes, 18 ont présenté une atteinte ganglionnaire et 72 avaient des emboles. Dans le groupe emboles, 15,3 % étaient N+ versus 8,1 % dans le groupe sans embole, soit une tendance mais non significative.

Synthèse : ces données montrent l'impact important des emboles sur le risque d'atteinte ganglionnaire dans les stades IB1-IB2. En effet, le risque d'atteinte ganglionnaire est 3 à 6 fois plus important en cas d'emboles. Sur les 18 articles, seul une étude ne retrouve pas de différence significative.

Des études rétrospectives ont commencé à cibler des sous-groupes de patientes de très bon pronostic parmi les IB1 sans embole (faible volume, type histologie SCC, etc.) pour lesquels une désescalade thérapeutique concernant le geste ganglionnaire pourrait être envisagée. Ces données doivent être consolidées par des études à plus large effectif et prospectives.

4.3.10. **Question 20 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) augmente-t-elle le risque d'atteinte paramétriale (O) ? (PICO 20)*

Recommandation 20

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles est corrélée au risque d'atteinte paramétriale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans 26 à 59 % des stades IB1-IB2, avec une moyenne d'environ 45 %. Les emboles ont été décrits comme facteur de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur le risque d'atteinte paramétriale pour les stades IB1-IB2. Cette atteinte n'est pas toujours visualisée à l'IRM (sensibilité de 74 % à 86 %) [131].

Argumentaire

Dans les cancers du col utérin au stade précoce, nous recensons 12 articles s'intéressant aux emboles et au risque d'atteinte paramétriale. Tous, sauf un, montrent une relation significative entre présence d'emboles et atteinte paramétriale [124]. Cependant, seulement deux articles traitent spécifiquement des stades IB1-IB2. La plupart regroupent les stades IA à IIA.

Baiocchi et al. rapportent une série de 345 patientes de stades IA2-IB1-IB2 confondus, avec 16 cas d'atteinte paramétriale soit 4,6 % [132] ; le risque est de 12,6 % en cas d'emboles versus 1,3 % sans embole ($p < 0{,}001$). En analyse multivariée, la présence d'embole est un facteur indépendant ($p = 0{,}043$). En considérant uniquement les stades IA2-IB1 sans embole (soit 100 patientes), aucune ne présentait d'atteinte paramétriale.

Dans une étude rétrospective de 268 patientes IA2-IIA (Dabi et al.), l'atteinte paramétriale est évaluée à 33,82 % en cas d'emboles, versus 2,06 % en l'absence d'embole, tous stades confondus ($p < 0{,}001$) ; soit un OR à 13,4 (résultats similaires à l'étude de Smith et al.) [133,134].

Ma et al. en 2017 rapportent une large méta-analyse de 7373 patientes de stades IA à IIA ; il est retrouvé une forte association entre présence d'emboles et envahissement paramétrial, avec un OR à 7,37 (IC95 5,70–9,54, $p = 0{,}02$) [135]. Le lien est encore plus fort entre envahissement ganglionnaire et atteinte paramétriale.

Trois études décrivent des nomogrammes et algorithmes afin d'évaluer les sous-groupes de patientes dont le risque d'atteinte paramétriale serait négligeable [136–139]. Gemer et al. rapportent une série de 530 patientes (dont 58 cas d'envahissement paramétrial) et montrent que la présence d'emboles est un facteur indépendant d'atteinte paramétriale (HR 6,40 IC95 2,99–13,68, $p < 0{,}01$). En considérant le sous-groupe des tumeurs < 2 cm sans embole, le risque d'atteinte paramétriale est évalué à 1,8 % ; et en ne prenant que les IA-IB1 (donc sans atteinte ganglionnaire) sans embole, le risque est nul (0/107). De la même manière Li et al. dans une large étude de 4533 patientes (IA à IIA), montrent que le risque d'atteinte paramétriale passe de 17,36 % dans le groupe embole, à 3,33 % dans le groupe sans embole ($p = 0{,}001$). Dans le sous-groupe IA-IB1 sans embole, le risque est de 0,1 %. Benoit et al. présentent un nomogramme ayant pour objectif de prédire l'atteinte paramétriale, à partir d'une série de 211 patientes issue de l'étude prospective Senticol. Sur les 11 cas d'atteinte paramétriale (7 IB1 et 4 IB2), 9 présentent des emboles ($p = 0{,}001$).

Akilli et al. dans une étude rétrospective publiée en 2020 de 168 patientes (IB1-IB2-IIA1), montrent que la présence d'emboles est un facteur indépendant d'atteinte paramétriale, avec HR à 3,45 (IC95 1,1–10,8, $p = 0{,}034$) [149].

Xie et al. présentent une cohorte de 507 patientes (IB-IIA) avec une atteinte paramétriale retrouvée chez 9,1 % des patientes ; dans cette cohorte le taux d'emboles était étonnamment bas, à 13 % [150]. Le risque d'atteinte paramétriale dans le groupe emboles était de 16,7 % versus 7,9 % dans le groupe sans embole ($p = 0{,}021$) ; ce qui correspond en analyse multivariée à un HR de 2,481 ($p = 0{,}016$).

Dans les deux études traitant spécifiquement des stades IB1 et IB2, de 200 et 120 patientes, le risque d'atteinte paramétriale global est de 10 et 15 % [151,152]. Dans la première étude de Lee et al., ce risque est de 24 % dans le groupe emboles, versus 8,6 % dans le groupe sans embole ($p = 0{,}038$). À noter que l'atteinte paramétriale était nulle chez les patientes IB1, versus 22,4 % chez les patientes IB2 (avec et sans embole). Parmi les 18 cas atteinte paramétriale des stades IB2, 12 présentaient des emboles. Dans la 2e étude de Kodama et al., le risque d'envahissement paramétrial passe de 19 % à 3 % entre les deux groupes, écart significatif en défaveur du groupe avec emboles ($p < 0{,}001$).

Synthèse : les données actuelles de la littérature montrent l'impact important des emboles sur le risque d'atteinte paramétriale avec un risque multiplié de 3 à 6 selon les études. Pour les stades IB1-IB2, le risque d'atteinte paramétriale est de 10 à 15 %. Le risque est très faible en cas de tumeur IB1 sans embole. L'étude randomisée SHAPE permettra de valider la désescalade thérapeutique pour cette catégorie de patientes, vers une chirurgie non radicale.

4.3.11. **Question 21 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) modifie-t-elle la survie sans récidive (O) ?*

Recommandation 21

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles est associée à une diminution de la survie sans récidive.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans environ 3 à 22 % des stades IA et 11 à 43 % des stades IA2. Les emboles ont été

décrits comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première ou la radiothérapie adjuvante. La connaissance de l'impact précis des facteurs de mauvais pronostic permettra de mieux cibler les patientes pour lesquelles un traitement supplémentaire serait nécessaire.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur la survie sans récidive pour les stades IB1-IB2.

Argumentaire

Concernant l'impact des emboles sur la survie sans récidive pour les stades IA1-IA2, nous recensons 17 articles dans la littérature. Deux articles traitent spécifiquement des stades IB1. Tous montrent que la présence d'emboles est significativement associée à une diminution de la survie sans récidive, pour les stades IA1 à IIA.

L'impact des emboles sur la survie sans récidive a été rapporté la première fois par Comerci et al. en 1998 [153]. La SSR globale à 5 ans était de 91,6 % ; la présence d'embole a été identifiée comme un facteur indépendant impactant négativement la SSR (p = 0,03).

Dans l'étude de Morice et al. portant sur une cohorte de 193 IB-IIB, il est rapporté une différence très significative de la SSR entre les deux groupes avec et sans emboles : 74 % versus 96 % ($p < 0,0001$) [144]. Rutledge et al. décrivent des résultats similaires, 73,50 % versus 96,10 %, correspondant à un RR à 7,75 (p = 0,0001) [145].

Dans une étude rétrospective de Xu et al. sur 95 IB1-IB2, le taux de récidives (suivi moyen 63 mois) était de 42 % dans le groupe avec emboles, versus 19,7 % dans le groupe sans embole (p = 0,032) [154]. Ce risque est beaucoup plus bas dans l'étude de Yan et al., 12 % et 5 % de récidives dans les groupes avec et sans emboles respectivement [155].

Balaya et al. présentent à partir de l'essai prospectif Senticol, une étude ancillaire sur les stades IB1 ; il décrivent une SSR à 5 ans de 82,5 % dans le groupe avec emboles versus 95,8 % dans le groupe sans embole (p = 0,04) [156].

Ronsini et al. dans une étude rétrospective de 442 patientes (IA1-IIA1) montrent une SSR à 3 ans de 79,20 % dans le groupe emboles versus 88,6 % sans embole (p = 0,013) [128].

Dans une plus large étude (n = 1097), et plus récente, Zhao et al. rapportent une SSR de 93,78 % et 98,22 % dans le groupe emboles et dans le groupe sans embole respectivement (avec en multivarié HR = 3,42 IC95 1,457-8,011 p = 0,005) [126].

Deux études étudient l'impact des emboles satellites (> 10 mm) et des emboles proximaux (< 10 mm de la tumeur) [139,140]. La 1re de Pol et al. montre que la SSR des patientes (IA2-IB1 confondus) est respectivement de 98 %, 78 %, et 29 % dans les groupes sans embole, emboles proximaux, et emboles satellites. Ces deux types d'emboles ont tous les deux un impact négatif sur la SSR en analyse multivariée, avec HR = 5,95 (IC95 = 1,57–22,53 p = 0,009) pour les emboles proximaux et HR = 8,94 (IC95 = 2,43–32,95, p = 0,001) pour les emboles satellites (soit une relation plus forte dans le cas des emboles satellites). La 2e étude de Herr et al. (de plus faible effectif) retrouve ces mêmes résultats significatifs avec cependant une relation moins forte : HR = 1,47 (0,67–3,23) et HR = 3,64 (1,49–8,90).

Marchiolé et al., dans une étude rétrospective de deux séries appariées de stades IA-IIB (présence/absence d'emboles), montrent un RR de 2,64 ($p < 0,01$) sur le risque de récidive [141].

Singh et al. montrent également dans une étude rétrospective de stades IA-IIA, un HR à 9,27 (IC95 4,42–19,43 ; $p < 0,001$) sur le risque de récidive en défaveur du groupe emboles [142].

Yin et al. montrent un impact significatif de la présence d'emboles sur la SSR, à partir d'une série de 177 patientes (facteur indépendant HR = 5,35, p = 0,039) [157].

Lim et al. montrent une différence non significative de la SSR entre les deux groupes avec et sans embole (p = 0,087) [147]. De même, Weyl et al. ne retrouvent pas de lien significatif de la présence d'emboles sur la SSR (p = 0,39) [148].

Synthèse : la présence d'emboles dans les stades IB1-IB2 est un critère de mauvais pronostic, qui impacte de manière significative la SSR. La SSR est très différente au sein d'un même stade FIGO IB.

4.3.12. Question 22 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la présence d'emboles (I) par rapport à l'absence d'embole (C) modifie-t-elle la survie globale (O) ? (PICO 22)*

Recommandation 22

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, la présence d'emboles est associée à une diminution de la survie globale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles sont définis comme la présence de cellules tumorales dans des espaces vasculaires ou lymphatiques en dehors de la tumeur primaire invasive. La présence d'emboles est retrouvée dans environ 3 à 22 % des stades IA et 11 à 43 % des stades IA2. Les emboles ont été décrits comme facteurs de mauvais pronostic avec un risque augmenté d'atteintes ganglionnaire et paramétriale. Leur rôle sur la survie (globale et sans récidive) comme facteur indépendant est parfois débattu.

Plusieurs études tentent de définir les sous-groupes de patientes à faible risque pour lesquelles une désescalade thérapeutique serait envisageable. Cette désescalade pourrait concerner la stadification ganglionnaire, la radicalité de la chirurgie, et les possibilités de traitement conservateur. En effet, les conséquences à court et long terme des chirurgies radicales et des stadifications ganglionnaires peuvent altérer la qualité de vie des patientes. Par ailleurs, les indications des traitements conservateurs constituent un enjeu majeur, le cancer du col touchant dans 40 % des femmes en âge de procréer, et l'âge de la 1re grossesse reculant en parallèle.

À l'inverse, la prise en compte de facteurs de mauvais pronostic peut parfois nécessiter un traitement supplémentaire, comme par exemple la curiethérapie première ou la radiothérapie adjuvante. La connaissance de l'impact précis des facteurs de mauvais pronostic permettra de mieux cibler les patientes pour lesquelles un traitement supplémentaire serait nécessaire.

Afin de mieux évaluer l'impact de la présence d'emboles sur la prise en charge thérapeutique, nous avons effectué une revue de la littérature évaluant le rôle des emboles sur :

- le risque ganglionnaire ;
- le risque d'envahissement paramétrial ;
- le risque de récidive ;
- le risque de décès.

Nous détaillons ici l'impact des emboles sur la survie globale pour les stades IB1-IB2.

Argumentaire

Concernant l'impact des emboles sur la survie sans récidive pour les stades IA1-IA2, nous recensons 9 articles dans la littérature. Seulement un seul article traite exclusivement des stades IB1-IB2, la plupart regroupe les stades IA-IB-IIB.

Ronsini et al. dans une étude rétrospective de 442 patientes (IA1-IIA1) montrent une survie globale à 3 ans de 96,0 % dans le groupe emboles versus 92,2 % sans embole ($p < 0{,}001$) [128].

En revanche, dans une plus large étude ($n = 1097$) plus récente, Zhao et al. ne retrouvent pas de différence significative ; la survie globale à 3 ans est de 98,56 % et 99,41 % dans le groupe emboles et dans le groupe sans embole respectivement (probablement par manque d'évènement [126].

Deux études étudient l'impact des emboles satellites (> 10 mm) et des emboles proximaux (< 10 mm de la tumeur) [139,140]. La 1re de Pol et al. montre que la survie globale des patientes (IA2-IB1 confondus) est respectivement de 99 %, 88 %, et 57 % dans les groupes sans embole, emboles proximaux, et emboles satellites. Ces deux types d'emboles (proximaux et satellites) ont tous les deux un impact négatif sur la survie globale en analyse univariée, avec un impact plus fort des emboles satellites. En revanche, en multivarié, il n'est retrouvé une relation significative entre embole et survie globale que dans le cas des emboles satellites (HR = 8,94, IC95 2,43–32,95, $p = 0{,}001$).

La 2e étude (de plus faible effectif) de Herr et al. (2009) retrouve une relation significative entre emboles satellites et survie globale comparé au groupe sans embole (HR = 3,64 IC95 [1,49–8,90]) ; en revanche, pas d'impact significatif des emboles proximaux.

Li et al. rapportent une large étude rétrospective de 1435 patientes dont 52,2 % présentaient des emboles. La survie à 5 ans était de 87,7 % dans le groupe avec emboles versus 94,9 % dans le groupe sans embole ($p < 0{,}001$) ; correspondant à un HR à 1,77 ($p = 0{,}009$) [158].

Morice et al. décrivent dans leur série de 158 patientes une survie globale à 5 ans de 92 % en cas d'emboles, versus 100 % en l'absence d'embole ($p = 0{,}005$) soit un HR à 6, résultats similaires à ceux de Ayhan et al. [144,159].

Yan et al. rapportent dans une série de 347 patientes IB-IIA, un risque de décès évalué à 9,2 % dans le groupe avec emboles versus 2,1 % dans le groupe sans embole ($p = 0{,}009$) ; la présence d'emboles est un facteur indépendant du risque de décès ($p = 0{,}041$ en analyse multivariée) [155].

En revanche, il n'est pas retrouvé de lien significatif dans l'étude de Weyl et al. portant sur 158 patientes IB1-IB2, entre la présence d'emboles et le risque de décès [148].

Synthèse : la présence d'emboles dans les stades IB est un critère de mauvais pronostic ; sur ces 9 articles, 8 montrent un impact significatif de la présence des emboles sur la survie globale, et 5 études montrent que la présence d'emboles est un facteur indépendant du risque de décès. Cette donnée montre l'hétérogénéité pronostique au sein de la population des IB1-IB2, et encourage à adapter la prise en charge en conséquence.

4.4. *Stadification ganglionnaire chirurgicale*

4.4.1. Question 23 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1) (P), la réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique (I) comparée à l'absence de celui-ci (C) modifie-t-elle la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 23)*

Recommandation 23

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1), il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire lombo-aortique si celui-ci modifie les modalités du traitement.

RECOMMANDATION MODÉRÉE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

La survie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec extension ganglionnaire lombo-aortique reste inférieure à 40 % à cinq ans. L'identification des métastases ganglionnaires aortiques est un point clé de la stratégie thérapeutique car elle définit l'extension des champs de radiothérapie.

La TEP-TDM est l'examen iconographique le plus performant pour évaluer l'extension ganglionnaire lombo-aortique. Malgré sa performance, la TEP-TDM présente entre 10–15 % de faux négatifs au niveau lombo-aortique et ce taux s'élève à 25 % chez les patientes de stade IIIC1. En raison du taux des faux négatifs (FN) et des conséquences thérapeutiques, la lymphadénectomie lombo-aortique de stadification est une option proposée par les recommandations internationales (ESGO, NCCN).

Argumentaire

Le traitement des patientes avec un cancer du col utérin de stade IIIC1 est la radio-chimiothérapie (RCT) pelvienne. Selon les recommandations EMBRACE II, l'extension prophylactique des champs de radiothérapie chez les patientes sans atteinte lombo-aortique à la TEP-TDM repose sur l'existence d'au moins 3 fixations ganglionnaires pelviennes suspectes et/ou d'une fixation au niveau des iliaques communes. Néanmoins, les données de la littérature montrent qu'une proportion importante des patientes de stade IIIC1 à la PET/TDM présentent en réalité un stade IIIC2 identifié sur l'analyse anatomopathologique après stadification par curage lombo-aortique [96,97,100,160–164]. Dans cette situation, la stratégie thérapeutique est modifiée par extension des champs de radiothérapie à l'aire aortique.

L'intérêt thérapeutique de la lymphadénectomie après bilan d'extension par TEP-TDM a été analysé dans deux études prospectives et 7 études rétrospectives avec plus de 100 patientes, mais aucune étude comparative n'a évalué la question chez les patientes de stade IIIC1 de manière spécifique. Une méta-analyse récente ayant inclus 16 études avec 18 cohortes et 1530 patientes montre un taux de upstaging de 12 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] 10–15 %) après curage aortique chez des patientes avec TEP-TDM négative [160]. Chez les patientes de stade IIIC1 le taux de upstaging après curage augmente à 21 % (IC à 95 % : 17–26 %). Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence d'hétérogénéité significative entre les études sur le taux de upstaging après TEP-TDM ($I^2 = 0$ %). Environ 40 % des patientes avec un envahissement aortique présentent des métastases de petite taille, inférieure à 5 mm. Dans cette méta-analyse, le temps médian entre l'imagerie et la chirurgie est égal ou inférieur à 2,5 semaines.

La première étude prospective a été publiée par l'équipe du MD Anderson en 2011 [97]. Cette étude comporte 65 patientes, dont 27 de stade IIIC1. Le taux de upstaging était de 12 % pour la population de l'étude et 22 % pour les patientes de stade IIIC1. Vingt pour cent des patientes de stade IIIC1 ont eu une modification thérapeutique suite à la chirurgie. Douze pour cent des patientes ont eu une lymphocèle postopératoire nécessitant un drainage radiologique. Aucune patiente n'a eu un retard de début de radiothérapie après la chirurgie, avec un temps médian entre la chirurgie et le début du traitement de 10 jours (range 2–167) et de 12 jours (range 5–20 jours) chez les patientes avec lymphocèle. La deuxième étude prospective multicen-

trique française a été publié par Gouy et al. avec 237 patientes. Elle met en évidence une extension des champs dans 24 % des patientes de stade IIIC1 suite au curage aortique [161]. Les auteurs reportent un cas de conversion en laparotomie et un cas de morbidité de grade 3 postopératoire ayant nécessité un drainage radiologique. Deux patientes ont eu un retard dans l'initiation de la RCT en lien avec des complications postopératoires.

L'étude rétrospective publiée par Leblanc et al. comporte 125 patientes de stade IB2-IV ou ayant une récidive centro-pelvienne après RCT [96]. Vingt-et-une patientes (16,8 %) présentaient un envahissement aortique à l'analyse anatomopathologique. Un envahissement aortique était constaté chez 6 sur 20 patientes de stade IIIC1, conduisant à une modification dans la prise en charge avec extension des champs de RCT dans 20 % des patientes de stade IIIC1. Huit patientes ont eu des complications postopératoires (7,2 %), mais aucune n'a entraîné de retard à l'instauration de la RCT.

L'étude rétrospective belge publiée par De Cuypere et al. comporte 168 patientes de stade IB2-IV avec curage aortique et bilan préopératoire par TEP-TDM [162]. Trente-quatre patientes (20,2 %) avaient une atteinte aortique, dont 73,5 % était macroscopique. Des 151 patientes avec TEP-TDM négatif en aortique, 26 patientes (17,2 %) avaient un envahissement aortique identifié sur l'examen anatomopathologique. Le taux d'envahissement aortique après curage augmentait à 22,4 % (15/67 patientes) chez les patientes de stade IIIC1 au TEP-TDM. Au total, 35 des 168 patientes de la cohorte (20,8 %) ont eu une modification dans la prise en charge thérapeutique à la suite des résultats du curage aortique. Chez les patientes de stade IIIC1 à la TEP-TDM, le taux de modification des champs augmentait à 27,7 %. Deux patientes (1,1 %) ont eu des complications peropératoires et 13 % des complications postopératoires au moins de grade II de Clavien-Dindo, majoritairement des lymphocèles.

L'étude rétrospective de Martinez et al. a inclus 125 patientes avec un cancer du col utérin de stade avancé [100]. L'objectif principal était d'évaluer l'apport des paramètres métaboliques pour prédire un envahissement aortique chez les patientes négatives à la TEP-TDM. Le paramètre métabolique montrant la meilleure performance pour prédire l'envahissement aortique selon la courbe ROC était le rapport entre l'activité métabolique des ganglions pelviens et le SUVmax tumoral. Le taux de faux négatifs aortiques et la proportion des patientes ayant eu une modification de prise en charge à la suite du curage était de 13,6 % : 27,7 % chez les patientes de stade IIIC1 et de 5,1 % chez les patientes sans fixation ganglionnaire pelvienne sur le TEP-TDM préopératoire. La morbidité n'est pas détaillée dans cette publication.

L'étude rétrospective récente publiée par Gouy et al. a étudié l'impact de la technologie TEP-TDM TOF (*time of flight*) sur le taux de faux négatifs aortiques sur le TEP préopératoire sur une série rétrospective de 240 patientes [163]. Une fixation ganglionnaire pelvienne était identifiée chez 90/240 patientes (38 %). Le taux de faux négatifs dans la région aortique était de 18 % (16/90) et de 4 % (6/150) chez les patientes avec et sans fixation ganglionnaire pelvienne, respectivement. Le taux de FN était de 19 % (9/48) et 17 % (7/42) chez les patientes avec fixation pelvienne et de 3 % (3/93) et 5 % (3/57) chez les patientes sans fixation pelvienne dans le groupe sans et avec TOF à la TEP. Au total, 18 % des patientes de stade IIIC1 ont eu une modification dans leur prise en charge suite aux résultats du curage, 16 % chez les patientes avec une fixation pelvienne unilatérale et 21 % chez les patientes avec fixation bilatérale. Le délai moyen entre la TEP-TDM et la chirurgie est de 15,5 jours (1–56 jours). Une patiente a eu une conversion en laparotomie.

Synthèse : les publications autour de cette question sont des études de cohortes et des études rétrospectives. Les résultats sont homogènes et montrent une modification de la stratégie thérapeutique à la suite du curage dans environ 20 % des patientes de stade IIIC1 avec TEP-TDM préopératoire. La chirurgie associe un risque de complication inférieur à 10 % avec très rarement des retards dans l'initiation de la RCT.

4.4.2. Question 24 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1) (P), la réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique (I) comparée à l'absence de celui-ci (C) modifie-t-elle le pronostic (O) ? (PICO 24)*

Recommandation 24

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1), les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'indiquer la réalisation systématique d'un curage lombo-aortique pour améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La survie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec extension ganglionnaire lombo-aortique reste inférieure à 40 % à cinq ans. L'identification des métastases ganglionnaires aortiques est un point clé de la stratégie thérapeutique car elle définit l'extension des champs de radiothérapie. En raison du taux des faux négatifs du TEP-TDM et des conséquences thérapeutiques, la lymphadénectomie lombo-aortique de stadification est une option proposée par les recommandations internationales (ESGO, NCCN). La radio-chimiothérapie prophylactique en champ étendu peut également être proposée pour surmonter le taux de faux négatifs du TEP-TDM au niveau aortique. Cette option associe une toxicité inutile dans une grande majorité des patientes. Le bénéfice pronostic de la chirurgie de stadification a été évalué dans plusieurs études rétrospectives et prospectives avec des résultats controversés. À ce jour, aucune étude randomisée n'a évalué le bénéfice pronostic de la lymphadénectomie lombo-aortique chez les patientes de stades IIIC1 avec évaluation iconographique par TEP-TDM pré-thérapeutique.

Argumentaire

Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont évalué l'impact pronostic du curage aortique chez les patientes avec un cancer du col localement avancé [165].

Certaines études, dont l'étude prospective de Gouy et al. suggèrent que le bénéfice de la chirurgie est mis en évidence chez les patientes avec un envahissement ganglionnaire aortique de taille infra-radiologique (métastases ganglionnaires de 5 mm ou moins) [161]. L'étude de Gold et al. est une analyse post-hoc de trois essais randomisés de la GOG évaluant différentes stratégies de radio-chimiothérapie [166]. Même si les patientes du groupe de stadification radiologique avaient une maladie moins avancée, une taille de tumeur plus petite et un meilleur état de performance, la survie sans maladie (SSM) et la survie globale (SG) étaient significativement améliorées dans le groupe avec stadification chirurgicale en analyse multivariée. Il y avait également plus de récidives para-aortiques et extra-pelviennes dans le groupe avec stadification radiologique. La méthodologie de cette étude est limitée par un éventuel biais de sélection dû à une combinaison de bras randomisés issus de trois essais différents.

La première étude randomisée à comparer la stadification radiologique et chirurgicale date d'il y a vingt ans. L'étude de Lai et al. a randomisé 61 patientes avec un cancer du col de stade IIB-IV (FIGO 2009) [167]. Cette étude a fermé de manière prématurée à cause des différences de survie en faveur du bras avec stadification radiologique. Cette étude a été largement critiquée par un déséquilibre entre les deux bras de l'étude, les patientes du bras

chirurgical avaient une maladie plus avancée avec plus de tumeurs de stade III–IV et plus de tumeurs > 6 cm, une histologie plus défavorable et une radio-chimiothérapie moins fréquente. Enfin, deux patientes présentant une atteinte ganglionnaire para-aortique n'ont pas reçu de radiothérapie à champ étendu et deux des huit décès dans le groupe chirurgical n'étaient pas liés à la progression de la maladie. En plus, la morbidité dans cette étude est décrite dans environ 40 % des patientes et la majorité des curages lombo-aortiques ont été réalisés par voie ouverte. L'étude compte ainsi de nombreux biais méthodologiques qui réduisent la validité des résultats.

La deuxième étude randomisée est celle du groupe AGO, l'étude UTERUS-11 [168]. Cette étude a inclus 240 patientes de stade IIB-IVA, dont 51 % de stade IIIC1 dans le bras chirurgie. Les patientes ont été randomisées dans un bras avec une stadification clinique par imagerie (TDM, IRM ou TEP-TDM) et dans un bras avec stadification chirurgicale par curage aortique trans ou rétropéritonéale. Un PET-TDM a été effectué uniquement chez 47 patientes. La chirurgie a surstadifié 33 % des patientes dans le bras chirurgical contre 8 % dans le bras imagerie. L'analyse anatomopathologique du curage a mis en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne dans 51 % des patientes et une atteinte lombo-aortique dans 24 %. Vingt-trois pour cent des patientes dans le bras chirurgie ont reçu une radio-chimiothérapie en champ étendu, contre 12 % dans le bras radiologique. Les complications peropératoires et postopératoires sont décrites dans 1,6 % et 7,3 % des patientes respectivement. Aucune patiente n'a eu un retard dans le début de la radio-chimiothérapie secondaire à des complications postopératoires. Aucune patiente n'a présenté une toxicité précoce de grade III. Les auteurs montrent une différence non significative sur la SSM, l'objectif primaire de l'étude, en faveur du bras chirurgie. Dans une analyse post-hoc, les auteurs reportent une amélioration significative dans la survie spécifique liée au cancer et dans la SSM des patientes de stade IIB. Cette étude a été critiquée par sa méthodologie, en particulier sur le calcul du nombre des patientes. Les auteurs ont estimé une SSM à 5 ans de 36,5 % dans le bras contrôle, qui correspond aux taux de survie de traitement par radiothérapie seule. La SSM à 5 ans se situe autour de 55–60 % selon les résultats de l'étude EMBRACE ou les résultats de la méta-analyse Cochrane [169,170], chiffres qui finalement correspondent aux taux de survie retrouvés dans le bras contrôle de l'étude UTERUS-11. Les auteurs ont également surestimé le bénéfice de la chirurgie. Une augmentation de presque 20 % de SSM grâce à la stadification chirurgicale est excessive, tenant compte du taux d'amélioration de la survie avec le rajout de la chimiothérapie hebdomadaire à la radiothérapie [170]. Finalement, l'étude UTERUS-11 n'avait pas de puissance statistique suffisante.

L'étude internationale randomisée de phase III PAROLA vise à évaluer le bénéfice en termes de SSM à 3 ans de la lymphadénectomie aortique chez les patientes de stade IIIC1 au TEP/TDP préthérapeutique. Cette étude ouvrira début 2023.

Synthèse : les publications autour de cette question comportent des études randomisées, des études de cohortes et des études rétrospectives. Les résultats de la littérature sont hétérogènes. Il y a finalement peu de données sur l'intérêt de la lymphadénectomie lombo-aortique pour les patientes de stade IIIC1 avec TEP-TDM préthérapeutique. L'étude PAROLA permettra de répondre à la question sur l'intérêt pronostique du curage aortique chez les patientes de stade IIIC1.

4.4.3. Question 25 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué (P), la réalisation de celui-ci par voie rétropéritonéale (I) comparée à la voie transpéritonéale (O) modifie-t-elle la prise en charge ? (PICO 25)*

Recommandation 25

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander une voie d'abord cœlioscopique spécifique pour modifier la prise en charge.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

On retrouve environ 3000 cas de cancer du col de l'utérus par an en France et 1000 décès. Dans les stades localement avancés, l'indication de la réalisation d'un curage lombo-aortique (CLA) peut être posée afin d'adapter le traitement. Lorsque le CLA est réalisé, la connaissance de l'atteinte ganglionnaire présente deux intérêts principaux : elle permet de mieux définir le pronostic en termes de survie et de modifier le champ d'irradiation thérapeutique selon les territoires atteints. Nous avons sélectionné des études analysant le nombre de ganglions prélevés selon la voie d'abord en partant du principe qu'un curage plus exhaustif entraînera une modification des champs d'irradiation. Actuellement, il n'existe pas de recommandation concernant le type de chirurgie à réaliser. La voie transpéritonéale a été la première technique mise au point mais la voie rétropéritonéale est de plus en plus utilisée.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis de retrouver 3 méta-analyses étudiant le nombre de ganglions prélevés selon les voies d'abord. Nous n'avons pas retrouvé de données concernant les délais d'instauration des traitements adjuvants.

Dans une méta-analyse de décembre 2021 s'intéressant en partie au cancer du col (1481 CLA sur 2354), Kung Pen Li et al. [171] (QP modérée) ont analysé 13 études et concluaient à une augmentation du nombre de ganglions prélevés par voie rétropéritonéale comparativement à la voie transpéritonéale (p 0,04).

Cette méta-analyse s'intéressait notamment aux études rétrospectives comparatives suivantes :

- Akladios et al. [172] (QP basse) ont étudié de façon rétrospective 51 curages lombo-aortiques par voie transpéritonéale (dont 22 pour cancer du col) comparés à 21 curages par voie extrapéritonéale (dont 16 pour cancer du col). L'objectif principal de l'étude concernait la morbidité des voies d'abord. Cette étude retrouvait de manière significative un nombre plus important de ganglions prélevés par voie transpéritonéale (17 vs 13 ; $p < 0{,}029$), cependant, les auteurs n'ont pas retrouvé cette différence sur les deux dernières années de l'étude, expliquant ceci par l'amélioration de la technique chirurgicale ;
- Salhi et al. [173] (QP basse) ont étudié 92 curages lombo-aortiques pour cancer du col localement avancé. On retrouvait une différence significative sur le nombre de ganglions prélevés plus important par voie rétropéritonéale comparativement à la voie transpéritonéale (8,5 vs 11,3 ; $p < 0{,}01$) ;
- Naoura et al. [174] (QP basse) ont étudié 63 cancers du col de l'utérus ayant bénéficié d'un curage lombo-aortique, 41 par voie rétropéritonéale et 22 par voie transpéritonéale. On ne retrouvait pas de différence significative concernant le nombre de ganglions prélevés entre les deux voies d'abord (12 vs 15, p 0,17) ;
- Beytout et al. [175] (QP basse) ont réalisé une étude rétrospective comparant 44 curages par voie extrapéritonéale et 56 par voie transpéritonéale (dont 47 cancers du col, 27 par voie rétropéritonéale et 20 par voie intrapéritonéale). On ne retrouvait pas de différence significative concernant le nombre de ganglions enlevés (12 vs 16, p 0,9) ;

- Kerbage et al. [176] (QP basse) ont étudié les curages lombo-aortiques de façon comparative entre la voie rétropéritonéale et la voie transpéritonéale. Sur les 1304 patientes, 788 présentaient un cancer du col (104 cœlioscopies transpéritonéales, 572 cœlioscopies rétropéritonéales, 78 chirurgies robot-assistées transpéritonéales et 37 rétropéritonéales). On retrouvait moins de ganglions prélevés dans le groupe chirurgie robot-assistée transpéritonéale comparativement aux autres groupes (16 vs 21 $p < 0,05$) ;
- Prodromidou et al. [177] (QP basse) ont étudié dans une méta-analyse de 2018 comportant 7 études, 127 cancers du col (étude portant sur les cancers du col, de l'endomètre et de l'ovaire) ayant bénéficié d'un CLA par voie transpéritonéale (47) ou rétro péritonéale (80). On ne retrouvait pas de différences significatives concernant le nombre de ganglions prélevés (p 0,58). Il est intéressant de noter que la méta-analyse de Prodromidou comporte 7 des 13 articles analysés dans la méta-analyse de Li ;
- Capozzi et al. [178] (QP basse) ont réalisé une méta-analyse en mai 2021 portant sur 19 études et s'intéressant à 1112 curages lombo-aortiques (390 TP et 722 EP) pour cancer du col localement avancé. On ne retrouvait pas de différence significative concernant le nombre de ganglions prélevés (p 0,461).

Synthèse : l'abord rétropéritonéal a été plus étudié que l'abord transpéritonéal pourtant considéré comme la référence. La majorité des études disponibles comparent la stadification par l'imagerie et la stadification chirurgicale, mais peu comparent les voies d'abord. Nous n'avons pas retrouvé d'étude prospective randomisée. Les études sélectionnées retrouvent des résultats contradictoires. Seule la méta-analyse de Li et al. [171] retrouve une différence significative sur le nombre de ganglions prélevés en faveur de l'abord rétropéritonéal mais les études portent sur l'ensemble des cancers gynécologiques. Les deux autres méta-analyses [177,178] ne retrouvent pas de différences significatives. Il est intéressant de noter que l'étude de Prodromidou plus ancienne que celle de Li comporte 7 des 13 articles de la méta-analyse de Li. De plus la méta-analyse de Capozzi s'intéressant uniquement aux CLA dans le cancer du col avec un effectif important ne retrouve pas de différences entre les deux voies d'abord. Nous n'avons pas retrouvé de données concernant les délais d'instauration des traitements adjuvants en fonction de la chirurgie réalisée.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir si la voie rétropéritonéale comparée à l'abord transpéritonéal permettrait une modification de la prise en charge.

4.4.4. Question 26 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué (P), la réalisation de celui-ci par voie rétropéritonéale (I) comparée à la voie transpéritonéale (O) modifie-t-elle le pronostic ? (PICO 26)*

Recommandation 26

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander une voie d'abord cœlioscopique spécifique pour améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

On retrouve environ 3000 cas de cancer du col de l'utérus par an en France et 1000 décès. Dans les stades localement avancés, l'indication de la réalisation d'un curage lombo-aortique (CLA) peut être posée afin d'adapter le traitement.

Lorsque le CLA est réalisé, la connaissance de l'atteinte ganglionnaire présente deux intérêts principaux : elle permet de mieux définir le pronostic en termes de survie et de modifier le champ d'irradiation thérapeutique selon les territoires atteints.

Actuellement, il n'existe pas de recommandation concernant le type de chirurgie à réaliser. La voie transpéritonéale a été la première technique mise au point mais la voie rétropéritonéale est de plus en plus utilisée.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis d'étudier 8 études, 1 étude rétrospective comparative [179], 4 études rétrospectives non comparatives [166,180–182], une étude de cohorte [183] et deux études prospectives comparatives [184,185].

Mezquita et al. [180] (QP basse) ont étudié rétrospectivement 67 patientes ayant bénéficié d'un curage pelvien et lombo-aortique par voie transpéritonéale pour cancer du col de l'utérus localement avancé (stade IB2 à IVA). L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sûreté du curage ganglionnaire. On retrouvait dans cette étude une survie globale à 5 ans de 67,3 % et une survie sans récidive à 5 ans de 60,5 %.

Leblanc et al. [183] (QP basse) ont étudié de façon prospective 196 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie rétropéritonéale pour cancer du col localement avancé. Pour une moyenne de 22 ganglions enlevés 15,3 % de ganglions positifs en anatomopathologie ont été mis en évidence. Après un suivi médian de 21 mois l'étude retrouvait un taux de récidive de 22,4 % et un taux de décès de 66 %.

Chargari et al. [179] (QP basse) ont étudié rétrospectivement 119 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie rétropéritonéale pour cancer du col localement avancé. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact du CLA sur la survie comparativement au groupe ayant bénéficié d'une évaluation par imagerie seule. La survie globale à 3 ans était de 86 %, la survie sans récidive à 3 ans était de 80 %, la survie sans récidive locale à 3 ans était de 90,5 % et sans récidive à distance de 87 %. La médiane du nombre de ganglions prélevés était 14 et 7,6 % des patients ont eu une analyse anatomopathologique ganglionnaire positive.

Gouy et al. [185] (QP basse) ont étudié de façon prospective multicentrique 227 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie rétropéritonéale pour cancer du col localement avancé afin d'évaluer l'impact thérapeutique de celui-ci et la survie. Les résultats retrouvent une survie globale à 5 ans de 78 % et une survie sans récidive à 5 ans de 62 %. On retrouvait 12 % de ganglions positifs en anatomopathologie.

Diaz Feijoo et al. [181] (QP basse) ont étudié de façon rétrospective 3 groupes de patientes, le groupe 1 ayant bénéficié d'un curage pelvien et d'un curage lombo-aortique, le groupe 2 d'un curage lombo-aortique seul et le groupe 3 d'une imagerie seule. Les patientes incluses présentaient un cancer du col de stade supérieur à IIIC. Le curage lombo-aortique était réalisé par voie rétropéritonéale. Le groupe 2 regroupait 111 patientes pour lesquelles on retrouvait une survie globale à 5 ans de 63,2 % et une survie sans récidive à 5 ans d'environ 50 %. On retrouvait 29,7 % de ganglions positifs en anatomopathologie dans ce groupe.

Leblanc et al. [182] (QP basse) ont étudié rétrospectivement 181 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie rétropéritonéale pour cancer du col localement avancé. Après un suivi médian de 26,8 mois on retrouvait une survie globale de 67,4 % à 3 ans et une survie sans récidive de 63,9 % à 3 ans. On retrouvait 24,5 % de ganglions positifs au niveau para-aortique.

Gold et al. [166] (QP basse) ont analysé 555 CLA par abord rétropéritonéal dans une étude rétrospective comparative. L'objectif principal était d'étudier l'impact du CLA sur la survie chez des patientes présentant un cancer du col localement avancé. Dans les stades III et IV on retrouvait une survie globale à 4 ans de 54,3 % et une survie sans récidive à 4 ans de 48,9 %.

Benito et al. [183] (QP basse) ont étudié une cohorte de 30 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie rétropéritonéale dans le cadre d'un cancer du col. L'objectif principal de l'étude était

l'évaluation de l'impact du CLA sur la survie. Les résultats retrouvaient une survie sans récidive de 93,3 % après un suivi médian de 15,6 mois et 6,6 % de décès. On retrouvait 26,7 % de curages positifs en anatomopathologie.

Synthèse : l'analyse de la littérature n'a pas permis de retrouver d'étude comparative entre les deux voies d'abord concernant le pronostic. Nous avons retrouvé plusieurs études étudiant la voie d'abord extrapéritonéale mais seulement une étudiant l'abord transpéritonéal (et celle-ci couple le curage pelvien et le curage lombo-aortique). De plus l'atteinte ganglionnaire étant un facteur pronostic connu nous avons cherché dans ces études le taux de positivité des curages.

L'ensemble des études observationnelles retrouve des taux de survie globale et de survie sans récidive comparables. Concernant l'étude analysant l'abord transpéritonéal la survie globale est en moyenne de 67,3 % et la survie sans récidive de 60,5 % à 5 ans. Selon des séries rétrospectives étudiant l'abord rétropéritonéal les survies globales allaient en moyenne de 58,3 % à 78 % [181,182,185] et les survies sans récidive à 5 ans de 56,3 % à 6 2 % [182,185].

Le taux de ganglions positifs retrouvés par voie extrapéritonéale varie de 7,6 à 29 % (les études ayant un taux plus élevé sont plus anciennes et utilisaient comme imagerie de référence l'IRM ou le scanner non couplé au TEP, et dans l'étude de Diaz Feijoo les patientes ayant une imagerie positive au niveau lombo-aortique étaient incluses). Dans l'étude de Mezquita [180] le prélèvement ganglionnaire était positif chez 17,9 % des patientes (CLA seul) avec un curage par abord transpéritonéal.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir si la voie rétropéritonéale comparée à l'abord transpéritonéal permettrait une modification du pronostic.

4.4.5. Question 27 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué (P), la réalisation de celui-ci par voie rétropéritonéale (I) comparée à la voie transpéritonéale (O) modifie-t-elle la morbidité ? (PICO 27)*

Recommandation 27

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué (P), il est recommandé de réaliser une cœlioscopie par abord rétropéritonéal (I) comparativement à la cœlioscopie intrapéritonéale (C) pour diminuer la morbidité du geste opératoire (O).

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

On retrouve environ 3000 cas de cancer du col de l'utérus par an en France et 1000 décès. Dans les stades localement avancés, l'indication de la réalisation d'un curage lombo-aortique (CLA) peut être posée afin d'adapter le traitement.

Lorsque le CLA est réalisé, la connaissance de l'atteinte ganglionnaire présente deux intérêts principaux : elle permet de mieux définir le pronostic en termes de survie et de modifier le champ d'irradiation thérapeutique selon les territoires atteints.

Actuellement, il n'existe pas de recommandation concernant le type de chirurgie à réaliser. La voie transpéritonéale a été la première technique mise au point mais la voie rétropéritonéale est de plus en plus utilisée.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis de retrouver 3 méta-analyses étudiant la morbidité per- et postopératoire des deux voies d'abord.

Dans une méta-analyse de décembre 2021 s'intéressant en partie au cancer du col (1481 CLA sur 2354), Kung Pen Li et al. [171] (QP modérée) ont analysé 13 études qui n'ont pas retrouvé de différences significatives concernant les complications peropératoires et postopératoires.

Cette méta-analyse s'intéresse notamment aux études rétrospectives comparatives suivantes :

- Akladios et al. [172] (QP basse) ont étudié de façon rétrospective 51 curages lombo-aortiques par voie transpéritonéale (dont 22 pour cancer du col) comparé à 21 curages par voie extrapéritonéale (dont 16 pour cancer du col). L'objectif principal de l'étude concernait la morbidité des voies d'abord. On ne retrouvait pas de différence concernant les complications per- et postopératoires (lésions viscérales en peropératoire et classification des complications postopératoires selon Dindo-Clavien), ni concernant la durée d'hospitalisation. La durée de l'intervention était plus importante de façon significative par voie transpéritonéale (200 min vs 125,6 min ; $p < 0{,}001$) ;
- Salhi et al. [173] (QP basse) ont étudié 92 curages lombo-aortiques pour cancer du col localement avancé. On ne retrouvait pas de différence concernant les complications per- et postopératoires (plaie d'organe et plaie vasculaire et en postopératoire infection urinaire, douleur et anémie, lymphocèle et lymphœdème dans le mois suivant l'intervention). Le temps d'intervention était plus important par abord transpéritonéal (158 min vs 109 min, $p < 0{,}001$) ;
- Naoura et al. [174] (QP basse) ont étudié 63 cancers du col de l'utérus ayant bénéficié d'un curage lombo-aortique, 41 par voie rétropéritonéale et 22 par voie transpéritonéale. On ne retrouvait pas de différence sur les taux de complications per- et postopératoires (plaie d'organe et plaie vasculaire et classification des complications postopératoires selon Dindo-Clavien), la durée d'hospitalisation, la durée d'intervention et le taux de laparoconversion ;
- Beytout et al. [175] (QP basse) ont réalisé une étude rétrospective comparant 44 curages par voie extrapéritonéale et 56 par voie transpéritonéale (dont 47 cancers du col, 27 par voie rétropéritonéale et 20 par voie intrapéritonéale). Il n'y avait pas de différence concernant la durée d'intervention, les complications peropératoires (transfusion, plaie vasculaire et lésion intestinale) et postopératoires (19 % de complications précoces comprenant des infections urinaires et de lymphocèles, des événements thromboemboliques et des emphysèmes sous-cutanés et 12 % de lymphocèles à long terme), la durée d'hospitalisation et le nombre de laparoconversions ;
- Kerbage et al. [176] (QP basse) ont étudié les curages lombo-aortiques de façon comparative entre la voie rétropéritonéale et la voie transpéritonéale. Sur les 1304 patientes, 788 présentaient un cancer du col (104 cœlioscopies transpéritonéales, 572 cœlioscopies rétropéritonéales, 78 chirurgies robot-assistées transpéritonéales et 37 rétropéritonéales). Cette étude récente (2020) retrouvait une durée opératoire moindre de manière significative pour l'abord rétropéritonéal en cœlioscopie (207,1 min vs 214,6 min ; $p < 0{,}04$) ;
- Prodromidou et al. [177] (QP basse) ont étudié dans une méta-analyse de 2018 comportant 7 études, 127 cancers du col (étude portant sur les cancers du col, de l'endomètre et de l'ovaire) ayant bénéficié d'un CLA par voie transpéritonéale (47) ou rétropéritonéale (80). On ne retrouvait pas de différences significatives concernant les complications postopératoires (p 0,09). La durée opératoire totale n'était pas significativement différente mais la durée du curage seul était plus importante par voie transpéritonéale (MD = 35,18 min (IC 5,59–64,76) ; $p < 0{,}02$) et les complications peropératoires étaient plus nombreuses (OR = 2,4 (IC 1,02–5,63) ; $p < 0{,}04$). Le type de complications n'était pas détaillé. La durée d'hospitalisation n'était pas différente selon les techniques (p 0,54). Il est intéressant de noter que la méta-analyse de Prodromidou comporte 7 des 13 articles analysés dans la méta-analyse de Li ;

- Capozzi et al. [178] (QP basse) ont réalisé une méta-analyse de mai 2021 portant sur 19 études et s'intéressant à 1112 curages lombo-aortiques (390 TP et 722 EP) pour cancer du col localement avancé. On ne retrouvait pas de différence significative concernant la durée opératoire (p 0,932), le nombre de laparoconversions (p 0,889), la durée d'hospitalisation (p 0,932) et les complications postopératoires (p 0,291) comprenant des lymphocèles, des lymphœdèmes, des perforations intestinales et des hématomes. On retrouvait cependant significativement plus de complications peropératoires dans le groupe transpéritonéal (3,1 % vs 1,1 % ; $p < 0,018$) comprenant des lésions vasculaires en majorité, des lésions urétérales et intestinales.

Synthèse : l'abord rétropéritonéal a été plus étudié que l'abord transpéritonéal pourtant considéré comme la référence. La majorité des études disponibles comparent le staging par l'imagerie et le staging chirurgical mais peu comparent les voies d'abord. Nous n'avons pas retrouvé d'étude prospective randomisée comparative. Nous avons retrouvé 3 méta-analyses dont une seule s'intéresse spécifiquement au cancer du col. L'ensemble des études suggère qu'un abord transpéritonéal entraîne une majoration de la morbidité peropératoire, sans différence sur la durée d'hospitalisation ou les complications postopératoires ; l'abord rétropéritonéal permettrait de s'affranchir des difficultés liées à la présence du tube digestif.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir si la voie rétropéritonéale comparée à l'abord transpéritonéal permettrait une modification de la prise en charge et du pronostic.

4.4.6. Question 28 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué (P), le prélèvement de plus de 10 ganglions (I) comparé à moins de 10 ganglions (O) permet-il de modifier la prise en charge ? (PICO 28)*

Recommandation 28

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander un nombre minimal de ganglions prélevés permettant de modifier la prise en charge.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

On retrouve environ 3000 cas de cancer du col de l'utérus par an en France et 1000 décès. Dans les stades localement avancés, l'indication de la réalisation d'un curage lombo-aortique (CLA) peut être posée afin d'adapter le traitement.

Lorsque le CLA est réalisé, la connaissance de l'atteinte ganglionnaire présente deux intérêts principaux : elle permet de mieux définir le pronostic en termes de survie et de modifier le champ d'irradiation thérapeutique selon les territoires atteints.

Actuellement, il n'existe pas de recommandations concernant le nombre de ganglions à prélever. Il est envisageable que l'exhaustivité du curage ait un impact sur la prise en charge thérapeutique, si le curage est positif la patiente devrait bénéficier d'une irradiation élargie au niveau lombo-aortique.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis d'étudier 1 registre de surveillance comparatif étudiant le prélèvement du nombre de ganglions lors d'un curage chez des patientes présentant un cancer du col de l'utérus (stade IA2, IB, IIA FIGO 2009).

Shah et al. [186] (QP très basse) ont étudié 5522 patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire dans le cadre d'un cancer du col de l'utérus (IA2-IIA FIGO 2009) entre 1988 et 2005. Le type de curage n'était pas décrit. L'objectif principal de l'étude était l'effet thérapeutique du curage (SG et SSR), la positivité du curage selon le nombre de ganglions prélevés ayant été également étudié. Les patientes étaient réparties en quatre groupes : < ou = 10 ganglions (n = 893), 11–20 (n = 2030), 21–30 (n = 1493), > 30 (n = 112). Leurs résultats retrouvaient des taux de ganglions positifs à 15 % quand 1 à 10 ganglions étaient prélevés, à 79 % quand 1 à 30 ganglions étaient prélevés et à 85 % quand 1 à 35 ganglions étaient prélevés.

Synthèse : l'analyse de la littérature a retrouvé un nombre moyen de ganglions prélevés au niveau lombo-aortique entre 5 et 20. Nous n'avons pas retrouvé d'étude prospective randomisée comparative analysant la positivité du CLA en fonction du nombre de ganglions prélevés. Cependant, une étude [186] retrouve une corrélation entre le nombre croissant de ganglions prélevés et la mise en évidence d'un curage positif en anatomopathologie. Il est raisonnable de penser qu'un résultat positif entraînera une modification de la prise en charge concernant l'extension du champ d'irradiation. Cependant, un seuil limite de ganglions prélevés ne peut pas être défini avec cette étude. De plus, l'absence de description du type de chirurgie ne permet pas l'étude du curage lombo-aortique spécifiquement.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir un seuil du nombre de ganglions à prélever dans les curages lombo-aortiques.

4.4.7. Question 29 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué (P), le prélèvement de plus de 10 ganglions (I) comparé à moins de 10 ganglions (O) permet-il d'améliorer le pronostic ? (PICO 29)*

Recommandation 29

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique est indiqué, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander un nombre minimal de ganglions prélevés permettant de modifier le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

On retrouve environ 3000 cas de cancer du col de l'utérus par an en France et 1000 décès. Dans les stades localement avancés, l'indication de la réalisation d'un curage lombo-aortique (CLA) peut être posée afin d'adapter le traitement.

Lorsque le CLA est réalisé, la connaissance de l'atteinte ganglionnaire présente deux intérêts principaux : elle permet de mieux définir le pronostic en termes de survie et de modifier le champ d'irradiation thérapeutique selon les territoires atteints.

Actuellement, il n'existe pas de recommandation concernant le nombre de ganglions à prélever. Il est envisageable que l'exhaustivité du curage ait un impact sur l'amélioration du pronostic.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis d'étudier 2 registres de surveillance comparatifs et 3 études rétrospectives comparatives étudiant le prélèvement du nombre de ganglions lors d'un curage lombo-aortique chez des patientes présentant un cancer du col de l'utérus.

Shah et al. [186] (QP basse) ont étudié dans un registre de surveillance 5522 patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire dans le cadre d'un cancer du col de l'utérus (IA2-IIA FIGO 2009) entre

1988 et 2005. L'objectif principal de l'étude était l'effet thérapeutique du curage (SG et SSR). La description du type de curage n'était pas précisée. Les patientes ont été réparties en quatre groupes : < ou = 10 ganglions (n = 893), 11–20 (n = 2030), 21–30 (n = 1493), > 30 (n = 112). Parmi les femmes ayant un statut N + en anatomopathologie l'augmentation du nombre de ganglions prélevés n'avait pas d'impact sur la survie spécifique au cancer (HR 0,75 ; IC [0,47–1,22]). Parmi les femmes ayant un statut N– en anatomopathologie l'augmentation du nombre de ganglions prélevés avait un impact sur la survie spécifique au cancer ; par rapport aux patientes avec un curage de moins de 10 ganglions, celles avec un curage prélevant plus de 30 ganglions avaient 29 % moins de risque de décès (HR = 0,76 ; IC 0,53–1,09) et celles avec un curage prélevant plus de 30 ganglions avaient 36 % moins de risque de décès (HR = 0,64 ; IC 0,43–0,96).

Rossi et al. [187] (QP très basse) ont étudié dans un registre de surveillance 4059 patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire dans le cadre d'un cancer du col de l'utérus tous stades confondus entre 1988 et 1998. La description du type de curage n'était pas précisée. L'objectif principal était l'effet thérapeutique du curage. Les analyses en sous-groupe retrouvaient, parmi les stades I et II, que le prélèvement de plus de 6 ganglions permettait une amélioration de la survie (p 0,001), et parmi les stades III et IV, que le prélèvement d'au moins 16 ganglions permettait une amélioration de la survie globale (p 0,01).

Del Pino et al. [188] (QP très basse) ont étudié de façon rétrospective 109 patientes ayant bénéficié d'un curage lombo-aortique par cœlioscopie rétropéritonéale dans le cadre d'un cancer du col (stade IB2 à IIIB). L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de l'impact pronostique et thérapeutique du curage. Dans le sous-groupe des patientes présentant une atteinte métastatique au niveau lombo-aortique, l'étude ne mettait pas en évidence de différence significative sur la SSR et la SG si le curage permettait le prélèvement de plus de 5 ganglions comparé à moins de 5 ganglions (p à 0,240 et 0,591 respectivement). On ne retrouvait pas non plus de différence significative en termes de mortalité parmi l'ensemble des patientes selon que le curage ait permis le prélèvement de plus de 5 ganglions ou moins (HR 1,93 [0,57–6,58], p 0,294).

Cho et al. [189] (QP très basse) ont étudié de façon rétrospective 207 patientes ayant bénéficié d'un curage lombo-aortique dans le cadre d'un cancer du col stade IB à IIA. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact du curage sur la survie (SG et SSR). On ne retrouvait pas de différence significative concernant la survie globale ni la survie sans récidive à 5 ans chez les patientes ayant bénéficié d'un curage prélevant plus de 5 ganglions ou moins (p < 0,855 et p < 0,692 respectivement).

Dans une étude rétrospective comparative, Ditto et al. [190] (QP très basse) ont étudié 526 patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire (pelvien et lombo-aortique confondus) entre 1980 et 2009 (cancer du col stade IA2 à IVA). L'objectif principal de l'étude était l'impact du nombre de ganglions prélevés et de la positivité du curage sur la survie. Le type de curage n'était pas détaillé. Les résultats ne retrouvaient pas de différence significative sur la survie si le curage prélevait 47 ganglions ou 29 (HR = 0,76 [0,54–1,06 ; p = 0,269]). On ne retrouvait pas de différence non plus concernant la survie sans récidive (HR = 0,75 [0,54–1,05 ; p = 0,223]).

Synthèse : l'analyse de la littérature n'a pas permis de retrouver d'étude prospective randomisée comparative. Cependant, l'étude de Shah et al. [186] retrouve une amélioration de la survie spécifique à la maladie chez les patientes N– ayant bénéficié d'un curage de plus de 30 ganglions. L'étude de Rossi et al. [187] retrouve également une corrélation entre l'augmentation du nombre de ganglions prélevés et l'amélioration de la survie. Cependant, dans ces deux registres le type de curage n'est pas détaillé, il est probable que les curages réalisés portent sur les régions pelviennes et para-aortiques de façon combinée.

Dans les deux études rétrospectives comparatives [188,189] il n'est pas mis en évidence de différence significative concernant la survie entre les patientes ayant bénéficié d'un curage de plus de 5 ganglions par rapport à moins de 5 ganglions. Dans l'étude de Ditto et al. [190] analysant les ganglions aux niveaux pelvien et lombo-aortique, on ne retrouve pas de différence significative concernant la survie selon le nombre de ganglions prélevés.

Les articles sélectionnés retrouvent des résultats contradictoires et aucune étude n'a répondu à la question.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir un seuil du nombre de ganglions à prélever dans les curages lombo-aortiques.

4.4.8. Question 30 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une tentative de curage lombo-aortique échoue par voie mini-invasive (P), la réalisation du geste par conversion en laparotomie (I) comparée à l'abandon de celui-ci (O) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 30)*

Recommandation 30

En cas d'échec de la voie mini-invasive pour la réalisation d'un curage lombo-aortique dans le cadre du bilan initial d'un cancer du col utérin, Il est recommandé de ne pas convertir en laparotomie.

RECOMMANTATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le curage lombo-aortique (CLA) permet une évaluation de l'atteinte ganglionnaire et une modification de la prise en charge des patientes par élargissement du champ d'irradiation. Cependant, il s'agit d'une intervention qui n'est pas dénuée de risque en termes de morbidité. Pour les patientes présentant une imagerie négative au niveau lombo-aortique (LAO) et qui vont bénéficier d'une évaluation chirurgicale, la balance bénéfice risque semble en faveur de la réalisation du curage (cf. PICO correspondante). Mais l'intérêt thérapeutique du curage n'ayant pas été démontré, la question de persister si la tentative de chirurgie par cœlioscopie échoue se pose.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis de retrouver : 1 étude prospective randomisée comparative et 2 études comparatives rétrospectives comparant le curage LAO par voie cœlioscopique et par laparotomie. Dans l'ensemble de la littérature étudiée, il n'a pas été retrouvé d'analyse en sous-groupe concernant les laparoconversions.

Lai et al. [167] (QP modérée) ont réalisé une étude prospective comparative randomisée étudiant le curage lombo-aortique dans les cancers du col de l'utérus par abord extrapéritonéal en laparotomie par rapport à la voie intrapéritonéale cœlioscopique. L'objectif principal de l'étude était d'étudier la morbidité ainsi que la survie. Dix-sept patientes ont été incluses dans le groupe laparotomie et 15 patientes dans le groupe cœlioscopie. Toutes les patientes avaient bénéficié d'une imagerie. On ne retrouvait pas de différence sur le contrôle tumoral à 3 mois (cœlioscopie 53 % vs laparotomie 71 % p = 0,314), ni sur l'apparition d'une récidive (59 % vs 73 % p = 0,427). On ne retrouvait pas non plus de différence sur le délai d'instauration des traitements adjuvants (p = 0,483), ni sur le nombre de ganglions prélevés (6,1 vs 5,9 ; p 0,881).

L'étude de Estape et al. [191] (QP basse) étudiait de façon rétrospective 63 curages ganglionnaires dans le cadre de cancer du col de l'utérus par robot (n = 32), cœlioscopie (n = 17) et laparotomie (n = 14). On retrouvait un nombre plus important de ganglions

prélevés dans le groupe robot (32,4) par rapport au groupe laparotomie (25,7) et à la voie cœlioscopique (18,6) ($p < 0,05$ et $p < 0,001$ respectivement). Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie parmi les 3 groupes.

Socolov et al. [192] (QP basse) ont étudié 126 curages pelviens et lombo-aortiques par laparotomie comparés à la voie cœlioscopique pour des cancers du col de l'utérus. Ils ne retrouvaient pas de différence significative concernant le nombre de ganglions prélevés (4 en laparotomie et 8 en cœlioscopie en moyenne, $p = 0,43$).

Synthèse : l'analyse de la littérature n'a pas retrouvé d'étude comparant la laparotomie par rapport à l'abstention après un échec de CLA par cœlioscopie. Nous n'avons pas non plus retrouvé d'analyses en sous-groupe concernant les laparoconversions. Nous avons donc sélectionné des études comparant les voies d'abord cœlioscopiques et la laparotomie afin d'évaluer l'impact thérapeutique. Une seule étude prospective comparative randomisée [167] ne retrouve pas de différence significative concernant l'apparition d'une récidive, le délai d'instauration des traitements adjuvants ni le nombre de ganglions prélevés. Les deux études rétrospectives rapportent des résultats contradictoires, la première [191] est en faveur de la voie de la chirurgie robot-assistée pour réaliser un curage plus exhaustif mais ne retrouve pas de différence significative concernant la survie, la seconde [192] ne retrouve pas de différence concernant le nombre de ganglions prélevés. Ces deux études regroupaient les curages pelviens et lombo-aortiques. Nous n'avons pas retrouvé d'éléments pouvant justifier de ne pas réaliser une laparotomie par crainte d'impacter la survie.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir si après échec d'un CLA par cœlioscopie la conversion du geste en laparotomie permet d'améliorer le pronostic.

4.4.9. Question 31 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une tentative de curage lombo-aortique par voie mini-invasive échoue (P), la réalisation du geste par conversion en laparotomie (I) comparée à l'abandon de celui-ci (O) augmente-t-elle la morbidité ? (PICO 31)*

Recommandation 31

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une tentative de curage lombo-aortique par voie mini-invasive échoue, il est recommandé de ne pas réaliser de laparoconversion pour ne pas augmenter la morbidité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le curage lombo-aortique (CLA) permet une évaluation de l'atteinte ganglionnaire et une modification de la prise en charge des patientes par élargissement du champ d'irradiation. Cependant, il s'agit d'une intervention qui n'est pas dénuée de risque en termes de morbidité. Pour les patientes présentant une imagerie négative par TEP-TDM au niveau lombo-aortique, l'intérêt thérapeutique du curage n'ayant pas été démontré, la question de persister si la tentative de chirurgie par cœlioscopie échoue se pose.

Argumentaire

L'analyse de la littérature a permis de retrouver : 2 étude prospectives comparatives [161,167], 2 études comparatives rétrospectives [191,193], 1 étude de cohorte [183], 1 revue de la littérature [185] et 2 études rétrospectives non comparatives [180,194]. Dans l'ensemble de la littérature étudiée, il n'a pas été retrouvé d'analyse en sous-groupe concernant les laparoconversions.

Lai et al. [167] (QP modérée) ont réalisé une étude prospective comparative randomisée étudiant le curage lombo-aortique dans les cancers du col de l'utérus par abord extrapéritonéal en laparotomie par rapport à la voie intrapéritonéale cœlioscopique. L'objectif principal de l'étude était d'étudier la morbidité ainsi que la survie. Dix-sept patientes ont été incluses dans le groupe laparotomie et 15 patientes dans le groupe cœlioscopie. Toutes les patientes avaient bénéficié d'une imagerie préthérapeutique. On ne retrouvait pas de différence sur les pertes sanguines entre les voies d'abord, ni sur la durée opératoire. Concernant les toxicités post-radiothérapie ≥ au grade 3, le taux était de 47 % dans le groupe cœlioscopie versus 29 % dans le groupe laparotomie (p 0,467)

L'étude de Estape et al. [191] (QP basse) étudiait de façon rétrospective comparative 63 CLA par robot ($n = 32$), cœlioscopie ($n = 17$) et laparotomie ($n = 14$). On retrouvait 11,8 % de complications peropératoires par voie cœlioscopique contre 0 % en laparotomie, 23,5 % de complications postopératoires par cœlioscopie contre 28,6 % par laparotomie (résultats statistiquement non significatifs mais cliniquement pertinents). On retrouvait plus de recours à la transfusion lors des chirurgies par laparotomie comparativement à la chirurgie robot-assistée (35,7 % vs 3,13 % $p < 0,007$).

Weiser et al. [193] (QP très basse) ont étudié de façon rétrospective comparative 288 curages lombo-aortiques chez des patientes présentant un cancer du col de l'utérus localement avancé par laparotomie (abord transpéritonéal comparé à l'abord rétropéritonéal). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la morbidité des voies d'abord. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant les complications peropératoires. Les résultats concernant la toxicité de la radiothérapie postopératoire selon la chirurgie initiale n'étaient pas différents en termes de nombre d'évènements (35,2 % vs 44,9 % p 0,12) mais il y avait plus d'occlusions intestinales et de lésions intestinales non obstructives dans le groupe transpéritonéal (11,5 vs 3,9 %, p 0,03).

Gouy et al. [161] (QP basse) ont étudié de façon prospective multicentrique 237 patientes ayant bénéficié d'un CLA par cœlioscopie (dont 227 par voie rétropéritonéale) afin d'évaluer l'impact thérapeutique de celui-ci. L'analyse des complications chirurgicales retrouvait 19,8 % de complications de grade 1, 3,8 % de grade 2 et 6,75 % de grade 3. Il n'y a eu dans cette étude qu'une laparoconversion (cause non précisée).

Mezquita et al. [180] (QP basse) ont étudié rétrospectivement 67 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie cœlioscopique transpéritonéale. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sûreté du curage pelvien et lombo-aortique. Les auteurs retrouvaient 5,6 % de complications peropératoires et 10,4 % de complications postopératoires.

Gouy et al. [185] (QP basse) ont étudié 8 essais dans une revue de la littérature, regroupant 471 patientes ayant bénéficié d'un CLA par laparotomie ou par cœlioscopie. Les résultats retrouvaient 10 à 19 % de complications pour les chirurgies par laparotomie et 0 à 7 % pour les chirurgies par cœlioscopie.

L'étude de Souadka et al. [194] (QP basse) analysant 96 CLA par cœlioscopie (89 rétropéritonéale et 7 transpéritonéale) n'a pas retrouvé de complications peropératoires et 11,4 % de complications postopératoires. Dix patientes ont présenté un lymphocèle (10,4 %) dont 3 ont été reprises chirurgicalement (3,1 %) et une patiente a présenté une insuffisance rénale sévère (grade 4).

Benito et al. [183] (QP basse) ont étudié une cohorte de 30 patientes ayant bénéficié d'un CLA par voie cœlioscopique rétropéritonéale dans le cadre d'un cancer du col. Les résultats retrouvaient un taux de complications peropératoires de 6,6 %.

Synthèse : l'analyse de la littérature n'a pas retrouvé d'étude comparant la laparotomie par rapport à l'abstention après un échec de CLA par cœlioscopie. Nous n'avons pas non plus retrouvé d'analyses en sous-groupe concernant les laparoconversions. Nous avons donc

sélectionné des études comparant les voies d'abord cœlioscopique et la laparotomie afin d'évaluer la morbidité. Une seule étude prospective comparative randomisée étudiant les deux voies d'abord [167] ne retrouve pas de différence significative concernant les pertes sanguines et la durée opératoire, ni de différence significative sur les taux de toxicités post-radiothérapie ; néanmoins, il s'agit d'une étude avec un petit effectif de patientes. Une étude rétrospective comparative [191] retrouve 35,3 % de complications par cœlioscopie contre 28,6 % en laparotomie mais le résultat n'est pas statistiquement significatif. Nous avons également cherché à connaître les moyennes des taux de complication des deux voies d'abord. Ces études non comparatives retrouvent en moyenne 13,65 % de complications pour la voie cœlioscopique (de 6,6 à 30,35 %) et l'étude de Gouy et al. [185] retrouve 10 à 19 % de complications par voie de laparotomie. Les données actuelles de la littérature ne nous permettent pas de répondre à la question posée.

Perspective : des études prospectives, randomisées et de bon niveau de preuve sont nécessaires pour définir si après échec d'un CLA, la laparoconversion augmente la morbidité du geste par rapport à l'abandon de celui-ci.

4.4.10. Question 32 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC1 dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée (P), l'exérèse de l'adénopathie suspecte en complément du curage lombo-aortique (CLAO) de stadification initiale (I) comparée à un curage LAO seul (O) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 32)

Recommandation 32

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC1 dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander l'exérèse de l'adénopathie suspecte en complément du curage lombo-aortique de stadification initiale afin d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le cancer du col de stade IIIC1 correspond aux patientes ayant une atteinte ganglionnaire pelvienne métastatique selon la classification FIGO la plus récente. Partant du postulat qu'une stadification chirurgicale lombo-aortique sera réalisée, cette PICO pose la question de l'exérèse sélective de l'adénopathie suspecte pelvienne. La qualité de la réponse à la radio-chimiothérapie de cette adénopathie et la morbidité induite chirurgicalement et/ou en radio-chimiothérapie sous-tendent cette question.

Argumentaire

La question de la stadification ganglionnaire lombo-aortique, bien qu'ancienne, n'est toujours pas résolue. La place de cette chirurgie de stadification à l'avènement du PET-TDM est toujours indécise et la littérature manque d'essais randomisés. Les recommandations européennes de 2018 ne statuent ni sur l'indication systématique de PET-TDM pour les patientes avec un cancer du col localement avancé et suspicion d'envahissement ganglionnaire sur l'imagerie, ni sur la place de la stadification ganglionnaire lombo-aortique. Ces recommandations précisent que la lymphadénectomie pelvienne n'est pas nécessaire mais qu'un « debulking » des ganglions pelviens envahis peut être considéré.

Pour ce qui est de l'opportunité d'une stadification ganglionnaire pelvienne, qu'il y ait ou non envahissement suspecté en imagerie, la littérature est pauvre pour répondre à cette question et il n'y a en particulier ni essai randomisé ni méta-analyse ayant porté spécifiquement sur cette question. Historiquement, Cosin et al. ont rapporté en 1998 une étude de 4 groupes de patientes partagées en fonction de l'envahissement ganglionnaire et du type de geste réalisé [195]. Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire macroscopique ayant été réséquée en peropératoire avaient une survie équivalente à celle sans envahissement ganglionnaire ou envahissement micrométastatique, meilleure que celles avec des ganglions non extirpables. Une étude multicentrique de Diaz-Feijoo et al. [181] en 2022 sur 11 centres espagnols n'a pas montré de différence de survie chez les patientes avec un cancer du col de stade IIIC1 ou plus lorsqu'un debulking des ganglions pelviens était associé à la stadification lombo-aortique. Ils concluaient à l'intérêt de l'exérèse des ganglions pelviens pour limiter les indications de boost en radiothérapie et diminuer ainsi la morbidité, d'autant que des taux de complications similaires étaient observés. L'étude la plus récente de Olthof ayant inclus 190 patientes n'a pas mis en évidence de différence sur la survie entre une exérèse chirurgicale des ganglions pelviens métastatiques et un boost en radiothérapie sur ces adénopathies [196].

Enfin, parmi les patientes opérées pour cancer du col avancé, Wei et al. ont montré la persistance d'une atteinte ganglionnaire après radio-chimiothérapie concomitante si le diamètre en imagerie avant traitement était > 0,8 cm [197].

Ces éléments sont plutôt en faveur de l'exérèse des adénomégalies pathologiques pelviennes (mais non du curage complet) et seront à confirmer avec des études de qualité notamment essais randomisés/méta-analyses.

Synthèse : il existe seulement 3 études de faible qualité. Deux d'entre elles concluent à une possible amélioration du pronostic en réalisant une résection des ganglions métastatiques en plus de la stadification ganglionnaire. Une seule étude a comparé cette stratégie.

4.4.11. Question 33 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC1 dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée (P), la réalisation d'un curage pelvien en complément du curage lombo-aortique (CLAO) de stadification initiale (I) comparée à un curage LAO seul (O) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 33)

Recommandation 33

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC1 dont la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée, il est recommandé de ne pas réaliser de lymphadénectomie pelvienne en complément de la stadification ganglionnaire chirurgicale lombo-aortique.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le cancer du col de stade IIIC1 correspond aux patientes ayant une atteinte ganglionnaire pelvienne métastatique selon la classification FIGO la plus récente. Partant du postulat qu'une stadification chirurgicale lombo-aortique sera réalisée, cette PICO pose la question de la lymphadénectomie pelvienne complète en cas d'atteinte métastatique au PET-TDM. La qualité de la réponse à la radio-chimiothérapie de cette adénopathie et la morbidité induite chirurgicalement et/ou en radio-chimiothérapie sous-tendent cette question.

Argumentaire

La question de la stadification ganglionnaire lombo-aortique, bien qu'ancienne, n'est toujours pas résolue. La place de cette chirurgie de stadification à l'avènement du PET-TDM est toujours indécise et la littérature manque d'essais randomisés. Les recommandations européennes de 2018 ne statuent ni sur l'indication systématique de PET-TDM pour les patientes avec un cancer du col localement

avancé et suspicion d'envahissement ganglionnaire sur l'imagerie, ni sur la place de la stadification ganglionnaire lombo-aortique. Ces recommandations précisent que la lymphadénectomie pelvienne n'est pas nécessaire mais qu'un « debulking » des ganglions pelviens envahis peut être considéré.

Pour ce qui est de l'opportunité d'une stadification ganglionnaire pelvienne, qu'il y ait ou non envahissement suspecté en imagerie, la littérature est pauvre pour répondre à cette question et il n'y a en particulier ni essai randomisé ni méta-analyse ayant porté spécifiquement sur cette question. Historiquement, Cosin et al. ont rapporté en 1998 une étude de 4 groupes de patientes partagées en fonction de l'envahissement ganglionnaire et du type de geste réalisé [195]. Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire macroscopique ayant été réséquée en peropératoire avaient une survie équivalente à celles sans envahissement ganglionnaire ou envahissement micrométastatique, meilleure que celles avec des ganglions non extirpables. Une étude multicentrique de Diaz-Feijoo et al. [181] en 2022 sur 11 centres espagnols n'a pas montré de différence de survie chez les patientes avec un cancer du col de stade IIIC1 ou plus lorsqu'un debulking des ganglions pelviens était associé à la stadification lombo-aortique. Ils concluaient à l'intérêt de l'exérèse des ganglions pelviens pour limiter les indications de boost en radiothérapie et diminuer ainsi la morbidité, d'autant que des taux de complications similaires étaient observés. L'étude la plus récente de Olthof ayant inclus 109 patientes n'a pas mis en évidence de différence sur la survie entre une exérèse chirurgicale des ganglions pelviens métastatiques et un boost en radiothérapie sur ces adénopathies [196].

Enfin, parmi les patientes opérées pour cancer du col avancé, Wei et al. ont montré la persistance d'une atteinte ganglionnaire après radio-chimiothérapie concomitante si le diamètre en imagerie avant traitement était > 0,8 cm [197].

Par contre, la réalisation d'un curage pelvien avant radiothérapie pelvienne augmente le risque de lymphœdèmes et la morbidité de la prise en charge.

Synthèse : en l'absence de donnée prouvant l'impact pronostique du curage pelvien et du fait de la morbidité significative de l'association chirurgie et radio-chimiothérapie au niveau des aires ganglionnaires pelviennes, la lymphadénectomie pelvienne complète chez les patientes IIIC1 au PET-TDM n'est pas souhaitable.

4.4.12. Question 34 : *Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB2 à IIB à l'issue du bilan initial complet avec TEP-TDM (P), la réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification (I) comparée à l'absence de celui-ci (C) permet-elle d'améliorer le pronostic et/ou la prise en charge thérapeutique (O) ? (PICO 34)*

Recommandation 34

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB2 à IIB à l'issue du bilan initial complet d'imagerie avec TEP-TDM, il est recommandé de ne pas réaliser un curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification en cas de TEP-TDM négative.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

La question de la stadification ganglionnaire lombo-aortique, bien qu'ancienne, n'est toujours pas résolue. La place de cette chirurgie de stadification à l'avènement du TEP-TDM est toujours indécise et la littérature manque d'essais randomisés.

Argumentaire

Les recommandations européennes de 2018 ne statuent ni sur l'indication systématique de TEP-TDM pour les patientes avec un cancer du col localement avancé et suspicion d'envahissement ganglionnaire sur l'imagerie, ni sur la place de la stadification ganglionnaire lombo-aortique. Ces recommandations précisent que la lymphadénectomie pelvienne n'est pas nécessaire mais qu'un « debulking » des ganglions pelviens envahis peut être considéré.

Le TEP-TDM est associé à un taux de faux négatif significatif et incontesté de l'ordre de 12 % selon la dernière méta-analyse de Thellissen et al. [160]. Ce taux est en fait le reflet de l'augmentation du taux de détection des atteintes ganglionnaires lombo-aortiques par stadification chirurgicale après un PET-TDM négatif.

L'atteinte ganglionnaire lombo-aortique identifiée en analyse histologique reclasse le cancer en IIIC2 selon la classification FIGO 2018. L'absence d'identification de ces métastases lombo-aortiques, y compris en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne pourrait expliquer la grande hétérogénéité du stade III de la classification FIGO récemment revisitée [198].

De plus, il n'y a aucune donnée sur l'impact de la taille des métastases lombo-aortiques sur la stratégie thérapeutique, alors même que les faux négatifs du PET-TDM concernent essentiellement les micrométastases (et les cellules tumorales isolées).

La stadification chirurgicale ganglionnaire est associée à une morbidité supplémentaire, pouvant varier entre 0 et 16 % selon les études [168,199], d'autant plus faible qu'elle est effectuée par des équipes entraînées. Un autre écueil de la stadification chirurgicale est le risque de retarder la chimiothérapie, bien que les données de l'essai Randomisé UTERUS-11 ne valident pas cet argument [200].

Seuls les résultats de 2 essais randomisés sont disponibles dans la littérature à ce jour. Lai et al. en 2003 [167] ont conclu à une meilleure survie sans récidive et une meilleure survie globale des patientes ayant eu une stadification en imagerie seulement par rapport à celles ayant eu une stadification chirurgicale. Cet essai a été assez critiqué pour de nombreuses faiblesses : il y avait des différences majeures entre les caractéristiques des patientes entre les deux groupes et notamment moins de chimiothérapie concomitante dans le groupe des patientes opérées. Cet essai a été interrompu prématurément sans atteindre ses objectifs principaux, limitant donc sa valeur intrinsèque et ne permettant pas de répondre à la question posée.

Le second essai randomisé est l'essai UTERUS-11 par Marnitz et al. [168] rapporté en 2020 et ayant inclus 125 patientes avec un cancer du col de stade IIB à IVA dans chaque groupe de randomisation (stadification chirurgicale versus stadification imagerie). Il a montré un taux d'identification de 33 % supplémentaire de patientes avec atteinte métastatique ganglionnaire (40/121) et aucun délai avant l'initiation des traitements de radio-chimiothérapie concomitante. Après un suivi médian de 90 mois, il n'y avait pas de différence de survie sans récidive entre les deux groupes ($p = 0{,}084$). Pour les patientes avec un stade FIGO IIB, la stadification chirurgicale était supérieure à la stadification ganglionnaire clinique pour la survie sans récidive (HR 0,51, IC 95 % 0,30–0,86, $p = 0{,}011$). Enfin dans l'analyse post-hoc, la stadification chirurgicale était associée à une meilleure survie spécifique du cancer (HR 0,61, IC 95 % 0,40–0,93, $p = 0{,}020$).

La récente méta-analyse de Delara et al. [201] a inclus 5 études (dont 1 seul essai randomisé, celui de Lai et al.) pour un total de 1112 patientes. Elle a montré l'absence de différence sur la survie sans récidive (HR 1,13, IC 95 % 0,73–1,74 ; $I^2 = 75$ % ; $p < 0{,}01$) et la survie globale (HR = 1,06 ; IC 95 % = 0,66–1,69 ; $I^2 = 75$ % ; $p < 0{,}01$) entre la stadification chirurgicale et l'imagerie seule.

Il y a donc une relation incertaine entre l'amélioration de l'identification des métastases ganglionnaires lombo-aortiques et la translation sur l'amélioration de la survie de ces patientes. De plus, le taux d'atteinte ganglionnaire dans les stades IB2 à IIB est estimé à moins de 5 % dans ces mêmes séries en cas de Pet-scanner négatif, réduisant encore plus l'impact potentiel d'un curage aortique.

Synthèse : la TEP-TDM est associée à un taux de faux négatif significatif et incontesté de l'ordre de 12 % tous stades confondus mais

ne serait que de moins de 5 % pour les stades IB2 à IIB. La stadification chirurgicale ganglionnaire est associée à une morbidité supplémentaire, pouvant varier entre 0 et 16 % selon les études et l'impact sur la survie est discutée dans la littérature. Le seul essai randomisé valide de 2020 a montré un taux d'identification de 33 % supplémentaire de patientes avec atteinte métastatique ganglionnaire tous stades confondus mais sans différence de survie dans les 2 groupes. Ainsi, la réalisation d'un curage lombo-aortique dans les stades IB2 à IIB ne semble pas justifiée puisque le risque d'atteinte méconnue par la TEP-TDM est faible dans ce groupe (qualité de la preuve faible).

4.4.13. **Question 35 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC2 dont la TEP-TDM met en évidence une fixation ganglionnaire suspecte isolée en lombo-aortique (P), la réalisation d'un curage lombo-aortique (I) par rapport à l'absence de celui-ci (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 35)*

Recommandation 35

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIIC2 dont la TEP-TDM met en évidence une fixation ganglionnaire suspecte isolée en lombo-aortique, il n'est pas recommandé de réaliser un curage lombo-aortique de stadification.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le traitement de référence des cancers du col localement avancé est la radio-chimiothérapie concomitante pelvienne avec une extension des champs d'irradiation au niveau lombo-aortique en cas d'atteinte prouvée à la PET-TDM ou histologiquement.

Argumentaire

La stadification chirurgicale ganglionnaire est associée à une morbidité supplémentaire, pouvant varier entre 0 et 16 % selon les études [168,199], d'autant plus faible qu'elle est effectuée par des équipes entraînées. Un autre écueil de la stadification chirurgicale est le risque de retarder la chimiothérapie, bien que les données de l'essai randomisé UTERUS-11 ne valident pas cet argument [200].

L'association d'une chirurgie d'exérèse des adénopathies lombo-aortiques à l'extension des champs de radiothérapie aux aires lombo-aortiques majore probablement la morbidité. Il n'y a pas d'étude dans la littérature ayant évalué la survie de ce groupe spécifique de patientes pour lesquelles un curage lombo-aortique est effectué. À noter qu'il ne semble pas exister de centres pratiquant encore des lymphadénectomies lombo-aortiques en cas d'atteinte identifiée au PET-TDM.

Enfin, le taux de faux positif de la PET-TDM pour l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique est difficile à évaluer mais probablement négligeable et ne justifie pas une vérification histologique

Synthèse : lorsque la TEP-TDM met en évidence une atteinte ganglionnaire lombo-aortique métastatique, la probabilité de faux positif est négligeable. L'association d'un curage et d'une irradiation des aires lombo-aortiques majore la morbidité sans bénéfice démontré.

4.4.14. **Question 36 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage ganglionnaire lombo-aortique est indiqué (P), la réalisation d'un curage pelvien associé systématique (I) comparée à l'absence de réalisation de curage pelvien associé (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 36)*

Recommandation 36

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage ganglionnaire lombo-aortique est indiqué (P), il n'est pas recommandé de réaliser un curage pelvien systématique (I) associé au curage lombo-aortique.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le traitement de référence des cancers du col localement avancé est la radio-chimiothérapie concomitante pelvienne avec une extension des champs d'irradiation au niveau lombo-aortique en cas d'atteinte prouvée à la PET-TDM ou histologiquement.

Argumentaire

Partant du postulat de la réalisation d'un curage lombo-aortique, l'association d'un curage pelvien majore la morbidité, d'autant que celui-ci sera associé à la radio-chimiothérapie concomitante. Il n'y a pas de données ayant évalué l'impact sur la survie de ce curage pelvien associé à un curage lombo-aortique.

Synthèse : il n'existe pas réellement de données permettant de répondre à cette question mais la balance bénéfice-risque semble clairement en défaveur de l'association d'un geste chirurgical et d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante.

4.4.15. **Question 37 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué (P), un curage complet remontant jusqu'à la veine rénale gauche (I) par rapport à un curage limité à l'étage sous-mésentérique (C) permet-il d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 37)*

Recommandation 37

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué, il est recommandé de prendre l'artère mésentérique inférieure comme limite supérieure du curage.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le curage lombo-aortique de stadification pour cancer du col utérin localement avancé, lorsqu'il est indiqué, a pour objectif de préciser le statut ganglionnaire lombo-aortique pour définir le champ d'irradiation. À ce titre il peut avoir un impact pronostique en permettant d'améliorer la sélection des patientes éligibles à une extension de la radiothérapie pelvienne vers la région aortique. La question est donc celle de la capacité de la technique chirurgicale à identifier une atteinte lombo-aortique en fonction de la limite anatomique supérieure du curage, l'artère mésentérique inférieure ou la veine rénale gauche.

Argumentaire

Les données de la littérature pour répondre à cette question sont uniquement rétrospectives. Les travaux menés par l'équipe de Leblanc et al. comparant le taux d'atteinte ganglionnaire en cas de curage lombo-aortique (CLA) infra-mésentérique (CLAIM) ou infra-rénal (CLAIR), étaient en faveur d'un taux de curage positif équivalent (respectivement 17,9 % et 15,9 %, $p = 0{,}77$) entre les deux groupes (Azaïs et al., 2017 [202]) avec un taux très faible de métastase infra-rénale isolée en l'absence d'atteinte infra-mésentérique (3,3 % des

patientes avec une atteinte ganglionnaire lombo-aortique) (Leblanc et al., 2016, [184]). Les CLAIM sont des interventions plus courtes avec moins de ganglions prélevés en moyenne, sans qu'aucune différence de morbidité peropératoire ou postopératoires ou de pronostic (survie globale ou sans récidive) n'ait été observée entre les deux groupes (Petitnicolas et al., 2017, [203]).

Dans la série de Gil-Moreno et al. concernant 100 patientes, la proportion de patientes ayant une atteinte isolée supra-mésentérique est plus élevée (31 %) parmi les patientes avec une atteinte lombo-aortique (15 %) (Gil-Moreno et al., 2012, [204]). En 2020, une étude multicentrique espagnole, dont l'équipe de Gil-Moreno, portant sur 634 patientes avec un cancer du col utérin localement avancé, rapporte un taux de positivé du CLA de 18,5 %. Parmi les patientes avec un CLA positif, une atteinte isolée supramésentérique concernait 9,6 % des cas (Diaz-Feijoo et al., 2020, [205]).

Dans la revue de la littérature avec méta-analyse de Thelissen et al. publiée en 2022, le taux de restadification n'était pas différent entre les patientes avec un curage allant jusqu'à l'artère mésentérique inférieure ou jusqu'à la veine rénale gauche (Thelissen et al., 2022, [160]).

Synthèse : les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'impact pronostique du niveau supérieur de la dissection pour la réalisation d'un CLA de stadification pour cancer du col localement avancé sans atteinte lombo-aortique présumée à l'imagerie. Si le traitement de référence consiste en la réalisation d'un CLA jusqu'au niveau de la veine rénale gauche, il semble à l'examen de la littérature que le taux de métastase isolée au-dessus de l'artère mésentérique inférieure sans atteinte inframésentérique soit faible.

Enfin, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué, il n'a pas été montré qu'un curage complet remontant jusqu'à la veine rénale gauche améliore le pronostic par rapport à un curage limité à l'étage sous-mésentérique.

4.4.16. **Question 38 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué (P), un curage complet remontant jusqu'à la veine rénale gauche d'emblée (I) par rapport à un curage limité à l'étage sous-mésentérique avec examen extemporané, éventuellement complété d'un curage lombo-aortique complet si l'examen extemporané est négatif (C), permet-il d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 38)*

Recommandation 38

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un curage lombo-aortique de stadification est indiqué, il n'existe aucune donnée permettant de savoir si un curage limité à l'étage sous-mésentérique avec examen extemporané éventuellement complété d'un curage lombo-aortique complet si l'examen extemporané est négatif par rapport à un curage lombo-aortique complet remontant jusqu'à la veine rénale gauche d'emblée permet d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le curage lombo-aortique de stadification pour cancer du col utérin localement avancé, lorsqu'il est indiqué, a pour objectif de préciser le statut ganglionnaire lombo-aortique pour définir le champ d'irradiation. À ce titre il peut avoir un impact pronostique en permettant d'améliorer la sélection des patientes éligibles à une extension de la radiothérapie pelvienne vers la région aortique. La question est donc celle de la capacité de la technique chirurgicale à identifier une atteinte lombo-aortique en fonction de la limite anatomique supérieure du curage, l'artère mésentérique inférieure ou la veine rénale gauche.

Synthèse : concernant la place de l'examen extemporané lors d'un curage lombo-aortique de stadification, il n'y a pas de donnée publiée permettant de discuter la question.

4.4.17. **Question 39 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une chirurgie de stadification ganglionnaire est indiquée (P), la réalisation d'une cytologie péritonéale (I) par rapport à une exploration chirurgicale isolée de la cavité abdomino-pelvienne (C) permet-elle de modifier la prise en charge et le pronostic (O) ? (PICO 39)*

Recommandation 39

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une chirurgie de stadification ganglionnaire est indiquée, il n'existe pas de donnée dans la littérature permettant de recommander la réalisation d'une cytologie péritonéale par rapport à une exploration chirurgicale isolée de la cavité abdomino-pelvienne pour en modifier la prise en charge et le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Synthèse : il existe des données sur la valeur pronostique de la cytologie péritonéale lors de la réalisation d'une hystérectomie élargie pour cancer du col utérin de stade précoce. Dans cette situation, il semble que la présence d'une cytologie péritonéale positive soit associée à un pronostic plus défavorable [206–210].

Néanmoins, il n'existe pas de données dans la littérature concernant la valeur d'une cytologie prélevée lors de la cœlioscopie exploratrice réalisée au préalable d'un curage lombo-aortique de stadification ganglionnaire. On ne peut donc pas proposer de recommandation sur cette pratique.

4.4.18. **Question 40 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour laquelle un traitement chirurgical exclusif est indiqué (P), la réalisation d'une chirurgie de stadification ganglionnaire pelvienne initiale avec analyse histologique définitive et hystérectomie secondaire à distance en l'absence d'atteinte ganglionnaire (I) par rapport à la réalisation d'une analyse extemporanée avec hystérectomie dans la foulée, si l'analyse ganglionnaire extemporanée est négative, permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 40)*

Recommandation 40

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour laquelle un traitement chirurgical exclusif est indiqué, il n'y a pas de données dans la littérature permettant d'évaluer le bénéfice de la réalisation d'une chirurgie de stadification ganglionnaire pelvienne initiale avec une analyse extemporanée et hystérectomie dans la foulée si l'analyse ganglionnaire extemporanée est négative par rapport à l'attente du résultat anatomopathologique définitif afin d'en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Synthèse : il n'y a pas d'étude dans la littérature comparant ces deux approches.

4.4.19. **Question 41 :** *Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour lesquelles un traitement chirurgical est indiqué et ayant une analyse extemporanée positive d'au moins un des ganglions pelviens prélevés (P), la réalisation d'une hystérectomie (I) par rapport à l'abandon de celle-ci permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 41)*

Recommandation 41

Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour lesquelles un traitement chirurgical est indiqué et ayant une analyse extemporanée positive d'au moins un des ganglions pelviens prélevés, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

La gestion des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec détection peropératoire d'un envahissement ganglionnaire reste controversée. En effet, la chirurgie radicale est indiquée jusqu'aux stades IB2.

En cas de ganglions positifs, la maladie est alors classée FIGO IIIC1 selon la dernière classification FIGO 2018 [8] et le traitement de référence est la radiothérapie associée à une chimiothérapie, et non plus la chirurgie. Devant cette information peropératoire, la question clé est de savoir si l'hystérectomie radicale doit être réalisée comme prévu initialement, en tenant compte d'une morbidité supplémentaire associée au geste chirurgical avant un traitement adjuvant dont l'indication ne fait plus de doute.

Argumentaire

Les recommandations européennes ESGO de 2018 pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus recommandent qu'en cas d'atteinte du ganglion sentinelle diagnostiquée en peropératoire, les directives recommandent d'abandonner les procédures radicales et d'orienter la patiente vers une radio-chimiothérapie exclusive [8]. Ces recommandations s'appuient sur une augmentation de la morbidité sans bénéfice sur la survie.

En cas d'atteinte ganglionnaire diagnostiquée en peropératoire (examen extemporané du ganglion sentinelle ou du curage pelvien), la réalisation d'une hystérectomie est associée à une augmentation de la morbidité globale de la prise en charge. Elle est due à l'association de la chirurgie radicale à la radiothérapie adjuvante [211], et concerne plus particulièrement les fistules urinaires (dissection urétérale et vésicale durant la chirurgie) et les lymphœdèmes des membres inférieurs, dont la fréquence et les conséquences sont bien documentées dans la littérature internationales [212–216]. Dans un essai randomisant hystérectomie + radiothérapie versus radiothérapie seule pour des cancers du col de stade précoce, Landoni et al. ont retrouvé une augmentation de la morbidité dans le groupe chirurgie et radiothérapie (28 % vs 12 % dans le groupe radiothérapie seule) [217]. L'hystérectomie associée à la radiothérapie a également été montrée comme augmentant les complications digestives, (5,6 à 30 % selon les études) du fait du positionnement de l'intestin grêle dans la loge d'hystérectomie, mais sur des études de faible puissance [218–220].

Dans l'étude rétrospective ABRAX comparant l'hystérectomie à l'abandon du geste en cas de ganglions pelviens positifs, il y avait plus de complications postopératoires précoces (jusqu'à 30 j) (8 % vs 2,6 % $p = 0{,}04$) et tardives (>30 jours) (8,6 % vs 15,6 %, $p = 0{,}03$) [221].

Les données sur les résultats oncologiques des patientes présentant une atteinte ganglionnaire après une hystérectomie radicale et une radiothérapie adjuvante sont largement disponibles. Les résultats récents montrent que la survie à cinq ans est d'environ 70 % à 85 % [222,223]. Cependant, concernant l'abandon du geste utérin en peropératoire en cas de positivité des ganglions pelviens (GS ou curage), les données sont limitées et proviennent essentiellement de cohortes rétrospectives [221,223–227]. Aucune donnée prospective n'existe.

Dans la cohorte rétrospective multicentrique internationale ABRAX [221], après appariement sur un score de propension pour limiter les biais de sélection, il n'y avait aucune différence de survie sans récidive ni en survie globale entre les deux stratégies (hystérectomie ou abandon du geste). Cette absence de différence persistait y compris dans les analyses en sous-groupes pronostiques (taille tumorale, type histologique, etc.). Il n'existait ainsi aucune différence significative entre les deux groupes en termes de survie sans récidive ($p = 0{,}45$), récidive pelvienne ($p = 0{,}56$) ou de survie globale ($p = 0{,}78$). Les deux groupes étaient bien équilibrés en ce qui concerne les facteurs pronostiques principaux, tels que la taille de la tumeur, le stade avant traitement, le type de tumeur et le type de la plus grande métastase ganglionnaire. Leurs analyses en sous-groupes confirmaient leurs données de survie dans les différents groupes de risques. Ces données ont été confirmées sur une étude de Richard et al. menée sur la SEER database, sur 265 patientes [221,223].

Les résultats des patientes dont l'hystérectomie radicale a été abandonnée étaient également comparables à ceux des patientes chez qui l'intervention a été complétée dans les études de Potter et al. [228] et Richard et al. [223]. Des tendances vers une survie sans récidive plus faible après une chirurgie abandonnée ont été observées dans d'autres études, bien que les différences n'aient pas atteint une signification statistique, probablement en raison du faible nombre de patientes [229,230]. Néanmoins, ces études étaient biaisées par des comparaisons inégales entre les patientes à haut risque présentant des ganglions initialement suspects, qui n'auraient donc pas été éligibles à une chirurgie et qui ont probablement une moins bonne survie [229,230] que les patientes sans atteinte ganglionnaire radiologique [231].

Cependant, l'ensemble des données disponibles concernant cette question très spécifique provient d'études rétrospectives et le nombre de sujets nécessaires à la réalisation d'un essai prospectif randomisé rend sa réalisation très improbable. Toute recommandation sur ce sujet pourra donc être débattue, notamment avec l'amélioration future des techniques chirurgicales ou de radiothérapie qui viseront à diminuer la morbidité des traitements réalisés.

Synthèse : chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour lesquelles un traitement chirurgical est indiqué et ayant une analyse extemporanée positive d'au moins un des ganglions pelviens prélevés (P), la réalisation d'une hystérectomie (I) par rapport à l'abandon de celle-ci ne permet pas d'améliorer le pronostic (O).

Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce pour lesquelles un traitement chirurgical est indiqué et ayant une analyse extemporanée positive d'au moins un des ganglions pelviens prélevés (P), la réalisation d'une hystérectomie (I) par rapport à l'abandon de celle-ci augmente le risque de complication (O).

4.4.20. **Question 42 :** *Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles la réalisation d'une stadification ganglionnaire pelvienne est indiquée (P), la réalisation d'une stadification ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle (I) par rapport à un curage pelvien (C) modifie-t-elle la prise en charge et/ou le pronostic (O) ? (PICO 42)*

Recommandation 42

Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles la réalisation d'une stadification ganglionnaire pelvienne est indiquée, il est recommandé de réaliser un ganglion sentinelle en plus du curage pelvien afin de bénéficier d'une ultra stadification. Une procédure du ganglion sentinelle seul peut être réalisée en option par les équipes entraînées.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Le traitement chirurgical de référence des cancer du col à un stade précoce (T1b1 et T2a1) est une hystérectomie radicale associée à un curage pelvien (CP) bilatéral [232,233]. Actuellement, l'identification du ganglion sentinelle (GS) est considérée comme une méthode efficace pour l'évaluation ganglionnaire avec des taux de détection atteignant 80 % [234–236]. La taille tumorale est un facteur influençant la détection, avec une meilleure détection pour les tumeurs de moins de 2 cm [234,237,238].

Les curages ganglionnaires sont associés à une morbidité importante, notamment avec un risque de lymphœdème des membres inférieurs [239,240], et la technique du GS est ainsi devenue une alternative chirurgicale crédible [232,241]. Cette technique est considérée fiable si le prélèvement a pu être réalisé de manière bilatérale, et permet également le diagnostic des envahissements par des faibles volumes métastatiques (micrométastases et cellules tumorales isolées) [237,238,240,242].

Argumentaire

L'étude SENTICOL a confirmé la faisabilité et l'utilité diagnostique de la détection des GS à marquage combiné dans le cancer du col de l'utérus précoce. La sensibilité par patiente était de 92,0 %, et la valeur prédictive négative de 98,2 %. Les niveaux de détection des GS étaient également élevés : plus de 95 % par patiente, avec une détection bilatérale chez 76 % des patientes [237]. L'essai multicentrique randomisé SENTIX a par la suite montré qu'une détection bilatérale des GS de plus de 90 % pouvait être obtenue dans des centres ayant une bonne expérience des techniques de biopsie des GS [243].

Ces données d'essais randomisés et celles de nombreuses autres cohortes prospectives et rétrospectives sont en faveur d'une efficacité de cette technique qui permet une prise en charge globale identique quelle que soit la technique de stadification ganglionnaire réalisée [244–249].

Plusieurs études ont décrit les complications associées aux lymphadénectomies pelviennes notamment pour la prise en charge d'autres cancers [250–256]. Toutes ces études ont montré qu'une lymphadénectomie pelvienne complète pouvait entraîner de nombreuses complications telles qu'un lymphocèle, un lymphœdème des membres inférieurs, une thrombose veineuse profonde (TVP), voire une embolie pulmonaire (EP), et que le nombre de complications augmentait lors de la réalisation d'un curage pelvien extensif en comparaison d'un picking ganglionnaire ou d'un GS pelvien. Deux de ces études font le lien entre le lymphœdème et une diminution de la qualité de vie [255,256].

L'analyse principale de l'essai randomisé SENTICOL 2 a démontré que la technique du GS pelvien, comparativement à la lymphadénectomie pelvienne, entraînait une diminution de la morbidité postopératoire [239,240]. Il conclut ainsi à une amélioration de la qualité de vie, mesurée par des questionnaires de qualité de vie tel que le SF36, dans le groupe traité par ganglion sentinelle seul. S'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de lymphœdème, les patientes traitées par ganglion sentinelle seul décrivaient moins de sensation de jambes lourdes.

Outre la diminution de la morbidité, la technique du ganglion sentinelle permet une ultrastadification, et la détection de ganglions micrométastatiques. Cette technique permet d'augmenter le taux de ganglions positifs et donc d'améliorer la sensibilité de la technique. Environ 20 à 40 % des ganglions considérés comme négatifs ont en fait une micrométastase ou des cellules isolées [141,257].

Dans l'étude SENTIX, 90 % des micrométastases avaient été manquées en extemporané. Dans l'étude SENTICOL, 39,1 % des patientes avec au moins un ganglion positif ont été diagnostiquées en immuno-histochimie. Cette étude n'a toujours pas été publiée. Pour l'instant l'impact pronostic de ces micrométastases a été étudié dans plusieurs études de faible puissance, montrant que le pronostic était similaire à celui des macrométastases [141,222,243,258,259]. L'étude SENTICOL III pourra également apporter des éléments de réponse sur ce sujet.

Un autre bénéfice du ganglion sentinelle est qu'il peut être détecté dans des zones inattendues, en dehors des territoires de drainage habituels. Dans l'étude SENTICOL, près de 38,1 % des patientes avec un ganglion sentinelle n'auraient pas vu ce ganglion retiré dans un curage pelvien classique, et 5 % n'avaient que ce ganglion sentinelle. Enfin, 17 % des patientes avaient un ganglion sentinelle positif en dehors des zones de drainage traditionnel.

Concernant l'impact pronostique du GS, il n'existe pas à l'heure actuelle de données solides publiées permettant de répondre à cette question et permettant donc de réaliser un GS seul. L'essai randomisé SENTICOL III est en cours et devrait répondre à cette question spécifique sur la survie des patientes traitées par GS seul ou GS et lymphadénectomie pelvienne associée. Les données préliminaires de l'étude PHENIX-I, présentées lors du congrès de la SGO de 2025 à Seattle, suggèrent la possibilité de réaliser un GS pelvien seul [260]. À partir de la randomisation de 833 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de type histologique classique et des stade IA1E+, IA2, IB1 et IIA1 (FIGO 2009) cette étude conclut que l'omission du curage ganglionnaire pelvien ne compromet pas la survie sans maladie, tout en améliorant les résultats chirurgicaux et en réduisant la morbidité [260]. Mais cette étude n'a pas encore été publiée et souffre potentiellement d'un taux de traitements adjuvants beaucoup plus élevé que dans les autres études sur les cols précoces, et d'autres caractéristiques méthodologiques limitant son exportabilité à nos pratiques.

Synthèse : chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles la réalisation d'une stadification ganglionnaire pelvienne est indiquée, la réalisation d'une stadification ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle par rapport à un curage pelvien permet de diminuer la morbidité du geste chirurgical.

Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles la réalisation d'une stadification ganglionnaire pelvienne est indiquée, la réalisation d'une stadification ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle par rapport à un curage pelvien ne modifie pas le pronostic.

Chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles la réalisation d'une stadification ganglionnaire pelvienne est indiquée, la réalisation d'une stadification ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle par rapport à un curage pelvien, modifie la prise en charge.

*4.4.21. **Question 43 :** Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un ganglion sentinelle est indiqué (P), le repérage combiné de celui-ci par le 99mTc et le bleu patenté (I) comparé au repérage par vert d'indocyanine (O) offre-t-il un meilleur taux de détection ? (PICO 43)*

Recommandation 43

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un ganglion sentinelle est indiquée, les données actuelles ne permettent pas de recommander le repérage par vert d'indocyanine par rapport au repérage combiné ^{99m}Tc et bleu patenté afin d'optimiser le taux de détection.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La détection des ganglions sentinelles (GS) du cancer du col de l'utérus et leur analyse anatomopathologique adéquate est fondamentale pour le diagnostic des métastases ganglionnaires. Comme l'envahissement ganglionnaire ou son absence déterminent le pronostic et la stratégie de traitement, les techniques de détection des ganglions sentinelles doivent avoir une performance et un coût

acceptables et sans risque de morbidité pour la patiente. Ainsi, la lymphadénectomie complète dans des cas bien sélectionnés pourrait être évitée.

Traceurs et leur injections

Radiotraceur

Le radiotraceur est composé d'un nanocolloïde en tant que molécule vectrice et d'un radio-isotope, Technetium-99m (^{99m}Tc). La nature de cette molécule vectrice peut varier entre suspension de nanoparticules colloïdales d'albumine humaine, d'albumine de synthèse ou de colloïde métallique. Deux radiopharmaceutiques sont utilisés en France : Nanocoll© – nanoparticules colloïdales d'albumine humaine et Nanocis© – Nanocolloïde de Sulfure de rhénium dont les taux de détection et de faux négatif sont comparables en fonction des différents radiotraceurs utilisés. Après injection en local, les particules colloïdales cheminent à travers les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques. L'accumulation du radiotraceur se fait grâce aux phénomènes de la phagocytose au niveau du système réticulo-endothélial du ganglion. Le radiotraceur est par la suite éliminé par voie urinaire et hépatique. L'activité injectée recommandée est celle de 120 MBq répartie en quatre injections chacune de volume maximal de 0,5 mL [261]. Il est formellement contre indiqué de dépasser 0,5 mL par injection. Deux protocoles d'injection sont utilisés couramment. Le protocole court et le protocole long. Le protocole d'injection long utilisant la dose de 120 MBq est dédié à être effectué avec une injection la veille avec un délai maximum de la chirurgie de 15 heures. Le protocole court (demi-dose) utilisant la dose de 60 MBq n'est à utiliser qu'en cas de procédure chirurgicale à réaliser dans la même journée. Afin d'optimiser la détection peropératoire la lymphoscintigraphie peut être réalisée dans un délai de 1 à 3 heures après l'injection du radiotraceur. L'inconvénient de la procédure est l'organisation chronophage de l'injection et le coût inhérent compte tenu du recours au plateau technique sophistiqué et onéreux de la médecine nucléaire. L'injection elle-même est temporellement dissociée de la procédure chirurgicale d'exérèse. Cette situation expose la patiente à subir une injection parfois douloureuse en condition d'examen gynécologique la veille ou le jour même de l'intervention.

L'avantage du radiotraceur est le mapping grâce à la lymphoscintigraphie effectuée, permettant la réalisation d'images de fusion avec des images de tomodensitométrie et de scintigraphie, permettant la localisation très précise des GS (SPECT/CT). Par ailleurs, en cas de détection des GS en position inhabituelle reflétant des voies de drainage aberrantes (10 % de voies de drainage lymphatique aberrantes [262]), il est plus pratique d'anticiper leur recherche pendant la procédure chirurgicale et faciliter leurs exérèse. Le repérage peropératoire se fait à l'aide de la sonde gamma ayant un coût d'investissement si la procédure devait être réalisée par voie cœlioscopique ou robot-assistée. Cependant, compte tenu des conclusions de l'étude LACC, la voie d'abord laparotomique est recommandée pour la chirurgie du cancer du col utérin au stade précoce. Ainsi, la procédure d'exérèse des GS pourrait être assistée par la sonde gamma utilisée classiquement pour l'exérèse des GS des tumeurs mammaires [263].

Les traceurs colorants bleus

La méthode colorimétrique de détection du ganglion sentinelle consiste à injecter un produit colorant se démarquant par rapport aux couleurs des tissus environnants. Les produits actuellement utilisés sont les suivants : bleu patenté, indigo carmin, bleu de méthylène, ayant la masse moléculaire approximativement de 460 g/mmol. Le protocole peropératoire habituellement utilisé est celui consistant à injecter 2 mL (bleu concentré à 2,5 % dans une solution saline physiologique) dans les quatre points cardinaux du col utérin [237]. L'injection se fait lors de la procédure chirurgicale sous anesthésie générale au bloc opératoire en éliminant la douleur et en réduisant un certain nombre de difficultés d'injection. L'inconvénient étant la baisse du taux de détection avec l'augmentation du BMI.

Le traceur colorant fluorescent

Le colorant fluorescent couramment utilisé est le vert d'indocyanine monopic (ICG) ayant la masse moléculaire de 775 g/mmol. Il est commercialisé sous le nom d'Infracyanine 25 mg et doit être dilué dans 10 mL de glucose à 5 %. Il n'y a pas d'AMM pour l'injection intratissulaire en vue de la détection du GS. Il n'y a pas de protocole d'injection standardisé. La plupart des équipes pratiquent l'injection de 1 mL de colorant par injection. Selon les habitudes de chaque praticien, l'injection peut se faire en 2 ou 4 points du col utérin en tissu sain (quatre points cardinaux ou quatre points diagonaux, deux injections superficielles, deux injections profondes). Comme la migration du colorant se fait rapidement (< 10 min) les injections doivent se faire immédiatement en amont de la dissection des ganglions pour éviter de reséquer des ganglions non sentinelles. L'injection se fait lors de la procédure chirurgicale sous anesthésie générale au bloc opératoire en éliminant la douleur et en réduisant un certain nombre de difficultés d'injection. L'inconvénient étant la baisse du taux de détection avec l'augmentation du BMI. Certains praticiens privilégient la chirurgie du cancer du col au stade précoce par voie double. D'abord, par voie cœlioscopique ou robot-assistée pour réaliser l'exérèse des GS à l'ICG. Puis le deuxième temps d'exérèse tumorale par voie laparotomique. Des problèmes techniques pendant l'injection du traceur peuvent être rencontrés. Ils sont principalement liés au volume important de la tumeur et son caractère hémorragique ou nécrotique. Aussi, l'injection peut être délicate à cause des remaniements du col utérin après la conisation ou à cause de la nulliparité, sténose vulvo-vaginale ou volumineux kystes de Naboth.

Apprentissage

La courbe d'apprentissage est un élément important dans la réussite de la détection et influence les taux de détection globale et par hémi-pelvis. À l'échelle d'un chirurgien dans sa vie professionnelle, le taux de détection pendant ses 15 dernières procédures sentinelles par rapport au 28 premières est nettement supérieur, 93 % vs 51 %, $p < 0,01$ [264]. L'expérience individuelle a un rôle démontré. Le taux de détection 83,5 % dans la cohorte de SENTICOL II 2009–2012 vs 75 % dans la cohorte SENTICOL I 2005–2007 [265]. L'expérience du centre a aussi été identifiée comme facteur de réussite de détection de GS. Les centres à bas volume de procédures d'exérèse de GS (≤ 1 procédure annuelle), les centres à volume intermédiaire (1–5 procédures annuelles) et les centres à haut volume (> 5 procédures annuelles) atteignent les taux de détection bilatérale de GS de 56,3 %, 78,3 % et 83,1 % [265].

Hypersensibilité

Le rare risque d'hypersensibilité a été rapporté de 1 à 2,8 % pouvant se compliquer d'une réaction allergique sévère [266,267] lors de l'utilisation du Bleu patenté.

Argumentaire

La méta-analyse de Ruscito at al. publiée en 2016 a colligé des publications de séries comparant l'efficacité du mapping des GS pour les tumeurs de l'endomètre ou du col utérin après l'injection intracervicale soit de l'ICG, du bleu ou technique combinée bleu patenté-^{99m}Tc. L'objectif principal était les taux de détection globale et détection bilatérale. Cinq cent trente-huit patientes ont été incluses. Cent soixante-cinq patientes (30 %) ont bénéficié de la détection avec l'ICG, cent-treize patientes (21 %) de la détection combinée colorant bleu-^{99m}Tc, cent trente et une patientes (24,3 %) de la détection par colorant bleu seul. En ce qui concerne la comparaison de la détection ICG vs ^{99m}Tc, cette méta-analyse n'a pas montré de différence entre ces deux méthodes ni pour le taux de détection globale (OR 1,08 ; IC 95 % 0,52–2,26 ; $p = 0,83$) ni pour la détection bilatérale (OR 1,21 ; IC 95 % 0,80–1,81 ; $p = 0,36$). Quant à la comparaison ICG vs méthode combinée colorant bleu-^{99m}Tc, l'analyse n'a pas montré de différence dans la détection globale entre ces deux méthodes (OR 0,96 ; IC 95 % 0,45–2,02 ; $p = 0,91$). Cependant, il est à noter une différence non significative dans la détection bilatérale en faveur de l'ICG (OR 0,37 ; IC 95 % 0,07–2,12 ; $p = 0,27$). La méta-analyse a porté également sur le taux de FN. En comparant ICG vs colorant

bleu-^{99m}Tc aucun cas de FN n'a été rapporté. La comparaison des taux de FN ICG vs ^{99m}Tc n'a pas pu être réalisée [268]. Dans cette méta-analyse six publications ont été incluses, toutes rétrospectives et dont quatre portaient exclusivement sur les GS du cancer de l'endomètre. Les auteurs admettent que la tumeur cervicale peut modifier la migration du traceur.

Dans la revue de la littérature publiée en 2008, le taux de détection de ganglion sentinelle est évalué à 90 % en confondant toutes les techniques. Par contre, en cas de détection par la technique combinant le radiotraceur et le colorant, ce taux passe à 96 %. Les auteurs soulignent les discordances entre les résultats des cohortes anciennes vs des cohortes récentes reflétant l'amélioration de la performance de détection en lien avec l'expérience du chirurgien [269].

L'essai randomisé FILM de non-infériorité de phase III a porté sur les patientes présentant une tumeur de l'endomètre ou du col utérin stade I (pour le col tumeur < 2 cm). La randomisation immédiatement avant l'intervention était entre la détection de GS par bleu iso-sulfane suivi de ICG vs ICG suivi de bleu iso-sulfane. Les résultats de cet essai ont confirmé la non-infériorité, voire même ont montré la supériorité de l'ICG par rapport au bleu iso-sulfane dans la détection des GS et tout particulièrement dans la détection bilatérale 81 % vs 32 % en faveur de l'ICG [270].

Salvo et al. ont mené une étude rétrospective sur une série de 188 patientes, stade IA1-IB1 et IIA1, ayant bénéficié de l'exérèse des GS suivie de la lymphadénectomie pelvienne systématique ICG, ^{99m}Tc, bleu patenté ou la combinaison, prises en charge entre 1997 et 2015. Quatre injections superficielles dans les quatre points cardinaux du col ont été réalisées. La voie d'abord chirurgicale était variable : cœlioscopique, robot-assistée, laparotomique. Dans le sous-groupe ICG (56 patientes), les taux de détection de GS unilatéral et bilatéral respectivement de 89 %, 57 %. Dans le sous-groupe technique combinée bleu patenté-^{99m}Tc, les taux de détection de GS unilatéral et bilatéral respectivement de 93 %, 67 %. La différence de détection entre ces deux techniques n'était pas significative (NS) [271].

La comparaison de la performance de détection des GS pour les tumeurs stade FIGO 2009 >2 cm entre ICG et ^{99m}Tc ± colorant bleu a été réalisée dans l'étude de Di Martino. Rétrospectivement, 95 cas ont été analysés ayant bénéficié de détection des GS suivie de la lymphadénectomie pelvienne et colpohystérectomie élargie dans quatre centres européens. Soixante-trois patientes stade FIGO IB1 > 2 cm, 15 patientes stade IB2, 14 stade IIA et 3 stade IIB. L'injection du radiotraceur ^{99m}Tc a été réalisée dans quatre points cardinaux du col suivi d'une acquisition SPECT/CT avec des images de fusion. L'injection de bleu de méthylène (une injection contenant 1 mL de bleu de méthylène de 1 %) en paracervical de 2 mL sur les rayons de 3 et 9 heures. Quatre injections ont été réalisées de l'ICG sur les rayons de 3 et 9 h en superficiel et en profondeur chacune contenant 1,25 mg d'ICG dans 1 mL de solution. Dans un des quatre centres des injections de 8 à 10 mL de l'ICG ainsi diluées ont été réalisées selon la même technique. Quarante-sept (49,5 %) patientes ont bénéficié de la détection simple par ^{99m}Tc ou combinée ^{99m}Tc-bleu et 48 (50,5 %) patientes ont bénéficié de la détection par l'ICG. Le taux de détection globale était de 91,5 % et 100 % pour la méthode ^{99m}Tc ± bleu et l'ICG respectivement. Le taux de détection bilatérale était significativement plus élevé dans le groupe ICG (91,7 %) par rapport à la détection ^{99m}Tc ± bleu (66 %). Seulement, 3 cas de FN ont été observés, les trois dans le groupe ICG (3/48) correspondant à un de FN dans le groupe ICG à 6,3 % [272].

Li at al. ont publié récemment une série rétrospective de 348 patientes présentant des carcinomes du col utérin stade FIGO 2009 IA2-IIA. Toutes les patientes ont bénéficié de la colpohystérectomie élargie, exérèses des GS suivies de la lymphadénectomie pelvienne systématique. La méthode combinée a été utilisée pour la détection des GS. Quatre injections superficielles dans les quatre points cardinaux du col ont été réalisées chacune contenant le mélange du 0,5 mL radiotraceur ^{99m}Tc et 1 mL du bleu de méthylène 6 à 18 h avant la chirurgie. Cent quarante-six patientes (42 %) ont reçu un traitement néoadjuvant (chimiothérapie ou chimio-curiethérapie). La détection du GS a réussi chez 338 patientes correspondant au taux de détection de 97,1 %. Parmi les 338 patientes, le taux de détection bilatérale était de 70,1 %. Le taux de FN était de 7,6 %. Dans le sous-groupe de patientes avec la tumeur de taille < 4 cm, le taux de FN était de 4,17 % [273]. Les auteurs n'ont pas trouvé d'impact négatif de la thérapie néoadjuvante sur le taux de détection des GS.

Une robuste méta-analyse publiée en 2015 par Tax at al. a analysé le taux de détection des GS dans le cancer du col stade FIGO IAI-IV. Dans cette méta-analyse ont été incluses 47 publications colligeant 4130 patientes. Des publications sur des séries < 40 patientes ont été exclues. Dans l'analyse du taux de détection globale des GS avec la technique combinée ^{99m}Tc-bleu, 32 publications ont été incluses (2539 patientes). Cette analyse a conclu au taux de détection de 94 %. L'analyse du taux de détection bilatérale menée sur 18 publications (1274 patientes) a montré le taux de détection de 72 %. Pour les tumeurs < 2 cm et < 4 cm, les taux de détection était à 87 % (6 publications sur 276 patientes) et 83 % (10 publication sur 674 patientes). Le taux de détection globale des GS et le taux de détection bilatérale par la technique ^{99m}Tc seul atteignaient 89 % (7 publications sur 336 patientes) et 54 % (4 publications sur 256 patientes) [267].

L'une des premières études prospectives avec la méthodologie rigoureuse était publiée par Lécuru et al. en 2011. L'étude SENTICOL avait comme objectif principal d'évaluer la VPN d'exérèse des GS suivie de la lymphadénectomie pelvienne systématique. Cent quarante-cinq patientes présentant une tumeur du col utérin stade FIGO IA1-IB1 ont été incluses. Cent trente-trois patientes ont bénéficié de la détection par le radiotraceur ^{99m}Tc et 139 ont bénéficié de l'injection du bleu patenté. En utilisant la technique double ^{99m}Tc-bleu, les taux de détection globale et bilatérale étaient de 97,8 % et 76,5 %. En utilisant la technique ^{99m}Tc seul, les taux de détection globale et bilatérale étaient de 93,9 % et 66,7 %. Et enfin, en utilisant la technique bleu seul, les taux de détection globale et bilatérale étaient de 89,9 % et 68,8 %. Seulement, deux patientes ont eu des GS faussement négatifs correspondant à la VPN 98,2 % [237]. Le taux de FN était à 8 % quand au moins un ganglion a été détecté. En cas de détection bilatérale des GS, aucun cas de FN n'a été observé.

Baeten at al. ont publié une très récente méta-analyse colligeant les résultats de 7 études (elles-mêmes publiées entre 2015–2018) dédiées à l'analyse des détections de GS. Au total, dans la méta-analyse, 589 patientes ont été incluses. Dans 6 études incluses, exclusivement les cancers du col au stade précoce ont été analysés. Seulement, dans l'une des sept publications ont été inclus des cancers du col et des cancer de l'endomètre. Deux cent quarante-cinq (41,6 %) patientes ont bénéficié du repérage par l'ICG, 311 patientes (52,8 %) ont bénéficié de la méthode combinée ^{99m}Tc-bleu, et 33 patientes (5,6 %) ont bénéficié de la méthode combinant ^{99m}Tc-bleu et ICG. Dans ce dernier sous-groupe, le GS a été identifié en peropératoire d'abord par l'ICG et dans un second temps par ^{99m}Tc-bleu. La procédure et le dosage de l'ICG étaient similaires, par contre, les procédures d'injection et l'activité de ^{99m}Tc-bleu étaient variables. L'hétérogénéité des résultats était relativement haute (I^2 > 50 %). Le taux de détection globale par l'ICG et ^{99m}Tc-bleu était respectivement de 98,7 % (IC 95 % 96,5–100,0 %) et 95,6 % (IC 95 % 92,1–99,2 %). Il n'a pas été noté de différence significative entre deux techniques en comparaison directe avec le risque de différence de 2,7 % (IC 95 % −1,1–6,5 %, p = 0,16). Le taux de détection bilatérale était supérieur en faveur de l'ICG 90,3 % (IC 95 % 79,8–100,0 %) versus 73,5 % (IC 95 % 66,4–80,6 %) avec le risque de différence de 16,6 % (IC 95 % 5,3–28,0 %, p < 0,01) [274].

La méta-analyse de Ulain et al. de 2018 a colligé 8 études incluant 661 patientes ayant bénéficié de la technique sentinelle par différentes techniques. En ce qui concerne la comparaison l'ICG vs ^{99m}Tc-bleu, le taux de détection globale n'était statistiquement pas différent mais considéré par les auteurs comme important (OR 1,70 ; IC 95 % : 0,74–3,90 ; p = 0,21) (I^2 = 44 %). Le taux de détection bilatérale paraissait plus élevé en faveur de l'ICG par rapport au ^{99m}Tc-bleu, cependant non

significatif (OR 4,71 ; IC 95 % : 0,93–23,95 ; $p = 0,06$) ($I^2 = 83$ %). Le taux de détection unilatérale par l'ICG était plus élevé par rapport au ^{99m}Tc-bleu cependant non significatif (OR 0,27 ; IC 95 % : 0,06–1,10 ; $p = 0,07$) ($I^2 = 73$ %) [275].

La méta-analyse de Wang et al. de 2021 a colligé 28 études toutes prospectives publiées entre 2000 et 2019 portant sur 2164 patientes avec une tumeur stade FIGO IA-IIA. Les inclusions dans l'analyse ont été disparates en fonction de la méthode de détection : ^{99m}Tc-bleu 632 patientes dans 10 études, ^{99m}Tc 438 patientes dans 6 études et ICG 206 patientes dans 4 études. Les taux de détection globale de GS étaient les suivants : ^{99m}Tc-bleu 96 %, ^{99m}Tc 95 %, ICG 98 %. Le taux de détection bilatérale respectivement ^{99m}Tc-bleu 76 %, ^{99m}Tc 63 %, ICG 85 %. L'hétérogénéité des publications était significative (I^2 variable de 60 à 90 %). Les auteurs admettent un biais méthodologique pouvant être une limitation dans l'interprétation de cette méta-analyse [276].

Enfin, la méta-analyse de Baeten et al. de 2022 a voulu évaluer les différences de taux de détection globale et bilatérale des SLN avec l'ICG par rapport à l'approche combinée, le radiotraceur technétium-99m (^{99m}Tc) avec colorant bleu [274]. Sept études (une étude transversale et six cohortes rétrospectives) ont été incluses parmi les 118 études récupérées, portant sur 589 patientes. Aucune différence significative n'a été trouvée dans le taux global de détection des nodules SLN entre l'ICG et le ^{99m}Tc avec colorant bleu. Les méta-analyses de toutes les études ont montré que l'ICG entraînait un taux de détection bilatérale des SLN plus élevé que le ^{99m} Tc avec colorant bleu : 90,3 % (IC 95 %, 79,8–100,0 %) avec l'ICG contre 73,5 % (IC 95 %, 66,4–80,6 %) avec le ^{99m}Tc avec colorant bleu. Il en résulte une différence de risque significative et cliniquement pertinente de 16,6 % (IC 95 %, 5,3–28,0 %). Avec l'analyse de sensibilité, la différence de risque du taux de détection bilatérale s'est maintenue en faveur de l'ICG mais n'était plus significative (13,2 %, IC 95 % −0,8–27,3 %). L'ICG semblait offrir des taux de détection bilatérale des SLN plus élevés que le ^{99m}Tc avec colorant bleu chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à un stade précoce. Cependant, conformément aux lignes directrices GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), la qualité des preuves est trop faible pour fournir des recommandations fortes et omettre directement l'approche combinée du ^{99m}Tc avec colorant bleu.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un GS pelvien est indiquée le repérage combiné de celui-ci par le ^{99m}Tc et le bleu patenté comparé au repérage par vert d'indocyanine ne semble pas offrir un meilleur taux de détection bilatérale. Néanmoins, compte tenu du coût du repérage avec radiotraceur, compte tenu des désagréments pour la patiente en rapport avec la procédure d'injection et de mapping, et compte tenu du risque d'une réaction allergique sévère au colorant (bleu patenté), il semble préférable de repérer le GS en utilisant le colorant fluorescent (ICG) seul.

4.4.22. **Question 44 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle un ganglion sentinelle est indiqué (P), le repérage de celui-ci par le 99mTc seul (I) comparé au repérage par vert d'indocyanine (O) offre-t-il un meilleur taux de détection ? (PICO 44)*

Recommandation 44

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un ganglion sentinelle est indiquée, les données actuelles ne permettent pas de recommander le repérage par vert d'indocyanine par rapport au repérage par le ^{99m}Tc seul afin d'optimiser le taux de détection.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La détection des ganglions sentinelles (GS) du cancer du col de l'utérus et leur analyse anatomopathologique adéquate est fondamentale pour le diagnostic des métastases ganglionnaires. Comme l'envahissement ganglionnaire ou son absence déterminent le pronostic et la stratégie de traitement, les techniques de détection des ganglions sentinelles doivent avoir une performance et un coût acceptables et sans risque de morbidité pour la patiente. Ainsi, la lymphadénectomie complète, dans des cas bien sélectionnés, pourrait être évitée.

Traceurs et leur injection

Radiotraceur

Le radiotraceur est composé d'un nanocolloïde en tant que molécule vectrice et d'un radio-isotope, Technetium-99m (^{99m}Tc). La nature de cette molécule vectrice peut varier entre suspension de nanoparticules colloïdales d'albumine humaine, d'albumine de synthèse ou de colloïde métallique. Deux radiopharmaceutiques sont utilisés en France : Nanocoll© – nanoparticules colloïdales d'albumine humaine et Nanocis© – nanocolloïde de sulfure de rhénium dont les taux de détection et de faux négatif sont comparables en fonction des différents radiotraceurs utilisés. Après injection en local, les particules colloïdales cheminent à travers les vaisseaux lymphatiques vers les ganglions lymphatiques. L'accumulation du radiotraceur se fait grâce aux phénomènes de la phagocytose au niveau du système réticulo-endothélial du ganglion. Le radiotraceur est par la suite éliminé par voie urinaire et hépatique. L'activité injectée recommandée est celle de 120 MBq répartie en quatre injections chacune de volume maximal de 0,5 mL [261]. Il est formellement contre indiqué de dépasser 0,5 mL par injection. Deux protocoles d'injection sont utilisés couramment : le protocole court et le protocole long. Le protocole d'injection long utilisant la dose de 120 MBq est dédié à être effectué avec une injection la veille avec un délai maximum de la chirurgie de 15 heures. Le protocole court (demi-dose) utilisant la dose de 60 MBq n'est à utiliser qu'en cas de procédure chirurgicale à réaliser dans la même journée. Afin d'optimiser la détection peropératoire la lymphoscintigraphie peut être réalisée dans un délai de 1 à 3 heures après l'injection du radiotraceur. L'inconvénient de la procédure est l'organisation chronophage de l'injection et le coût inhérent compte tenu du recours au plateau technique sophistiqué et onéreux de la médecine nucléaire. L'injection elle-même est temporellement dissociée de la procédure chirurgicale d'exérèse. Cette situation expose la patiente à subir une injection parfois douloureuse en condition d'examen gynécologique la veille ou le jour même de l'intervention.

L'avantage du radiotraceur est le mapping grâce à la lymphoscintigraphie effectuée, permettant la réalisation d'images de fusion avec des images de tomodensitométrie et de scintigraphie, permettant la localisation très précise des GS (SPECT/CT). Par ailleurs, en cas de détection des GS en position inhabituelle reflétant des voies de drainage aberrantes (10 % de voies de drainage lymphatique aberrantes [262]), il est plus pratique d'anticiper leur recherche pendant la procédure chirurgicale et faciliter leurs exérèse. Le repérage peropératoire se fait à l'aide de la sonde gamma ayant un coût d'investissement si la procédure devait être réalisée par voie cœlioscopique ou robot-assistée. Cependant, compte tenu des conclusions de l'étude LACC, la voie d'abord laparotomique est recommandée pour la chirurgie du cancer du col utérin au stade précoce. Ainsi, la procédure d'exérèse des GS pourrait être assistée par la sonde gamma utilisée classiquement pour l'exérèse des GS des tumeurs mammaires [263].

Le traceur colorant fluorescent

Le colorant fluorescent couramment utilisé est le vert d'indocyanine monopic (ICG) ayant la masse moléculaire de 775 g/mmol. Il est commercialisé sous le nom d'infracyanine 25 mg et doit être dilué dans 10 mL de glucose à 5 %. Il n'y a pas d'AMM pour l'injection intratissulaire en vue de la détection du GS. Il n'y a pas de protocole d'injection standardisé. La plupart des équipes pratiquent l'injection

de 1 mL de colorant par injection. Selon les habitudes de chaque praticien, l'injection peut se faire en 2 ou 4 points du col utérin en tissu sain (quatre points cardinaux ou quatre points diagonaux, deux injections superficielles, deux injections profondes). Comme la migration du colorant se fait rapidement (< 10 min), les injections doivent se faire immédiatement en amont de la dissection des ganglions pour éviter de reséquer des ganglions non sentinelles. L'injection se fait lors de la procédure chirurgicale sous anesthésie générale au bloc opératoire en éliminant la douleur et en réduisant un certain nombre de difficultés d'injection. L'inconvénient étant la baisse du taux de détection avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC). Certains praticiens privilégient la chirurgie du cancer du col au stade précoce par voie double. D'abord, par voie cœlioscopique ou robot-assistée pour réaliser l'exérèse des GS à l'ICG. Puis, le deuxième temps d'exérèse tumorale par voie laparotomique. Des problèmes techniques pendant l'injection du traceur peuvent être rencontrés. Ils sont principalement liés au volume important de la tumeur et son caractère hémorragique ou nécrotique. Aussi, l'injection peut-elle être délicate à cause des remaniements du col utérin après la conisation ou à cause de la nulliparité, sténose vulvo-vaginale ou volumineux kystes de Naboth.

Apprentissage

La courbe d'apprentissage est un élément important dans la réussite de la détection et influence les taux de détection globale et par hémi-pelvis.

À l'échelle d'un chirurgien dans sa vie professionnelle, le taux de détection pendant ses 15 dernières procédures sentinelles par rapport aux 28 premières est nettement supérieur, 93 % vs 51 %, $p < 0{,}01$ [264]. L'expérience individuelle a ainsi un rôle démontré. Les données sur l'expérience à l'échelle d'un centre/équipe corroborent l'effet du volume de procédures sur la réussite de détection de GS. Le taux de détection bilatérale dans la cohorte SENTICOL II (2009–2012) était significativement meilleur que dans la cohorte SENTICOL I (2005–2007), respectivement 83,5 % vs 75 % ($p = 0{,}04$) [265]. Les centres à bas volume de procédures d'exérèse de GS (≤ 1 procédure annuelle), les centres à volume intermédiaire (1–5 procédures annuelles) et les centres à haut volume (> 5 procédures annuelles) atteignent les taux de détection bilatérale de GS de 56,3 %, 78,3 % et 83,1 % [265].

Argumentaire

La méta-analyse de Kadkhodayan et al. de 2015, a inclus 67 publications, colligeant des cancers du col utérin FIGO IA1-IV. Le taux de détection globale était de 90,9 % [87,8–93,3 %] par ^{99m}Tc et 76,5 % [60,7–87,2 %] pour ICG. À noter que des cas ayant bénéficié de la chimiothérapie néoadjuvante ont été inclus. À noter également le taux de détection meilleur pour les tumeurs de ≤ 2 cm vs > 2 cm, 93,4 % vs 73,9 % [277].

Tanaka et al. ont publié en 2017, une cohorte de 119 patientes, FIGO 1A-IIB ayant bénéficié d'une méthode de repérage combinant les trois traceurs dont la dose totale de chacun était répartie en quatre injections superficielles (à 5 mm de profondeur). Deux mL contenant 110 MBq de ^{99m}Tc injecté la veille, 5 mL (4 mg/mL) d'indigocarmine (IDC) et/ou 5 mL (50 µg/mL) d'ICG au début de la chirurgie. Dans les suites de l'exérèse de GS 116/119 patientes ont bénéficié de la lymphadénectomie pelvienne systématique immédiate. Les taux de détection et de FN étaient calculés par hémi-pelvis. La chimiothérapie néoadjuvante a été administrée aux 28 patientes (23,5 %). Le ^{99m}Tc offrait le meilleur taux de détection par rapport à IDC et IGC (85,8 % vs 20,2 % et 61,6 %, $p < 0{,}01$). Chez les patientes sans chimiothérapie néoadjuvante le ^{99m}Tc offrait toujours le meilleur taux de détection en comparaison avec IDC et IGC (90,6 % vs 22,4 % et 75,9 %, $p < 0{,}01$). Il n'a pas été noté de différence significative quant aux FN [278]. Les auteurs ont également retrouvé une différence statistiquement significative dans le taux de détection des GS en fonction de la taille de la tumeur primitive, ≥ 2 cm vs < 2 cm, respectivement 75,7 % vs 91,5 %. La sensibilité était diminuée pour les tumeurs de taille ≥ 2 cm mais statistiquement non significative (66,7 % vs 85,7 % ; $p = 0{,}4$).

Luhrs et al. ont publié en 2020, les résultats d'un essai prospectif sur 80 patientes stade IA2-IIA opérées par une équipe chirurgicale entraînée dans un centre de référence en Suède conformément à la procédure rigoureusement codifiée. Chaque patiente a bénéficié de l'injection de 0,25 mL de l'ICG (2,5 mg/mL) et la dose de 20 MBq de ^{99m}Tc en sous-muqueux en péri-tumoral dans les quatre points cardinaux totalisant la dose de 2,5 mg ICG et 80 MBq ^{99m}Tc [279]. Dans l'analyse finale 65 patientes ont été incluses. Le taux de détection bilatérale par l'ICG et ^{99m}Tc était de 98,5 % et 60 % respectivement ($p < 0{,}01$). Par ailleurs, la combinaison du repérage par ICG et ^{99m}Tc n'a pas augmenté le taux de détection. Les auteurs admettent que le faible taux de détection par ^{99m}Tc était probablement dû au repérage précoce par rapport à l'injection peropératoire.

Dans la revue de la littérature publiée en 2008, le taux de détection de ganglions sentinelles est évalué à 90 % en confondant toutes les techniques. Par contre, en cas de détection par la technique combinant le radiotraceur et le colorant, ce taux passe à 96 %. Les auteurs soulignent les discordances entre les résultats des cohortes anciennes vs des cohortes récentes reflétant l'amélioration de la performance de détection en lien avec l'expérience du chirurgien [269].

Salvo et al. ont mené une étude rétrospective sur une série de 188 patientes, stade IA1-IB1 et IIA1, ayant bénéficié de l'exérèse des GS suivie de la lymphadénectomie pelvienne systématique ICG, ^{99m}Tc, bleu patenté ou la combinaison, prises en charge entre 1997 et 2015. Quatre injections superficielles dans les quatre points cardinaux du col ont été réalisées. La voie d'abord chirurgicale était variable : cœlioscopique, robot-assistée, laparotomique. Dans le sous-groupe ICG (56 patientes) les taux de détection de GS unilatérale et bilatérale étaient respectivement de 89 %, 57 %. Dans le sous-groupe technique combinée bleu patenté-^{99m}Tc, les taux de détection de GS unilatérale et bilatérale étaient respectivement de 93 %, 67 %. La différence de détection entre ces deux techniques n'était pas significative (NS) [271].

La comparaison de la performance de détection des GS pour les tumeurs stade FIGO 2009 > 2 cm entre ICG et ^{99m}Tc ± colorant bleu a été réalisé dans l'étude de Di Martino et al. Rétrospectivement, 95 cas ont été analysés ayant bénéficié de détection des GS suivie de la lymphadénectomie pelvienne et d'une colpohystérectomie élargie dans quatre centres européens comprenant 63 patientes stade FIGO IB1 > 2 cm, 15 patientes stade IB2, 14 patientes stade IIA et 3 patientes stade IIB. L'injection du radiotraceur ^{99m}Tc a été réalisée dans quatre points cardinaux du col suivi d'une acquisition SPECT/CT avec des images de fusion. L'injection de bleu de méthylène (une injection contenant 1 mL de bleu de méthylène de 1 %) en paracervical de 2 mL sur les rayons de 3 et 9 heures. Quatre injections ont été réalisées de l'ICG sur les rayons de 3 et 9 h en superficiel et en profondeur chacune contenant 1,25 mg d'ICG dans 1 mL de solution. Dans un des quatre centres des injection de 8 à 10 mL de l'ICG ainsi diluées ont été réalisées selon la même technique. Quarante-sept (49,5 %) patientes ont bénéficié de la détection simple par ^{99m}Tc ou combinée ^{99m}Tc-bleu et 48 (50,5 %) patientes ont bénéficié de la détection par l'ICG. Le taux de détection globale était de 91,5 % et 100 % pour la méthode ^{99m}Tc ± bleu et l'ICG respectivement. Le taux de détection bilatérale était significativement plus élevé dans le groupe ICG (91,7 %) par rapport à la détection ^{99m}Tc ± bleu (66 %). Seulement 3 cas de FN ont été observés, les trois dans le groupe ICG (3/48) correspondant à un FN dans le groupe ICG à 6,3 % [272].

Une robuste méta-analyse publiée en 2015 par Tax et al. a analysé le taux de détection des GS dans le cancer du col stade FIGO IAI-IV. Dans cette méta-analyse ont été incluses 47 publications colligeant 4130 patientes. Des publications sur des séries < 40 patientes ont été exclues. Dans l'analyse du taux de détection globale des GS avec la technique combinée ^{99m}Tc-bleu, 32 publications ont été incluses (2539 patientes). Cette analyse a conclu au taux de détection de 94 %. L'analyse du taux de détection bilatérale menée sur 18 publications (1274 patientes) a montré le taux de détection de 72 %. Pour les

tumeurs < 2 cm et < 4 cm, les taux de détection étaient à 87 % (6 publications sur 276 patientes) et 83 % (10 publication sur 674 patientes). Le taux de détection globale des GS et le taux de détection bilatérale par la technique ^{99m}Tc seul atteignaient 89 % (7 publications sur 336 patientes) et 54 % (4 publications sur 256 patientes) [267].

L'une des premières études prospectives avec la méthodologie rigoureuse a été publiée par Lécuru et al. en 2011. L'étude SENTICOL avait comme objectif principal d'évaluer la VPN d'exérèse des GS suivie de la lymphadénectomie pelvienne systématique. Cent quarante-cinq patientes présentant une tumeur du col utérin stade FIGO IA1-IB1 ont été incluses. Cent trentre-trois patientes ont bénéficié de la détection par le radiotraceur ^{99m}Tc et 139 ont bénéficié de l'injection du bleu patenté. En utilisant la technique double ^{99m}Tc-bleu, les taux de détection globale et bilatérale étaient de 97,8 % et 76,5 %. En utilisant la technique ^{99m}Tc seul, les taux de détection globale et bilatérale étaient de 93,9 % et 66,7 %. Et enfin, en utilisant la technique bleu seul, les taux de détection globale et bilatérale étaient de 89,9 % et 68,8 %. Seulement deux patientes ont eu des GS faussement négatifs correspondant à la VPN 98,2 % [237]. Le taux de FN était de 8 % quand au moins un ganglion a été détecté. En cas de détection bilatérale des GS aucun cas de FN n'a été observé.

La méta-analyse de Wang et al. de 2021 a colligé 28 études toutes prospectives publiées entre 2000 et 2019 portant sur 2164 patientes avec une tumeur du col stade FIGO IA-IIA. Les inclusions dans l'analyse ont été disparates en fonction de la méthode de détection : ^{99m}Tc-bleu 632 patientes dans 10 études, ^{99m}Tc 438 patientes dans 6 études et ICG 206 patientes dans 4 études. Les taux de détection globale de GS étaient les suivants : ^{99m}Tc-bleu 96 %, ^{99m}Tc 95 %, ICG 98 %. Le taux de détection bilatérale respectivement ^{99m}Tc-bleu 76 %, ^{99m}Tc 63 %, ICG 85 %. L'hétérogénéité des publications était significative (I^2 variable de 60 à 90 %). Les auteurs admettent un biais méthodologique pouvant être une limitation dans l'interprétation de cette méta-analyse [276].

Enfin, la méta-analyse de Baeten et al. de 2022, a voulu évaluer les différences de taux de détection globale et bilatérale des SLN avec l'ICG par rapport à l'approche combinée, le radiotraceur technétium-99m (^{99m}Tc) avec colorant bleu [274]. Sept études (une étude transversale et six cohortes rétrospectives) ont été incluses parmi les 118 études récupérées, portant sur 589 patientes. Aucune différence significative n'a été trouvée dans le taux global de détection des nodules SLN entre l'ICG et le ^{99m}Tc avec colorant bleu. Les méta-analyses de toutes les études ont montré que l'ICG entraînait un taux de détection bilatérale des SLN plus élevé que le ^{99m}Tc avec colorant bleu : 90,3 % (IC 95 %, 79,8–100,0 %) avec l'ICG contre 73,5 % (IC 95 %, 66,4–80,6 %) avec le ^{99m}Tc avec colorant bleu. Il en résulte une différence de risque significative et cliniquement pertinente de 16,6 % (IC 95 %, 5,3–28,0 %). Avec l'analyse de sensibilité, la différence de risque du taux de détection bilatérale s'est maintenue en faveur de l'ICG mais n'était plus significative (13,2 %, IC 95 % −0,8–27,3 %). L'ICG semblait offrir des taux de détection bilatérale des SLN plus élevés que le ^{99m}Tc avec colorant bleu chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus à un stade précoce. Cependant, conformément aux lignes directrices GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), la qualité des preuves est trop faible pour fournir des recommandations fortes et omettre directement l'approche combinée du ^{99m}Tc avec colorant bleu.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle la réalisation d'un GS pelvien est indiqué (P) le repérage combiné de celui-ci par le ^{99m}Tc et le bleu patenté (I) comparé au repérage par vert d'Indocyanine (O) ne semble pas offrir un meilleur taux de détection bilatérale. Néanmoins, compte tenu du coût du repérage avec radiotraceur, compte tenu des désagréments pour la patiente en rapport avec la procédure d'injection et de mapping, et compte tenu du risque d'une réaction allergique sévère au colorant (bleu patenté) il semble préférable de repérer le GS en utilisant le colorant fluorescent (ICG) seul.

5. Champ 2 : traitement du cancer du col de l'utérus

5.1. Traitement chirurgical exclusif

5.1.1. Question 45 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie aux paramètres (I) par rapport à la réalisation d'une hystérectomie simple (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 45)*

Recommandation 45

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2, lorsqu'une hystérectomie est indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie élargie aux paramètres mais une hystérectomie simple extrafasciale.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Le traitement chirurgical de référence pour les stades FIGO IA2-IB1, est l'hystérectomie élargie (type III) associée à la lymphadénectomie. La 24e conférence FIGO a rapporté les survies sans récidive à 5 ans pour les stades IA2 et IB1 épidermoïdes, 99,1 % et 92,3 % respectivement. Pour les adénocarcinomes, les survies sont respectivement de 97,1 % et 94,2 % [280]. Pour les stades débutants le risque d'envahissement paramétrial varie entre 1 et 10 % et augmente avec la taille tumorale, le grade, la présence d'emboles lymphovasculaires, la profondeur d'invasion du stroma cervical et l'envahissement ganglionnaire. À partir de ces données il est légitime d'envisager une approche chirurgicale ciblée sur une population de patientes à bas risque d'envahissement paramétrial et donc ayant un faible risque de récidive et une bonne survie globale.

Argumentaire

Pour les stades débutants, le risque d'envahissement paramétrial varie entre 1 et 10 % et augmente avec la taille tumorale et son grade, la présence d'emboles lymphovasculaires et la profondeur d'invasion du stroma cervical et l'envahissement ganglionnaire [281–284]. Il devient même particulièrement faible à 0,4–0,6 % en cas de statut N−, sans embole pour les tumeurs de taille ≤ 2 cm avec une invasion stromale < 10 mm [282,283].

Frumovitz et al., 2009, dans une série rétrospective de 350 patientes stade FIGO IA2-IB1 (FIGO 1994), ont identifié le taux d'atteinte paramétriale chez 27 patientes (7,7 %). Aucune patiente n'a eu d'envahissement paramétrial (0 %) parmi 125 patientes avec une tumeur < 2 cm sans embole quels que soient son histologie et le grade [284].

Wright et al. ont rapporté en 2007 une série rétrospective de 594 patientes stade FIGO IA1-IIA (FIGO 1994) traitées par la chirurgie élargie type II et III. L'envahissement paramétrial a été diagnostiqué dans 10,8 % des cas et associé au type histologique épidermoïde, stade FIGO élevé, profondeur d'invasion du stroma cervical, emboles, taille tumorale, envahissement utérin et vaginal, envahissement ganglionnaire (p = 0,0001 pour tous ces facteurs). Les auteurs ont identifié une population de patientes (270 patientes) à bas risque d'envahissement paramétrial (seulement 1 patiente/270 avec paramètre envahi) : statut N−, < 2 cm, absence d'emboles. Parmi ces 270 patientes seulement 2 (0,7 %) ont présenté une récidive. L'envahissement paramétrial a été identifié comme un puissant facteur pronostic de survie. Le risque de récidive en cas d'envahissement était à 22 % et quatre fois plus important par rapport à l'absence d'envahissement (5 %) (p = 0,0001) [283].

La stadification ganglionnaire par exérèse des ganglions sentinelles (GS) a aussi confirmé sa valeur pronostique d'envahissement paramétrial. Strnad et al. ont affirmé en 2008 dans leur série

prospective que parmi 133 patientes avec GS négatif (tumeur ≤ 30 mm avec profondeur d'invasion au maximum de deux tiers) aucun envahissement paramétrial n'a été identifié [285].

La méta-analyse de Congcong et al. de 2018 a colligé 20 publications sur un total de 7373 patientes présentant une tumeur du col stade FIGO IA2-IIA (FIGO 2008). Les facteurs prédictifs forts de l'envahissement paramétrial étaient la présence d'emboles et l'envahissement ganglionnaire [135].

Une importante étude épidémiologique (base nationale des États-Unis [SEER]) a été publiée en 2018 sur 2571 patientes prises en charge pour un cancer du col utérin stade IB1 par une chirurgie avec stadification ganglionnaire. Huit-cent-sept (31,3 %) patientes ont bénéficié d'une chirurgie non radicale – *less radical surgery* (LRS) (682 hystérectomies simples, 89 trachélectomies, 36 conisations. Mille-sept-cent-soixante-quatre (68,6 %) patientes ont été opérées par une technique élargie – *more radical surgery* (MRS) (colpo-hystérectomie élargie ou colpo-hystéréctomie élargie modifiée). Mille-quatre-cent-quatorze (55 %) patientes avaient une tumeur ≤ 2 cm. Il n'y avait pas de différence quant à l'envahissement ganglionnaire. La survie sans récidive à 10 ans dans le groupe LRS et MRS était à 93,5 % et 92,3 %. Pour les tumeurs ≤ 2 cm, la différence de survie sans récidive à 10 ans était non significative (LRS 95,1 % vs MRS 95,6 %, $p = 0{,}799$). Pour les tumeurs > 2 cm, la survie sans récidive à 10 ans n'était pas significative non plus (LRS 90,1 % vs MRS 88,2 %, $p = 0{,}48$). En analyse multivariée, les facteurs de risque de décès du cancer étaient : type épidermoïde (HR 2,37, IC 95 % 1,55–3,63), grade 3 (HR 2,86, IC 95 % 1,11–7,51), tumeur > 2 cm (HR 1,82, IC 95 % 1,26–2,62), et N+ (HR 2,42, IC 95 % 1,70–3,42). Les auteurs ont analysé également la survie à 10 ans dans la cohorte de 1847 patientes sans radiothérapie adjuvante. Dans cette cohorte, 590 patientes traitées par LRS (conisation, $n = 20$; trachélectomie, $n = 83$; simple hystérectomie, $n = 487$) et 1257 traitées par MRS (colpo-hystérectomie élargie modifiée, $n = 198$; colpo-hystérectomie élargie, $n = 233$; colpo-hystérectomie élargie modifiée/colpo-hystérectomie élargie, $n = 826$). La survie sans récidive à 10 ans était à 95,8 % et 94,8 % pour LRS et MRS, et non significative entre deux types d'approche chirurgicale ($p = 0{,}467$) [286].

Wu et al. ont publié en 2021, une revue de la littérature sur 21 publications rapportant des données de survie chez 2662 patientes présentant le cancer du col stade IA2 et IB1 (FIGO 2008) traitées par l'hystérectomie simple et la stadification ganglionnaire. Il a été colligé 960 hystérectomies simples pour les IA2 (36,1 %) et 1623 pour les IB1 (61 %) – 96,8 % patientes présentaient une tumeur de taille < 2 cm ; 71,8 % patientes ont eu une stadification ganglionnaire dont 3,2 % était N+. Pour les patientes au stade IA2 et IB, les taux de récidive étaient à 3,7 % et 9,1 % respectivement. Le taux de mortalité était de 2,7 % et 7,3 % respectivement pour les IA2 et les IB1 [287].

L'essai ConCerv, publié par Schmeler et al. en 2021, est le premier essai prospectif multicentrique monobras évaluant la survie des patientes avec un carcinome à bas risque et ayant bénéficié de la chirurgie conservatrice. Les critères d'inclusion étaient les suivants : stade FIGO 2008 IA2-IB1, type épidermoïde ou adénocarcinome de grade 1-2, taille tumorale < 2 cm estimée par l'examen clinique et/ou imagerie, sans embole, sans signe d'envahissement ganglionnaire évalué par TDM, IRM et/ou PET-TDM, profondeur d'invasion stromale < 10 mm, conisation avec résection *in sano* avec curetage de l'endocol négatif. Toutes les pièces opératoires ont été soumises à la relecture anatomopathologique centralisée. L'objectif premier consistait à évaluer la faisabilité de la chirurgie conservatrice et la survie. Cent patientes ont été incluses dans l'étude de suivi entre 2010 et 2019 dans 14 centres. Quarante-quatre patientes (44 %) ont bénéficié de la conisation suivie d'une stadification ganglionnaire. Quarante patientes (40 %) ont bénéficié de la conisation puis hystérectomie simple et stadification ganglionnaire. Seize patientes (16 %) ont été incluses à la suite de la découverte fortuite du cancer sur la pièce opératoire d'une hystérectomie pour un motif non cancérologique suivi de stadification ganglionnaire. Les procédures ganglionnaires réalisées étaient les suivantes : lymphadénectomie pelvienne (58 %), GS suivi de lymphadénectomie (38 %) ou GS seul (4 %). Un échec de procédure a été observé dans le groupe conisation suivi d'hystérectomie car un foyer de carcinome résiduel a été retrouvé malgré la conisation *in sano*. Le suivi médian était de 36,3 mois. Aucune patiente (0 %) dans le groupe conisation suivie d'hystérectomie n'a récidivé. Deux patientes (12,5 %) ont présenté une récidive dans le groupe découverte fortuite et une patiente 1/42 (2,4 %) traitée par conisation et stadification ganglionnaire a récidivé également [288].

Pluta et al. ont publié en 2009 une étude pilote prospective évaluant la chirurgie non radicale. Soixante patientes stade FIGO IA1-IB1 (FIGO 1994) tumeur < 2 cm avec < 50 % d'invasion stromale ont bénéficié de l'exérèse laparoscopique des GS (radiotraceur + bleu) suivie de la lymphadénectomie pelvienne laparoscopique. Si le GS était négatif en extemporané, l'hystérectomie vaginale simple était réalisée. L'examen des GS a révélé 5 patientes (8,3 %) avec N+ motivant la chirurgie élargie en plus de la lymphadénectomie pelvienne. Pour les autres 55 patientes, la lymphadénectomie pelvienne complète et l'hystérectomie vaginale simple ont été réalisées au total. Le suivi médian de 47 mois n'a pas révélé de récidive. Les 5 patientes N+ (dont 4 ayant reçu radiothérapie) n'ont pas présenté de récidive après le suivi allant jusqu'à 74 mois [289].

Sun et al. ont mené entre 2015 et 2018 un essai phase III, randomisé, multicentrique pour les patientes stades FIGO IA2 et IB1 (FIGO 2008), < 2 cm, infiltration stromale < 50 %. Les résultats intermédiaires ont été publiés en 2018. Quatre-vingt-dix-sept patientes ont été randomisées dont 49 et 48 patientes ont bénéficié de la chirurgie élargie Piver II et III, respectivement suivie de la lymphadénectomie. Quarante-six patientes dans le bras type II et 47 patientes dans le bras type III ont été incluses dans l'analyse finale. Compte tenu de la présence d'emboles des patientes ont reçu la radiochimiothérapie postopératoire, 10 et 12 patientes respectivement dans les groupes II et III ($p = 0{,}667$). Dans cette analyse intermédiaire, durant le suivi médian de 28 (6–38) mois, la survie sans récidive à 2 ans était à 97,9 % et 100 %, respectivement dans les bras type III et type II [290].

Les résultats de l'essai SHAPE publié en 2024 confirment la non-infériorité de la chirurgie non élargie (hystérectomie simple) par rapport à l'hystérectomie radicale (hystérectomie élargie de type II) dans une population sélectionnée de patientes ayant un cancer du col de stade précoce de bon pronostic [291]. Dans cet essai prospectif randomisé multicentrique international, 700 patientes ayant un cancer du col de type histologique classique (carcinome épidermoïde, adénocarcinome et carcinome adénosquameux) de moins de 2 cm avec une invasion en profondeur de moins de 10 mm ou de moins de 50 % du stroma cervical ont été randomisées entre une hystérectomie simple ($n = 350$) et une hystérectomie élargie ($n = 350$). Il est intéressant de souligner que la présence d'emboles lymphovasculaires n'était pas prise en compte dans les critères d'inclusion. Sur les 700 patientes incluses, 58 (8,3 %) avaient un cancer de stade IA. Le critère de jugement principal de l'essai était la survenue d'une récidive pelvienne dans les 3 ans. Le suivi des patientes n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, avec un taux de récidive pelvienne à 3 ans de 2,17 % dans le groupe hystérectomie radicale et de 2,5 % dans le groupe hystérectomie simple. Les résultats montrent en revanche une morbidité urinaire significativement plus importante pour les patientes ayant eu une hystérectomie radicale. De la même manière, l'évaluation de la qualité de vie et de la fonction sexuelle était en faveur de l'hystérectomie simple.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 (FIGO 2018), la réalisation d'une hystérectomie élargie aux paramètres par rapport à la réalisation d'une hystérectomie simple ne permet pas d'améliorer le pronostic et augmente la morbidité opératoire.

5.1.2. Question 46 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie aux paramètres (I) par rapport à la réalisation d'une hystérectomie simple (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 46)

Recommandation 46

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à bas risque (type histologique classique, absence d'emboles lymphovasculaires, invasion de moins de 10 mm de profondeur ou avec une atteinte de moins de 50 % du stroma cervical), il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie élargie aux paramètres mais une hystérectomie simple extrafasciale.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 non à bas risque (type histologique non classique, présence d'emboles lymphovasculaires, invasion de plus de 10 mm de profondeur ou avec une atteinte de plus de 50 % du stroma cervical), il est recommandé de réaliser une hystérectomie élargie aux paramètres.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Le traitement chirurgical de référence pour les stades FIGO IA2-IB1, est l'hystérectomie élargie (type II–III) associée à la lymphadénectomie. La technique de colpohystérectomie élargie aux paramètres de classe III consiste en une exérèse de la tumeur du col, du tiers supérieur du vagin avec les paravagins et les paramètres. L'artère utérine est ligaturée à son origine, les paramètres latéraux et postérieurs sont sectionnés jusqu'aux parois pelviennes [292]. Cependant, la colpohystérectomie élargie aux paramètres de classe II consiste à reséquer la partie médiane des ligaments cardinaux et des utéro-sacrés avec la ligature de l'artère utérine à l'aplomb de l'uretère.

La 24e conférence FIGO a rapporté les survies sans récidive à 5 ans pour les stades IA2 et IB1 épidermoïdes, 99,1 % et 92,3 % respectivement. Pour les adénocarcinomes, les survies sont respectivement de 97,1 % et 94, 2 % [280]. Pour les stades débutants le risque d'envahissement paramétrial varie entre 1 et 10 % et augmente avec la taille tumorale et son grade, la présence des emboles et la profondeur d'invasion du stroma cervical et l'envahissement ganglionnaire. À partir de ces données il est légitime d'envisager une approche chirurgicale ciblée sur une population des patientes à bas risque d'envahissement paramétrial et donc ayant un faible risque de récidive et une bonne survie globale.

Argumentaire

Pour les stades débutants le risque d'envahissement paramétrial varie entre 1 et 10 % et augmente avec la taille tumorale et son grade, la présence des emboles et la profondeur d'invasion du stroma cervical et l'envahissement ganglionnaire [281–284]. Il devient même particulièrement faible à 0,4–0,6 % en cas de statut N–, sans embole pour les tumeurs de taille ≤ 2 cm avec l'invasion stromale < 10 mm [282,283].

Frumovitz et al., 2009, dans une série rétrospective de 350 patientes stade FIGO IA2-IB1 (FIGO 1994) ont identifié le taux d'atteinte paramétriale chez 27 patientes (7,7 %). Aucune patiente n'a eu d'envahissement paramétrial (0 %) parmi 125 patientes avec une tumeur < 2 cm sans embole quels que soient son histologie et le grade [284].

Wright et al. ont rapporté en 2007 une série rétrospective de 594 patientes stade FIGO IA1-IIA (FIGO 1994) traitées par la chirurgie élargie type II et III. L'envahissement paramétrial a été diagnostiqué dans 10,8 % des cas et associé au type histologique épidermoïde, stade FIGO élevé, profondeur d'invasion du stroma cervical, emboles, taille tumorale, envahissement utérin et vaginal, envahissement ganglionnaire (p = 0,0001 pour tous ces facteurs). Les auteurs ont identifié une population de patientes (270 patientes) à bas risque d'envahissement paramétrial (seulement 1 patiente/270 avec paramètre envahi) : statut N–, < 2 cm, absence d'emboles. Parmi ces 270 patientes seulement 2 (0,7 %) ont présenté une récidive. L'envahissement paramétrial a été identifié comme un puissant facteur pronostic de survie. Le risque de récidive en cas d'envahissement était à 22 % et quatre fois plus important par rapport à l'absence d'envahissement (5 %) (p = 0,0001) [283].

La stadification ganglionnaire par exérèse des GS a aussi confirmé sa valeur pronostique d'envahissement paramétrial. Strnad et al. ont affirmé en 2008 dans leur série prospective que parmi 133 patientes avec GS négatif (tumeur ≤ 30 mm avec profondeur d'invasion au maximum de deux tiers) aucun envahissement paramétrial n'a été identifié [285].

La méta-analyse de Congcong et al. de 2018 a colligé 20 publications sur un total de 7373 patientes présentant une tumeur du col stade FIGO IA2-IIA (FIGO 2008). Les facteurs prédictifs forts de l'envahissement paramétrial étaient la présence d'emboles et l'envahissement ganglionnaire [135].

Une importante étude épidémiologique (base nationale des États-Unis [SEER]) a été publiée en 2018 sur 2571 patientes prises en charge pour un cancer du col utérin stade IB1 (FIGO 2008) par une chirurgie avec stadification ganglionnaire. Huit-cent-sept (31,3 %) patientes ont bénéficié d'une chirurgie non radicale – *less radical surgery* (LRS) (682 hystérectomies simples, 89 trachélectomies, 36 conisations. Mille-sept-cent-soixante-quatre (68,6 %) patientes ont été opérées par une technique élargie – *more radical surgery* (MRS) (colpohystérectomie élargie ou colpohystéréctomie élargie modifiée). Mille-quatre-cent-quatorze (55 %) patientes avaient une tumeur ≤ 2 cm. Il n'y avait pas de différence quant à l'envahissement ganglionnaire. La survie sans récidive à 10 ans dans le groupe LRS et MRS était à 93,5 % et 92,3 %. Pour les tumeurs ≤ 2 cm, la différence de survie sans récidive à 10 ans était non significative (LRS 95,1 % vs MRS 95,6 %, p = 0,799). Pour les tumeurs > 2 cm, la survie sans récidive à 10 ans n'était pas significative non plus (LRS 90,1 % vs MRS 88,2 %, p = 0,48). En analyse multivariée, les facteurs de risque de décès du cancer étaient : type épidermoïde (HR 2,37, IC 95 % 1,55–3,63), grade 3 (HR 2,86, IC 95 % 1,11–7,51), tumeur > 2 cm (HR 1,82, IC 95 % 1,26–2,62), et N+ (HR 2,42, IC 95 % 1,70–0,42). Les auteurs ont analysé également la survie à 10 ans dans la cohorte de 1847 patientes sans radiothérapie adjuvante. Dans cette cohorte, on trouvait 590 patientes traitées par LRS (conisation, n = 20 ; trachélectomie, n = 83 ; simple hystérectomie, n = 487) et 1257 patientes traitées par MRS (colpo-hystérectomie élargie modifiée, n = 198 ; colpo-hystérectomie élargie, n = 233 ; colpo-hystérectomie élargie modifiée/colpo-hystérectomie élargie, n = 826). La survie sans récidive à 10 ans était à 95,8 % et 94,8 % pour LRS et MRS, et non significative entre deux types d'approche chirurgicale (p = 0,467) [286].

Wu et al. ont publié en 2021, une revue de la littérature sur 21 publications rapportant des données de survie chez 2662 patientes présentant le cancer du col stade IA2 et IB1 (FIGO 2008) traitées par l'hystérectomie simple et la stadification ganglionnaire. Il a été colligé 960 hystérectomies simples pour les IA2 (36,1 %) et 1623 pour les IB1 (61,0 %) – 96,8 % patientes présentaient une tumeur de taille < 2 cm ; 71,8 % patientes ont eu une stadification ganglionnaire dont 3,2 % était N+. Pour les patientes au stade IA2 et IB, les taux de récidive étaient à 3,7 % et 9,1 % respectivement. Le taux de mortalité était de 2,7 % et 7,3 % respectivement pour les IA2 et les IB1 [287].

L'essai randomisé de Landoni et al., de 2012 s'est intéressé à la comparaison entre la chirurgie simple classe I vs chirurgie classe III pour les patientes atteintes d'un cancer du col utérin stade clinique

FIGO IB1-IIA (FIGO 2009) de taille inférieure à 4 cm. La chirurgie de classe I était définie par hystérectomie extrafasciale, annexectomie bilatérale et colpectomie du tiers supérieur. La chirurgie de classe III était définie comme exérèse de l'utérus, du col, du tiers supérieur du vagin et exérèse complète des paramètres. Dans les deux bras, la lymphadénectomie pelvienne iliaque externe et commune (étendue entre la veine circonflexe profonde jusqu'à la bifurcation aortique) était réalisée par voie laparotomique médiane. La randomisation a été faite en 1 :1 avec 62 patientes dans le bras classe I et 63 patientes dans la classe III. La taille tumorale était comparable dans les deux bras. Cependant, plus de cas stade FIGO IIA ont été observés dans le bras classe I. Quarante-trois patientes (69 %) ont bénéficié de la radiothérapie adjuvante dans le bras classe I et 35 patientes (55 %) dans le bras classe III ($p = 0{,}11$). Pour les tumeurs ≤ 3 cm et > 3 cm la proportion des patientes traitées par radiothérapie adjuvante, était comparable respectivement, 61 % et 60 %. Le suivi minimum était de 280 mois. La survie globale à 5 ans était à 85 % et 95 % respectivement dans les bras classe I et classe III ($p = 0{,}11$). La survie globale à 15 ans était à 74 % et 81 % et la survie sans récidive à 70 % et 86 % dans les bras classe I et III respectivement. Pour les tumeurs ≤ 3 cm la survie globale à 15 ans était comparable, 76 % et 80 % ($p = 0{,}88$). Par contre pour les tumeurs entre 3 et 4 cm, une différence de la survie globale était observée en défaveur de la classe I, 74 % vs 97 % ($p = 0{,}03$). En analyse univariée, le facteur pronostic majeur était la résection *in sano* ($p = 0{,}0001$). En analyse multivariée, les facteurs impactant la survie globale étaient la taille tumorale, résection pathologique [*cut-through*], type histologique et envahissement ganglionnaire [293].

En 2001, les mêmes auteurs ont publié les résultats d'un essai randomisé monocentrique comparant la chirurgie classe II et classe III. Les critères d'inclusion étaient les suivants : stade FIGO 1985 IB-IIA (taille > 7 mm), envahissement vaginal au maximum du tiers moyen, sans envahissement paramétrial quelle qu'en soit la taille [294]. Les patientes ont été randomisées dans deux bras, chirurgie classe II et classe III. Dans les deux bras, la lymphadénectomie pelvienne, iliaque externe et commune (s'étendant entre la veine circonflexe profonde jusqu'à la bifurcation aortique), était réalisée par voie laparotomique. Les critères de jugement étaient les survies sans récidive et globale et la distribution de récidives locales. Deux-cent-trente-huit patientes (119 dans chaque bras) ont été incluses dans l'analyse en intention de traiter. La taille tumorale dans les deux bras était comparable (≤ 4 cm : 76 % et 75 % ; et > 4 cm : 24 % et 25 %) ainsi que l'envahissement des paramètres, les emboles, résection pathologique, envahissement ganglionnaire. La radiothérapie adjuvante a été administrée chez 64 patientes (54 %) dans le bras classe II et 65 patientes (55 %) dans le bras classe III. Considérant la taille tumorale, la radiothérapie a été administrée chez 80 % des patientes avec tumeur > 4 cm contrastant avec 46 % des patientes dont la tumeur était ≤ 4 cm. La proportion des récidives était comparable, 29 récidives (24 %) dans le bras classe II et 31 (26 %) dans le bras classe III. Les taux de décès liés au cancer étaient à 72 et 77 % dans le bras classe II et III respectivement. Selon les auteurs, l'étendue du geste chirurgical n'impactait pas le taux de récidive pelvienne. Dix récidives pelviennes parmi les 29 (34 %) ont été observées dans le bras classe II par rapport aux 13 récidives parmi les 31 (42 %) dans le bras classe III, ($p = 0{,}7$). Dans le sous-groupe tumeur ≤ 4 cm, le taux de récidive était à 21 % et 24 % respectivement dans les bras classe II et III ($p = 0{,}8$). Dans le sous-groupe > 4 cm le taux était plus élevé à 34 % et 33 % et sans différence significative ($p = 0{,}8$). Dans chaque sous-groupe (≤ 4 cm et > 4 cm) la survie n'était pas impactée par le type de chirurgie. La survie globale à 5 ans était à 81 % et 77 %, et la survie sans récidive à 75 % et 73 %, respectivement dans les bras classe II et III sans différence statistiquement significative. En analyse uni- et multivariée la classe d'exérèse chirurgicale n'a pas montré d'impact sur la survie [295]. De manière globale, il faut être prudent dans l'analyse des séries anciennes car la stadification des patientes ne se faisait pas selon les mêmes modalités (en particulier l'utilisation de l'IRM pelvienne) et il est probable que le stade de ces patientes était parfois sous-évalué.

L'essai ConCerv, publié par Schmeler et al. en 2021, est le premier essai prospectif multicentrique monobras évaluant la survie des patientes avec un carcinome à bas risque et ayant bénéficié de la chirurgie conservatrice. Les critères d'inclusion étaient les suivants : stade FIGO 2008 IA2-IB1, type épidermoïde ou adénocarcinome de grade 1-2, taille tumorale < 2 cm estimée par l'examen clinique et/ou imagerie, sans embole, sans signe d'envahissement ganglionnaire évalué par TDM, IRM et/ou PET-TDM, profondeur d'invasion stromale < 10 mm, conisation avec résection *in sano* avec curetage de l'endocol négatif. Toutes les pièces opératoires ont été soumises à la relecture anatomopathologique centralisée. L'objectif premier consistait à évaluer la faisabilité de la chirurgie conservatrice et la survie. Cent patientes ont été incluses dans l'étude de suivi entre 2010 et 2019 dans 14 centres. Quarante-quatre patientes (44 %) ont bénéficié de la conisation suivie d'une stadification ganglionnaire. Quarante patientes (40 %) ont bénéficié de la conisation puis hystérectomie simple et stadification ganglionnaire. Seize patientes (16 %) ont été incluses suite à la découverte fortuite du cancer sur la pièce opératoire d'une hystérectomie pour un motif non cancérologique suivi de stadification ganglionnaire. Les procédures ganglionnaires réalisées étaient les suivantes : lymphadénectomie pelvienne (58 %), GS suivi de lymphadénectomie (38 %) ou GS seul (4 %). Un échec de procédure a été observé dans le groupe conisation suivi d'hystérectomie car un foyer de carcinome résiduel a été retrouvé malgré la conisation *in sano*. Le suivi médian était de 36,3 mois. Aucune patiente (0 %) dans le groupe conisation suivie d'hystérectomie n'a récidivé. Deux patientes (12,5 %) ont présenté une récidive dans le groupe découverte fortuite et une patiente 1/42 (2,4 %) traitée par conisation et stadification ganglionnaire a récidivé également [288].

Pluta et al. en 2009 ont publié une étude pilote prospective évaluant la chirurgie non radicale. Soixante patientes stade FIGO IA1-IB1 (FIGO 1994) tumeur < 2 cm avec < 50 % d'invasion stromale ont bénéficié de l'exérèse laparoscopique des GS (radiotraceur + bleu) suivie de la lymphadénectomie pelvienne laparoscopique. Si le GS était négatif en extemporané l'hystérectomie vaginale simple était réalisée. L'examen des GS a révélé 5 patientes (8,3 %) avec N+ motivant la chirurgie élargie en plus de la lymphadénectomie pelvienne. Pour les autres 55 patientes, la lymphadénectomie pelvienne complète et l'hystérectomie vaginale simple ont été réalisées au total. Le suivi médian de 47 mois n'a pas révélé de récidive. Les 5 patientes N+ (dont 4 ayant reçu radiothérapie) n'ont pas présenté de récidive après le suivi allant jusqu'à 74 mois [289].

Entre 2015 et 2018, Sun et al. ont mené un essai phase III, randomisé, multicentrique pour les patientes stades FIGO IA2 et IB1 (FIGO 2008), < 2 cm, infiltration stromale < 50 %. Les résultats intermédiaires ont été publiés en 2018. Quatre-vingt-dix-sept patientes ont été randomisées dont 49 et 48 patientes ont bénéficié de la chirurgie élargie Piver II et III respectivement suivie de la lymphadénectomie. Quarante-six patientes dans le bras type II et 47 patientes dans le bras type III ont été incluses dans l'analyse finale. Compte tenu de la présence d'emboles des patientes ont reçu la radio-chimiothérapie postopératoire, 10 et 12 patientes respectivement dans les groupes II et III ($p = 0{,}667$). Dans cette analyse intermédiaire, durant le suivi médian de 28 (6–38) mois, la survie sans récidive à 2 ans était à 97,9 % et 100 %, respectivement dans les bras type III et type II [290].

Les résultats de l'essai SHAPE confirment la non-infériorité de la chirurgie non élargie (hystérectomie simple) par rapport à l'hystérectomie radicale (hystérectomie élargie de type II) dans une population sélectionnée de patientes ayant un cancer du col de stade précoce de bon pronostic [291]. Dans cet essai prospectif randomisé multicentrique international, 700 patientes ayant un cancer du col de type histologique classique (carcinome épidermoïde, adénocarcinome et carcinome adénosquameux) de moins de 2 cm avec une invasion en

profondeur de moins de 10 mm ou de moins de 50 % du stroma cervical ont été randomisées entre une hystérectomie simple (n = 350) et une hystérectomie élargie (n = 350). Il est intéressant de souligner que la présence d'emboles lymphovasculaires n'était pas prise en compte dans les critères d'inclusion. Le critère de jugement principal de l'essai était la survenue d'une récidive pelvienne dans les 3 ans. Le suivi des patientes n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes, avec un taux de récidive pelvienne à 3 ans de 2,17 % dans le groupe hystérectomie radicale et de 2,5 % dans le groupe hystérectomie simple. Les résultats montrent en revanche une morbidité urinaire significativement plus importante pour les patientes ayant eu une hystérectomie radicale. De la même manière, l'évaluation de la qualité de vie et de la fonction sexuelle était en faveur de l'hystérectomie simple. L'essai SHAPE ne permet pas d'évaluer spécifiquement l'impact de la présence d'emboles lymphovasculaires sur la survie de ces patientes. Si la présence d'emboles n'était pas un critère de non-inclusion dans cette étude, le nombre de patientes incluses avec des emboles était trop faible (< 15 %) pour permettre une analyse spécifique de ce facteur.

Synthèse : la littérature démontre clairement qu'il existe une population de patientes à bas risque d'envahissement paramétrial (N −, sans emboles lymphovasculaires, taille < 2 cm avec une invasion < 10 mm ou de moins de 50 % du stroma cervical) et ayant un très bon pronostic. Pour ces patientes il n'y a pas de bénéfice à réaliser une chirurgie élargie aux paramètres, ce d'autant qu'elle expose à une morbidité accrue. Cependant, l'hystérectomie élargie reste le standard chirurgical pour toutes les autres tumeurs de stade IB1 n'ayant pas de critères de bas risque.

5.1.3. Question 47 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie aux paramètres (I) par rapport à la réalisation d'une hystérectomie simple (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 47)*

Recommandation 47

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 pour laquelle une chirurgie seule est indiquée, il est recommandé de réaliser une chirurgie d'exérèse tumorale élargie aux paramètres.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Le traitement chirurgical de référence pour les stades FIGO 2009 IA2-IB1, est l'hystérectomie élargie (type II–III) associée à la lymphadénectomie. La technique de colpohystérectomie élargie aux paramètres de classe III consiste en l'exérèse de la tumeur du col, du tiers supérieur du vagin avec les paravagins et les paramètres. L'artère utérine est ligaturée à son origine, les paramètres latéraux et postérieurs sont sectionnés jusqu'aux parois pelviennes [292]. Par contre, la colpohystérectomie élargie aux paramètres de classe II consiste à reséquer la partie médiane des ligaments cardinaux et des utéro-sacrés avec la ligature de l'artère utérine à l'aplomb de l'uretère. La 24e conférence FIGO a rapporté les survies sans récidive à 5 ans pour les stades IA2 et IB1 épidermoïdes, 99,1 % et 92,3 % respectivement. Pour les adénocarcinomes, les survies sont respectivement de 97,1 % et 94,2 % [280]. À partir de ces données, il pourrait potentiellement exister des patientes pour lesquelles la chirurgie non élargie aux paramètres ne serait pas proposée en systématique.

Argumentaire

Pour les stades débutants le risque d'envahissement paramétrial varie entre 1 et 10 % et augmente avec la taille tumorale et son grade, la présence des emboles et la profondeur d'invasion du stroma cervical et l'envahissement ganglionnaire [281–284].

Frumovitz et al., 2009, dans une série rétrospective de 350 patientes stade FIGO 2009 IA2-IB1 ont identifié le taux d'atteinte paramétriale chez 27 patientes (7,7 %).

Wright et al. ont rapporté en 2007 une série rétrospective de 594 patientes stade FIGO IA1-IIA traitées par la chirurgie élargie type II et III. L'envahissement paramétrial a été diagnostiqué dans 10,8 % des cas et associé au type histologique épidermoïde, stade FIGO élevé, profondeur d'invasion du stroma cervical, emboles, taille tumorale, envahissement utérin et vaginal, envahissement ganglionnaire (p = 0,0001 pour tous ces facteurs). L'envahissement paramétrial a été identifié comme un puissant facteur pronostic de survie. Le risque de récidive en cas d'envahissement était à 22 % et quatre fois plus important par rapport à l'absence d'envahissement (5 %) (p = 0,0001) [283].

La stadification ganglionnaire par exérèse des GS a aussi confirmé sa valeur pronostique d'envahissement paramétrial. Strnad et al. ont affirmé en 2008 dans leur série prospective que parmi 133 patientes avec GS négatif (tumeur ≤ 30 mm avec profondeur d'invasion au maximum de deux tiers) aucun envahissement paramétrial n'a été identifié [285].

La méta-analyse de Congcong et al. de 2018 a colligé 20 publications sur un total de 7373 patientes présentant une tumeur du col stade FIGO IA2-IIA. Les facteurs prédictifs forts de l'envahissement paramétrial étaient la présence d'emboles et l'envahissement ganglionnaire [135].

Une importante étude épidémiologique (base nationale des États-Unis [SEER]) a été publiée en 2018 sur 2571 patientes prises en charge pour un cancer du col utérin stade IB1 par une chirurgie avec stadification ganglionnaire. Huit-cent-sept (31,3 %) patientes ont bénéficié d'une chirurgie non radicale – *less radical surgery* (LRS) (682 hystérectomies simples, 89 trachélectomies, 36 conisations. Mille-sept-cent-soixante-quatre (68,6 %) patientes ont été opérées par une technique élargie – *more radical surgery* (MRS) (colpohystérectomie élargie ou colpohystéréctomie élargie modifiée). Mille-quatre-cent-quatorze (55 %) patientes avaient une tumeur ≤ 2 cm. Il n'y avait pas de différence quant à l'envahissement ganglionnaire. La survie sans récidive à 10 ans dans le groupe LRS et MRS était à 93,5 % et 92,3 %. Pour les tumeurs ≤ 2 cm, la différence de survie sans récidive à 10 ans était non significative (LRS 95,1 % vs MRS 95,6 %, p = 0,799). Pour les tumeurs > 2 cm, la survie sans récidive à 10 ans n'était pas significative non plus (LRS 90,1 % vs MRS 88,2 %, p = 0,48). En analyse multivariée, les facteurs de risque de décès du cancer étaient : type épidermoïde (HR 2,37, IC 95 % 1,55–3,63), grade 3 (HR 2,86, IC 95 % 1,11–7,51), tumeur > 2 cm (HR 1,82, IC 95 % 1,26–2,62), et N+ (HR 2,42, IC 95 % 1,70–3,42). Les auteurs ont analysé également la survie à 10 ans dans la cohorte de 1847 patientes sans radiothérapie adjuvante. Dans cette cohorte, 590 patientes étaient traitées par LRS (conisation, n = 20 ; trachélectomie, n = 83 ; simple hystérectomie, n = 487) et 1257 patientes traitées par MRS (colpo-hystérectomie élargie modifiée, n = 198 ; colpo-hystérectomie élargie, n = 233 ; colpo-hystérectomie élargie modifiée/colpo-hystérectomie élargie, n = 826). La survie sans récidive à 10 ans était de 95,8 % et 94,8 % pour LRS et MRS, et non significative entre deux types d'approche chirurgicale (p = 0,467) [286].

L'essai randomisé de Landoni et al., de 2012 s'est intéressé à la comparaison entre la chirurgie simple classe I vs chirurgie classe III pour les patientes atteintes d'un cancer du col utérin stade clinique FIGO IB1-IIA de taille inférieure < 4 cm. La chirurgie de classe I était définie par hystérectomie extrafasciale, annexectomie bilatérale et colpectomie du tiers supérieur. La chirurgie de classe III était définie comme exérèse de l'utérus, du col, du tiers supérieur du vagin et exérèse complète des paramètres. Dans les deux bras, la lymphadénectomie pelvienne iliaque externe et commune (étendue entre la veine circonflexe profonde jusqu'à la bifurcation aortique) était

réalisée par voie laparotomique médiane. La randomisation a été faite en 1 :1 avec 62 patientes dans le bras classe I et 63 dans la classe III. La taille tumorale était comparable dans les deux bras. Cependant, plus de cas de stade FIGO IIA ont été observés dans le bras classe I. Quarante-trois patientes (69 %) ont bénéficié de la radiothérapie adjuvante dans le bras classe I et 35 patientes (55 %) dans le bras classe III (p = 0,11). Pour les tumeurs ≤ 3 cm et > 3 cm la proportion des patientes traitées par radiothérapie adjuvante était comparable, respectivement 61 % et 60 %. Le suivi minimum était de 280 mois. La survie globale à 5 ans était à 85 % et 95 % respectivement dans les bras classe I et classe III (p = 0,11). La survie globale à 15 ans était à 74 % et 81 % et la survie sans récidive à 70 % et 86 % dans les bras classe I et III respectivement. Pour les tumeurs ≤ 3 cm la survie globale à 15 ans était comparable à 76 % et 80 % (p = 0,88). Cependant, pour les tumeurs entre 3 et 4 cm, une différence de la survie globale était observée en défaveur de la classe I, 74 % vs 97 % (p = 0,03). En analyse univariée, le facteur pronostic majeur était la résection *in sano* (p = 0,0001). En analyse multivariée, les facteurs impactant la survie globale étaient la taille tumorale, résection pathologique [*cut-through*], type histologique et envahissement ganglionnaire [293].

Synthèse : compte tenu de l'insuffisance des données de la littérature, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 (P), il n'y a pas d'argument pour sursoir à la réalisation d'une hystérectomie élargie aux paramètres au profit de l'hystérectomie simple.

5.1.4. Question 48 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus bénéficiant d'un traitement chirurgical exclusif par hystérectomie (P), la conservation ovarienne (I) comparée à l'ovariectomie (C) modifie-t-elle le pronostic (O) ? (PICO 48)

Recommandation 48

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus bénéficiant d'un traitement chirurgical exclusif par hystérectomie, il est recommandé de réaliser une conservation ovarienne plutôt qu'une ovariectomie pour les patientes présentant un cancer épidermoïde et les patientes présentant un adénocarcinome afin d'en améliorer la survie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Lors de la réalisation d'une hystérectomie pour le traitement d'un cancer du col de l'utérus, la question de la préservation ovarienne se pose. À la fois pour préserver la fonction hormonale ovarienne et éviter le vieillissement prématuré chez des femmes souvent jeunes. Mais aussi pour ne pas prendre le risque d'une extension ovarienne (métastase) de la maladie initiale. Ce risque varie en fonction du type histologique et du stade FIGO.

Argumentaire

Analyse du taux de métastases ovariennes selon le type histologique

La cohorte unicentrique (en Chine) de Lu et al. en 2016 [296] portait sur 101 patientes ayant présenté un adénocarcinome du col utérin traité par colpohystérectomie élargie avec salpingo-ovariectomie bilatérale et lymphadénectomie pelvienne sans traitement adjuvant. Le taux de métastases ovariennes était de 4,95 % pour la population globale versus 2 % pour les stades IB1 L'analyse en régression logistique sur les métastases ovariennes retrouvait comme facteurs de risque significativement associés à tous les stades FIGO : la présence d'emboles lymphovasculaires (HR 14 759 [1381–157 756] p = 0,026) et les métastases ganglionnaires (HR 17 879 [1682–190 052] p = 0,017). L'analyse en régression logistique sur les métastases ovariennes des patientes présentant un stade IB retrouvait comme seul facteur de risque indépendant l'envahissement de la jonction col-corps utérin (HR 13 385 [1,58–16 945] p = 0,019).

L'étude cas-témoins rétrospective de Hu et al. en 2013 [297] comportant une étude en Chine et une méta-analyse de 9 études cas-témoins, regroupait 1889 patientes ayant eu une colpohystérectomie élargie avec salpingo-ovariectomie bilatérale avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante pour des maladies FIGO IB1-IIB (FIGO 2009), adénocarcinome, carcinome épidermoïde et adénosquameux, entre 01/2002 et 12/2008. Le taux de métastases ovariennes était de 0,7 % pour le type épidermoïde et 2,7 % pour le type adénocarcinome (p < 0,001). Il était de 5,6 % pour le type adénosquameux et de 7,7 % pour les carcinomes à petites cellules. Pour le type épidermoïde, le taux de métastases ovariennes était de 0,5 % pour le stade FIGO IB, 0,8 % pour le stade FIGO IIA et 1,5 % pour le stade FIGO IIB (différence significative non précisée). Pour le type adénocarcinome, le taux de métastases ovariennes était de 0,8 % pour le stade FIGO IB, 7,7 % pour le stade FIGO IIA et 7,1 % pour le stade FIGO IIB (différence significative non précisée). L'analyse multivariée pour le type histologique épidermoïde retrouvait comme facteurs associés aux métastases ovariennes : l'invasion paramétriale, l'envahissement du corps utérin et l'atteinte ganglionnaire. L'analyse multivariée pour le type histologique adénocarcinome retrouvait comme facteurs associés aux métastases ovariennes : le stade FIGO IIB versus IB, l'invasion paramétriale, l'envahissement du corps utérin. L'analyse multivariée dans la méta-analyse retrouvait comme facteurs associés aux métastases ovariennes : l'atteinte ganglionnaire, l'envahissement du corps utérin, l'invasion paramétriale et le type histologique adénocarcinome versus épidermoïde, une taille tumorale importante (> 4 cm) et LVSI.

Les études de Yamamoto et al. en 2001 [298] et de Nakanishi et al. en 2001 [299], regroupant tous les types histologiques avec des stades FIGO IB à IIIB, retrouvaient les mêmes résultats avec des taux plus élevés de métastases ovariennes dans le groupe adénocarcinome (10,2 % versus 0,4 % pour Yamamoto et 6,3 % versus 1,3 % pour Nakanishi et al., avec p < 0,001 pour les deux études. L'analyse multivariée réalisée dans l'étude de Yamamoto et al. retrouvait comme facteurs associés aux métastases ovariennes le type histologique adénocarcinome (versus épidermoïde) avec p = 0,0014 et la présence d'emboles lymphovasculaires avec p = 0,0433.

La méta-analyse de Jiao et al. en 2016 [300] regroupait 2627 patientes (5 études) dont 422 types adénocarcinomes et 2205 types épidermoïdes en stade précoce et retrouvait significativement plus de métastases dans le groupe adénocarcinome (OR 5,27 [2,14–13,45]).

L'étude rétrospective monocentrique observationnelle en Chine de Xie et al. [301] en 2017, comparant 622 types épidermoïdes à 128 types adénocarcinomes, stade IA-IIA, ayant eu une hystérectomie première entre 2003 et 2015, ne retrouvait pas de différence significative entre les deux types histologiques en termes de survie cumulée à 5 ans (p = 0,211) ou en termes de taux de métastases ovariennes après ovariectomie (1,7 % pour les épidermoïdes et 0,88 % pour les adénocarcinomes, p = 0,528).

Stade I : 3 études rétrospectives récentes

La cohorte rétrospective multicentrique américaine de Matsuo et al. [302] de 2017 comparait la conservation ovarienne à l'ovariectomie pour les patientes < 50 ans avec un stade IA sans radiothérapie. Cinq-mille-cinq-cent-vingt-six patientes ont été incluses. La survie globale à 20 ans était significativement supérieure dans le groupe conservation ovarienne (HR 0,66 [0,49–0,88] p = 0,005) sans différence sur la survie spécifique liée au cancer à 20 ans (p = 0,42). Le risque cumulé de décès pour cause de maladie cardiovasculaire à 20 ans était plus élevé dans le groupe ovariectomie (HR 0,53 [0,28–0,99] p = 0,043), comme le risque cumulé de décès pour une autre maladie chronique à 20 ans (HR 0,3 [0,1–0,91] p = 0,024).

Xu et al. en 2017 [303], ont inclus dans leur étude rétrospective multicentrique 1370 patientes < 46 ans, avec un adénocarcinome,

stade IA-IB entre 1973 et 2013, dont 1086 patientes avec ovariectomie et 284 patientes avec conservation ovarienne. La survie spécifique à 5 ans était significativement plus élevée dans le groupe conservation ovarienne ($p = 0,037$), tout comme la survie spécifique à 10 ans ($p = 0,037$), la survie globale à 5 ans ($p = 0,0025$) et la survie globale à 10 ans ($p = 0,0025$). L'analyse stratifiée de la survie spécifique retrouvait un effet protecteur de la conservation ovarienne pour les stades IB (HR 0,23 [0,06–0,89] $p = 0,033$).

L'étude rétrospective de Lyu et al. en 2014 [304] sur 1639 patientes (1062 ovariectomies et 577 conservations ovariennes) < 46 ans présentant un adénocarcinome ou carcinome adénosquameux de stade I (entre 1988 et 2007) ne retrouvait pas de différence significative sur la survie spécifique à 5 ans ($p = 0,071$). Cependant, dans le sous-groupe des tumeurs de plus de 2 cm et moins de 4 cm, la survie spécifique au cancer était significativement plus élevée dans le groupe conservation ovarienne ($p = 0,029$). Pour les tumeurs ≤ 2 cm et celles ≥ 4 cm, la différence sur la survie à 5 ans n'était pas statistiquement significative.

Stade I et II confondus : 3 études rétrospectives

L'étude de Bizarri et al. en 2021 [305], cas-témoin rétrospective multicentrique en Italie, a inclus 310 patientes (155 par groupe) < 50 ans, présentant un stade FIGO 2009 IA1-IB1-IIA1 entre 2007 et 2009. Elle retrouvait une survie sans récidive à 5 ans significativement plus élevée dans le groupe conservation ovarienne ($p = 0,028$), sans différence significative sur la survie globale à 5 ans ($p = 0,157$).

La cohorte rétrospective multicentrique japonaise (JCOG) de Matsuo et al. de 2017 [306] comparait la conservation ovarienne à l'ovariectomie pour les patientes < 50 ans avec un stade IB-IIB entre 2004 et 2008. Trois-mille-cent-quatre-vingt-seize patientes ont été incluses (3165 ovariectomies et 31 conservations ovariennes). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survie sans récidive à 5 ans ($p = 0,29$) ni la survie spécifique au cancer à 5 ans ($p = 0,850$). Cependant, les deux populations n'étaient pas parfaitement comparables : les patientes du groupe conservation ovarienne étaient significativement plus jeunes (71 % avaient moins de 40 ans versus 49,9 % dans l'autre groupe), présentaient un stade clinique plus bas et regroupaient significativement plus de types histologiques épidermoïdes.

L'étude de Chen et al. en 2016 [307], rétrospective multicentrique en Chine, incluait 159 patientes présentant un adénocarcinome de stade I ou II entre 1999 et 2013 : 33 patientes avec une conservation ovarienne et 126 patientes avec une ovariectomie. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survie sans récidive ni la survie globale (respectivement $p = 0,423$ et $p = 0,33$). Une analyse en sous-groupe des patientes de moins de 46 ans a été réalisée et ne retrouvait pas de différence significative sur la survie sans récidive ni la survie globale (respectivement $p = 0,478$ et $p = 0,429$).

Stade I et II confondus : 1 revue de la littérature

L'étude de Touhami et al. en 2015 [308] proposait des critères de sélection pour la préservation ovarienne pour les types adénocarcinomes (2 % de risque de métastases ovariennes pour les adénocarcinomes de stade IB FIGO 2009). Elle proposait ainsi des critères préopératoires basés sur les caractéristiques des patientes (âge ≤ 45 ans, souhait de la patiente de préserver sa fonction ovarienne et absence de prédisposition familiale au cancer de l'ovaire), des critères préopératoires basés sur les caractéristiques tumorales (FIGO ≤ IB, taille tumorale ≤ 4 cm, absence d'invasion des paramètres, absence d'invasion du corps utérin, absence d'invasion stromale profonde, absence d'atteinte ganglionnaire à l'imagerie par IRM et TEP et absence d'emboles lymphovasculaires) et enfin des critère peropératoires (absence de propagation extra-utérine, absence d'atteinte ganglionnaire et ovaires visuellement normaux).

Synthèse : du fait du taux faible de métastase ovarienne dans la littérature concernant les cancers épidermoïde (< 1 %), la conservation ovarienne des femmes non ménopausées est généralement proposée. Pour le type adénocarcinome, la revue de la littérature retrouvait un taux de métastases faible pour les stades FIGO IB. Une aide à la prise de décision sur la conservation ovarienne a été proposée par Touhami et al. à l'aide de facteurs de risque épidémiologiques et des caractéristiques pré- et peropératoires des adénocarcinomes.

Au total, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stades IA ou IB1-2 bénéficiant d'un traitement chirurgical exclusif par hystérectomie (P) la conservation ovarienne (I) permet d'améliorer le pronostic pour les patientes présentant un cancer épidermoïde et les patientes présentant un adénocarcinome, comparativement à l'ovariectomie (C).

5.1.5. Question 49 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie (I) par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 49)*

Recommandation 49

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, les données actuelles ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chirurgie seule plutôt qu'une radio-chimiothérapie concomitante, afin d'améliorer la survie.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'intérêt d'une chirurgie élargie par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante se pose pour les patientes ayant un cancer du col localisé. Si ces deux techniques exposent à des complications différentes, elles n'offrent pas exactement les mêmes performances thérapeutiques en fonction des caractéristiques initiales de la maladie. Les données actuelles, ont été explorées pour apporter des éléments de réponse.

Argumentaire

L'étude la plus récente, rétrospective, de Park et al. en 2021 [309], s'intéressait aux stades IB sans distinction de taille avec une atteinte ganglionnaire pelvienne en comparant radio-chimiothérapie concomitante versus colpohystérectomie élargie suivie d'un traitement adjuvant adapté. Entre 2001 et 2014, 262 patientes ont été incluses et appariées en 1 :1 (âge, type histologique). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie globale à 5 ans (89,2 % vs 89 % ; $p = 0,366$) ni en termes de survie sans récidive à 5 ans (80,6 % vs 82,7 % ; $p = 0,491$).

=≥ Stade IB1 : pas d'étude comparative sur le stade IB1 FIGO 2018 seul dans la littérature.

=> Stade IB2 : trois études rétrospectives dans la littérature, concernant les stades IB1-IIA FIGO 2009 :

L'étude de cas-témoins rétrospective de Liu et al. en 2020 [310] s'intéressait à 1070 patientes stade IB1 à IIA2 FIGO 2009 appariées en 1 :1, entre 2004 et 2016. L'analyse du sous-groupe IB1-IIA1 comportant 300 patientes dans chaque sous-groupe a mis en évidence une survie globale à 5 ans plus élevée ($p < 0,01$) dans le groupe hystérectomie, comme pour la survie sans récidive ($p < 0,001$).

L'étude de Wu et al. en 2017 comparait 116 paires appariées (stade FIGO, taille tumorale, âge, ethnie, statut ganglionnaire) de patientes présentant un cancer du col IB1-IIA1 entre 1990 et 2010. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survie globale à 8 ans ($p = 0,205$) ou sur la survie spécifique au cancer à 8 ans ($p = 0,382$) [311].

L'étude rétrospective monocentrique de Jang et al. en 2017 s'intéressait à 113 patientes IB1-IIA entre 2002 et 2011 : 64 hystérectomies et 49 radio-chimiothérapies concomitantes. Elle a mis en évidence une survie globale à 5 ans plus élevée dans le groupe

hystérectomie (p = 0,044), comme pour la survie sans progression à 5 ans (p = 0,048) [312].

=> Stade IB3 FIGO 2018 (= IB2 FIGO 2009) : une revue de la Cochrane, 1 méta-analyse et 5 études rétrospectives :

- la revue de la Cochrane en 2018, réalisée par Nama et al., comparant radio-chimiothérapie concomitante et chirurgie pour les tumeurs de plus de 4 cm entre 1946 et avril 2018, n'a pas retrouvé d'essai randomisé et a inclus une étude rétrospective, qui combine les stades IB2 à IIA FIGO 2009, l'étude de Park et al. en 2012 [313], considérée par Nama et al. comme à très haut risque de biais. Cette étude réalisée entre 2001 et 2010 a inclus 215 patientes, 147 colpohystérectomies radicales avec traitement adjuvant adapté et 68 radio-chimiothérapies concomitantes. Elle n'a pas mis en évidence de différence significative sur le taux de récurrence (p = 0,068) ou de décès (p = 0,101) ; mais la survie sans progression à 5 ans et la survie globale à 5 ans étaient significativement plus élevées dans le groupe chirurgie première (respectivement p = 0,047 et p = 0,048). L'analyse multivariée a mis en évidence que la radio-chimiothérapie concomitante était associée à un risque plus élevé de récurrence (OR 2,26 [1,24–4,14] p = 0,008) et un risque plus élevé de décès (OR 3,02 [1,53–5,98] p = 0,001) ;
- la méta-analyse de Yan et al. en 2020, comportait 7 études rétrospectives (dont 5 citées ici, et 2 plus anciennes) comparant l'hystérectomie à la radio-chimiothérapie concomitante pour les stades IB2 à IIA FIGO 2009 (soit IB3 à IIA FIGO 2018). Elle incluait 683 patientes : 411 hystérectomies et 272 radio-chimiothérapies concomitantes. Elle mettait en évidence une survie globale plus élevée (HR 0,49 [0,36–0,67] p < 0,001) ainsi qu'une survie sans progression plus élevée (p = 0,005) dans le groupe hystérectomie [314] ;
- l'étude rétrospective de Hsieh et al. en 2018 menée entre janvier 2002 et juillet 2016 comparait 27 patientes ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et 25 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie (et 39 d'une chimiothérapie néoadjuvante) [315]. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survie globale à 5 ans (p = 0,197), la survie sans récidive à 5 ans (p = 0,401), la survie sans récidive locorégionale à 5 ans (p = 0,253) ou la survie sans métastase à distance à 5 ans (p = 0,422) ;
- l'étude rétrospective de Bradbury et al. en 2015 comparant 36 hystérectomies à 25 radio-chimiothérapies concomitantes/radiothérapies (21 patientes avec radio-chimiothérapie concomitante après 1999 et 4 patientes avec radiothérapie avant 1999), entre janvier 1991 et juillet 2013, mettait en évidence une réduction des récurrences locales (p = 0,03), une augmentation de la survie globale (p = 0,0004) et une augmentation de la survie sans récidive (p = 0,005) dans le groupe de l'hystérectomie [316] ;
- l'étude de Zivanovic et al. en 2008, sur 47 patientes, 27 hystérectomies et 20 radio-chimiothérapies concomitantes, entre janvier 1982 et septembre 2006, n'a pas mis en évidence de différence significative sur la survie globale à 3 ans (p = 0,161) ni sur la survie sans récidive à 3 ans (p = 0,977) [317] ;
- l'étude rétrospective multicentrique de Ryu et al. en 2007, qui comparait 304 hystérectomies et 52 radio-chimiothérapie concomitantes entre 1995 et 2005 n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative sur la survie à 5 ans [318] ;
- l'étude de cas-témoins rétrospective de Liu et al. en 2020 s'intéressait à 1070 patientes stade IB1 à IIA2 FIGO 2009 appariées en 1 :1, entre 2004 et 2016. L'analyse du sous-groupe IB2-IIA2 comportant 235 patientes dans chaque sous-groupe, a mis en évidence une survie globale à 5 ans plus élevée (p = 0,039) dans le groupe colpohystérectomie élargie avec traitement adjuvant adapté, sans différence significative sur la survie sans récidive (p = 0,151) [310].

=> Le rapport de la FIGO de 2021 (CANCER REPORT 2021) par Bhatla et al. proposait comme recommandations [319] :

- stade IB1 : chirurgie ;
- stade IB2-IIA1 : chirurgie ;
- stade IB3-IIA2 : radio-chimiothérapie concomitante à préférer à une hystérectomie avec radiothérapie adjuvante.

Synthèse : au total, du fait de l'absence d'études comparant stricto sensu la chirurgie seule et la radio-chimiothérapie concomitante, il n'est pas possible de recommander la réalisation d'une chirurgie seule plutôt qu'une radio-chimiothérapie concomitante, afin d'améliorer la survie, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3.

5.1.6. Question 50 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie (I) par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante (C) permet-elle de réduire la morbidité (O) ? (PICO 50)*

Recommandation 50

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, les données actuelles ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chirurgie seule plutôt qu'une radio-chimiothérapie concomitante, afin de réduire la morbidité.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'intérêt d'une chirurgie élargie par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante se pose pour les patientes ayant un cancer du col localisé. Si ces deux techniques exposent à des complications différentes, elles n'offrent pas exactement les mêmes performances thérapeutiques en fonction des caractéristiques initiales de la maladie. Les données actuelles, bien que limitées, apportent des éléments de réponse contrastés.

Argumentaire

=> Stade IB1 : pas d'étude comparative sur le stade IB1 FIGO 2018 seul dans la littérature.

=> Stade IB2 : une étude rétrospective dans la littérature, concernant les stades IB1-IIA FIGO 2009 :

L'étude rétrospective monocentrique de Jang et al. en 2017 s'intéressait à 113 patientes IB1-IIA entre 2002 et 2011 : 64 hystérectomies et 49 radio-chimiothérapies concomitantes). Le taux de complication de grade III-IV était significativement plus élevé dans le groupe radio-chimiothérapie concomitante (p = 0,047), sans différence significative à l'analyse des sous-groupes de complications [312].

=> Stade IB3 FIGO 2018 (= IB2 FIGO 2009) : pas de données dans la littérature pour les stades IB3 seuls.

=> Stade IB3 FIGO 2018 (= IB2 FIGO 2009) : 1 revue Cochrane, 1 méta-analyse et 1 étude récente traitant des stade IB3 et IIA de façon indifférenciée :

La revue de la Cochrane en 2018, réalisée par Nama et al., comparant radio-chimiothérapie concomitante et chirurgie pour les tumeurs de plus de 4 cm entre 1946 et avril 2018, n'a pas retrouvé d'essai randomisé et a inclus une étude rétrospective, qui combinait les stades IB2 à IIA FIGO 2009, l'étude de Park et al. en 2012 [313]. Cette étude réalisée entre 2001 et 2010 a inclus 215 patientes, 147 hystérectomies et 68 radio-chimiothérapies concomitantes. Le taux de complication aiguë était significativement plus élevé dans le groupe radio-chimiothérapie concomitante (p < 0,001), sans différence significative sur le taux de complication chronique tardive.

La méta-analyse de Yan et al. en 2020, comportait 7 études rétrospectives (dont 5 citées ici, et 2 plus anciennes) comparant l'hystérectomie à la radio-chimiothérapie concomitante pour les stades IB2 à IIA FIGO 2009 (soit IB3 à IIA FIGO 2018) [314]. Elle incluait 683 patientes : 411 hystérectomies et 272 radio-chimiothérapies concomitantes. Le taux de complication génito-urinaire de grade III/IV était significativement plus élevé dans le groupe hystérectomie (OR 2,3 [1,42–3,87] $p = 0,021$) sans différence significative sur le taux de complication hématologique ni sur le taux de complication gastro-intestinale.

Synthèse : au total, compte tenu des données contradictoires de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, préférentiellement une hystérectomie élargie ou une radio-chimiothérapie concomitante pour permettre de réduire la morbidité.

5.1.7. **Question 51 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie par laparotomie (I) par rapport à une hystérectomie élargie par abord cœlioscopique (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 51)*

Recommandation 51

Chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles une hystérectomie élargie est indiquée, il est recommandé de réaliser ce geste par laparotomie afin d'améliorer la survie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

La réalisation d'une hystérectomie pour le traitement d'un cancer du col de l'utérus de stade précoce peut être réalisée classiquement par voie abdominale ou bien par laparoscopie, éventuellement robot-assistée. Si chaque voie d'abord a ses avantages et ses limites, la question de l'impact de celle-ci sur le pronostic des patientes se pose.

Argumentaire

L'étude d'Odetto et al. en 2019, avait inclus des patientes avec cancer du col utérin de type épidermoïde, adénocarcinome ou adénosquameux) de stade IA1 avec emboles à IB1 (< 4 cm) (FIGO 2009) avec une chirurgie radicale par voie cœlioscopique de 2010 à 2015 [320]. Cent-huit patientes avaient été incluses : 99 patientes avaient un stade IB1 dont 58 < 2 cm. Le taux de récidive locale était de 15 %, 12 % pour les tumeurs de ≤ 2 cm et 18 % pour les tumeurs de > 2 cm.

L'étude rétrospective multicentrique de Chen et al. publiée en 2019, en Chine, entre janvier 2010 et décembre 2018, tous types histologiques confondus, taille inférieure ou égale à 2 cm (IB1 < 2 cm FIGO 2009) comprenait 325 patientes (196 laparotomies et 129 cœlioscopies pour hystérectomie élargie type II ou III avec lymphadénectomie exclusion IA1 et IA2 et traitements néoadjuvants) [321]. La survie sans récidive à 5 ans était significativement plus élevée dans le groupe laparotomie (97,7 % vs 90,4 % ; $p = 0,016$) sans différence significative sur la survie globale à 5 ans (99,4 % vs 96,4 %). Dans le sous-groupe histologique épidermoïde, il n'était pas mis en évidence de différence significative ni sur la survie globale à 5 ans ni sur la survie sans récidive à 5 ans selon la voie chirurgicale. A contrario, dans le sous-type non épidermoïde ou les tumeurs de grade II–III, la survie globale à 5 ans ($p = 0,044$) et la survie sans récidive à 5 ans ($p = 0,011$) étaient plus élevées dans le groupe laparotomie. L'analyse multivariée des facteurs associés à la survie sans récidive retrouvait la chirurgie par cœlioscopie comme un facteur de risque : HRa = 4,64 (IC à 95 % : 1,26–17,06) et $p = 0,02$.

L'étude rétrospective multicentrique de Li et al. de 2021, en Chine, entre janvier 2004 et décembre 2016, tous types histologiques confondus, taille inférieure à 2 cm, comprenait 1484 patientes (899 laparotomies et 585 cœlioscopies) [322]. Il n'était pas mis en évidence de différence significative sur la survie sans progression à 5 ans et la survie globale à 5 ans entre les deux voies d'abord ($p = 0,997$ et $p = 0,351$ respectivement). Les analyses multivariées des survies globales et sans progression à 5 ans ne retrouvaient pas une voie d'abord comme facteur associé ($p = 0,409$ et $p = 0,871$, respectivement).

La revue de Nasioudis et al. avait pour objectif d'étudier les résultats oncologiques des patientes atteintes d'un carcinome cervical de stade précoce et d'une taille de tumeur < 2 cm qui ont subi une hystérectomie radicale par voie ouverte ou mini-invasive [323]. Au total, 10 études répondant aux critères d'inclusion ont été retenues, englobant 4935 patientes. Parmi celles-ci, 2394 (48,5 %) patientes ont subi une hystérectomie radicale mini-invasive et 2541 (51,5 %) patientes ont subi une hystérectomie radicale ouverte. Les patientes qui ont subi une hystérectomie mini-invasive avaient une survie sans progression plus faible que celles qui ont subi une chirurgie ouverte (HR : 1,68 ; IC à 95 % : 1,20–2,36). Sur la base de cinq études, les patientes ayant subi une hystérectomie mini-invasive ($n = 1808$) avaient une tendance à une survie globale plus faible que celles ayant subi une chirurgie ouverte ($n = 1853$) (HR : 1,64 ; IC à 95 % : 1,00–2,68). D'après cette étude qui tient compte des facteurs de confusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et dont la taille de la tumeur est inférieure à 2 cm, l'hystérectomie radicale mini-invasive était associée à une survie sans progression plus faible que la laparotomie.

La cohorte rétrospective multicentrique de Rodriguez et al. en 2021, qui concernait les stades IA1 avec emboles à IB1 (FIGO 2009), adénocarcinome – adénocarcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, entre janvier 2006 et décembre 2017, incluait 1379 patientes de 7 centres de 6 pays différents [324]. Six-cent-quatre-vingt-une cœlioscopies (49,4 %) et 698 laparotomies (50,6 %), avec réalisation d'une pondération par probabilité inverse selon l'âge, le stade, l'histologie, le grade et la taille tumorale) étaient étudiées. Les patientes opérées par cœlioscopie avaient une moins bonne survie sans récidive à 4 ans : 88,7 % vs 93 %. HR pour récidive ou décès 1,64 (IC à 95 % : 1,09–2,46). Pour les tumeurs de moins de 2 cm, il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans récidive ($p = 0,18$) mais le risque de décès était significativement plus élevé après cœlioscopie (HR : 2,44 ; IC à 95 % : 1,05–5,67 ; $p = 0,04$). Pour les tumeurs supérieures à 2 cm, le risque de récidive est plus élevé dans le groupe cœlioscopie (HR : 2,44 ; IC à 95 % : 1,25–4,76 ; $p = 0,009$), sans différence significative sur la survie globale.

L'étude de cohorte rétrospective multicentrique de Wenzel et al. en 2020, concernait les stades FIGO 2009 IA2 avec emboles, IB1 et IIA1 (classification de 2009), adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, entre 2010 et 2017 et incluait 1109 patientes, 740 laparotomies et 369 cœlioscopies avec ajustement par pondération sur l'âge, l'IMC, l'année de diagnostic, le stade FIGO, l'histologie, la taille tumorale [325]. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans récidive à 5 ans ni sur la survie globale à 5 ans pour le sous-groupe inférieur à 2 cm et supérieur ou égal à 2 cm.

L'étude cas témoins 1 :1 multicentrique de He et al. de 2020 (37 hôpitaux en Chine) incluait 3202 patientes, FIGO 2009 IA1-IB1, adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, entre janvier 2004 et décembre 2016 [326]. L'appariement a été réalisé sur l'âge, le stade FIGO, l'année de diagnostic, l'histologie, l'invasion stromale, l'atteinte ganglionnaire et l'atteinte paramétriale. Les patientes étaient réparties en 1601 cœlioscopies et 1601 laparotomies avec 739 patientes dans chaque groupe pour les tumeurs inférieures à 2 cm et 898 patientes dans chaque groupe pour les tumeurs de 2 à 4 cm. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie globale et la survie sans récidive à 5 ans entre les deux voies

d'abord, pour les tumeurs inférieures à 2 cm. Pour les tumeurs de 2 à 4 cm, la survie sans récidive à 5 ans était plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0,001$) sans différence significative sur la survie globale. Dans l'analyse multivariée de la survie sans récidive à 5 ans, pour les tumeurs de 2 à 4 cm, la voie cœlioscopique apparaissait comme un facteur de risque de récidive HR 1,81 [1,29–2,51] avec $p < 0,001$.

L'étude rétrospective de Paik et al. en 2019, cohorte multicentrique 1 :3 regroupant 9 centres affiliés KCOG (Kansai clinical oncology group), incluait les stades FIGO IB-IIA (FIGO 2014), adénocarcinome – carcinome épidermoïde, entre janvier 2000 et décembre 2008 [327]. Étaient incluses 476 patientes avec un sous-groupe de 248 patientes présentant une tumeur inférieure à 2 cm : 62 cœlioscopies et 186 laparotomies. Les patientes traitées par cœlioscopie avaient une survie sans récidive significativement plus faible (HR : 12 987 ; IC à 95 % : 1451–166 244 ; $p = 0,003$) sans différence significative sur la survie globale. Le taux de récidive pelvienne et de récidive hématogène étaient plus élevé dans le groupe traité par cœlioscopie ($p = 0,016$ et $p = 0,011$, respectivement) sans différence significative sur le taux de récidive ganglionnaire.

La cohorte observationnelle rétrospective de Chiva et al. en 2020, étude SUCCOR, multicentrique européenne, s'intéressait aux patientes IB1, présentant un adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, ≤ 4 cm, entre 01/01/2013 et le 31/12/2014 et comparait la voie mini-invasive à la laparotomie [328]. Six-cent-quatre-vingt-treize patientes ont été incluses, 402 dans le groupe laparotomie et 291 dans le groupe voie mini-invasive. On retrouvait une survie sans récidive à 4,5 ans plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0,003$) avec un risque de récurrence plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR : 2,07 ; IC à 95 : 1,35–3,15 ; $p = 0,001$) d'autant plus que la taille est supérieure à 2 cm (non significatif pour une taille ≤ 2 cm). On retrouvait une survie globale à 4,5 ans plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0,003$) avec un risque de décès plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR : 2,42 ; IC à 95 % : 1,34–4,39 ; $p = 0,0004$) d'autant plus que la taille est supérieure à 2 cm (non significatif pour une taille ≤ 2 cm).

L'étude rétrospective monocentrique de Brandt et al. en 2020, aux États-Unis, comparait 196 patientes (117 patientes dans le groupe chirurgie mini-invasive et 79 patientes dans le groupe laparotomie) présentant un stade IA1-IA2-IB1, un adénocarcinome – adénocarcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, entre janvier 2007 et décembre 2017 [329]. Elle ne mettait pas en évidence de différence significative sur la survie sans récidive à 5 ans, la survie spécifique à 5 ans ni la survie globale à 5 ans, que ce soit pour les tumeurs inférieures ou égales à 2 cm ou les tumeurs supérieures à 2 cm.

L'étude de cohorte multicentrique des États-Unis de Melamed et al. en 2018 incluait les patientes présentant un stade IA2-IB1, avec un adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou un carcinome adénosquameux entre 2010 et 2013 et comparait 1225 patientes dans le groupe chirurgie mini-invasive et 1236 patientes dans le groupe laparotomie [330]. On retrouvait un risque de décès significativement plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive pour les tumeurs supérieures ou égales à 2 cm (HR : 1,66 ; IC à 95 % : 1,19–2,3), ce qui n'était pas le cas pour les tumeurs de moins de 2 cm (HR : 1,46 ; IC à 95 % : 0,7–3,02).

Dans l'essai randomisé de Ramirez et al., portant sur des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA1 (invasion lymphovasculaire), IA2 ou IB1 et d'un sous-type histologique carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou de carcinome adénosquameux, les patientes ont été randomisées entre une chirurgie mini-invasive ou une chirurgie ouverte. Le résultat principal était le taux de survie sans maladie à 4,5 ans [263]. Au total, 319 patientes ont été affectées à la chirurgie mini-invasive et 312 à la chirurgie ouverte. Parmi les patientes qui ont été assignées à la chirurgie mini-invasive, 84,4 % ont subi une laparoscopie et 15,6 % une chirurgie assistée par robot. Dans l'ensemble, l'âge moyen des patientes était de 46,0 ans. La plupart des patientes (91,9 %) présentaient une maladie de stade IB1. Les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne les sous-types histologiques, le taux d'invasion lymphovasculaire, les taux d'atteinte des paramètres et des ganglions lymphatiques, la taille de la tumeur, le grade de la tumeur et le taux d'utilisation d'un traitement adjuvant. Le taux de survie sans maladie à 4,5 ans était de 86,0 % avec la chirurgie mini-invasive et de 96,5 % avec la chirurgie ouverte, soit une différence de −10,6 points de pourcentage (IC à 95 % : −16,4 à −4,7). La chirurgie mini-invasive a été associée à un taux de survie sans maladie plus faible que la chirurgie ouverte (taux à 3 ans, 91,2 % contre 97,1 % ; rapport des risques de récidive de la maladie ou de décès par cancer du col de l'utérus, 3,74 ; IC à 95 %, 1,63 à 8). La chirurgie mini-invasive était également associée à un taux de survie globale plus faible (taux à 3 ans, 93,8 % contre 99,0 % ; rapport des risques de décès toutes causes confondues, 6,00 ; IC 95 %, 1,77 à 20,30). Les résultats finaux de l'essai publiés récemment confirment ces résultats initiaux [331].

La méta-analyse de Hwang et Kim, avait pour objectif de comparer les données de survie incluant la survie sans récidive de l'hystérectomie radicale voie cœlioscopique vs laparotomie. Ils ont inclus les études publiées entre décembre 2004 et mai 2020 [332]. Trente-six essais randomisés ont été inclus. Le HR DFS associé à la voie cœlioscopique était à 1,24 (IC à 95 % : 1,09–1,41) et le HR survie globale associé à la voie cœlioscopique était à 1,27 (IC à 95 % : 1,04–1,56). Cependant, la voie laparoscopique n'affectait pas la survie sans récidive (HR : 1,04 ; IC à 95 % : 0,59–1,81 ; $p = 0,89$) ou la survie globale (HR : 0,57 ; IC à 95 % : 0,31–1,05 ; $p = 0,73$) des patientes avec tumeurs < 2 cm.

La revue de Nitecki et al. avait pour but de quantifier le risque de récidive et de décès associé à l'hystérectomie radicale mini-invasive par rapport à l'hystérectomie radicale par laparotomie pour le cancer du col de l'utérus à un stade précoce [333]. Quarante-neuf études ont été identifiées, dont 15 ont été incluses dans la méta-analyse. Sur les 9499 patientes ayant subi une hystérectomie radicale, 49 % ($n = 4684$) ont bénéficié d'une chirurgie mini-invasive ; parmi celles-ci, 5 7 % ($n = 2675$) ont bénéficié d'une laparoscopie robot-assistée. Cinq-cent-trente récidives et 451 décès ont été signalés. Le risque combiné de récidive ou de décès était 71 % plus élevé chez les patientes ayant subi une hystérectomie radicale mini-invasive que chez celles ayant subi une chirurgie ouverte (HR : 1,71 ; IC à 95 % : 1,36–2,15 ; $p < 0,001$), et le risque de décès était 56 % plus élevé (HR : 1,56 ; IC à 95 % : 1,16–2,11 ; $p = 0,004$). L'hétérogénéité des associations était faible à modérée. Aucune association significative n'a été trouvée entre la prévalence de la chirurgie robot-assistée et le risque de récidive ou de décès (augmentation de 2,0 % du HR pour chaque augmentation de 10 points de pourcentage de la prévalence de la chirurgie robot-assistée (IC à 95 % : −3,4 % à 7,7 %) ou la mortalité toutes causes confondues (augmentation de 3,7 % du HR pour chaque augmentation de 10 points de pourcentage de la prévalence de la chirurgie assistée par robot (IC à 95 % : −4,5 % à 12,6 %).

La revue de Smith et al., regroupait des études de 1990 à 2020 incluant des patientes avec un cancer du col stade I ou plus traité par chirurgie élargie et comparait les récidives et/ou PFS et survie globale entre chirurgie élargie par voie mini-invasive vs laparotomie [334]. Quarante études de cohortes et un essai randomisé concernaient 22 593 patientes. Vingt pour cent des études avaient un suivi < 36 mois et 24 % > 60 mois. La PFS était moins bonne en cas de chirurgie par voie mini-invasive (HR : 1,54 ; IC à 95 % : 1,24–1,94). Lorsqu'on se limitait aux études avec un suivi long, le HR s'aggravait progressivement pour la voie mini-invasive 1,48 > 36 mois 1,21–1,82 ; > 48 mois HR 1,69 1,26–2,27 ; > 60 mois HR 2,02 (1,36–3,00). Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale.

Sun et al. ont exploré les possibles facteurs associés aux mauvais résultats de la chirurgie mini-invasive [335]. Soixante et une études ont été analysées incluant 63 369 patientes (26 956 cœlioscopies vs

36 049 laparotomies). L'analyse globale a révélé des risques plus élevés en cas de chirurgie mini-invasive en comparaison à la laparotomie : récidive (HR : 1209 ; IC à 95 % : 1102–1327) et de décès (HR : 1124 ; IC à 95 % : 1013–1248) à l'exception des patientes avec des tumeurs IB1 (FIGO 2009) < 2 cm. Les analyses en sous-groupes ont montré des survies similaires entre les deux voies d'abord dans les études publiées avant le LACC trial, dans les études publiées dans des journaux européens, et dans les centres à haut volume de patientes avec cancer du col.

Levine D. et al. incluaient les patientes présentant un stade IA1 avec emboles, IA2 et IB1, avec un adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou un carcinome adénosquameux entre 2007 et 2018 et comparaient 82 patientes (dont 51 % de chirurgie robotique) dans le groupe chirurgie mini-invasive et 44 patientes dans le groupe laparotomie [336]. Bien que la différence ne fût pas significative, la survie sans récidive à 3 ans était supérieure dans le groupe laparotomie (95 % vs 87 %, $p = 0{,}15$) ainsi que la survie globale (97 % vs 92 %, $p = 0{,}25$).

L'étude multicentrique rétrospective de Leitao et al. incluait les patientes présentant un stade IA1 avec emboles à IB1 (FIGO 2009), avec un adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou un carcinome adénosquameux entre 2007 et 2016 et comparait 715 patientes (dont 558 chirurgies robotique) à 378 laparotomies [337]. Les patientes du groupe laparotomie avaient plus de tumeurs > 2 cm et plus de traitements adjuvants. Il n'y avait pas de différences à 3 ans en termes de survie globale et de survie sans récidive.

La méta-analyse de Yu et al. s'est intéressée à la différence en termes de récidive et de décès entre la voie mini-invasive et la laparotomie pour la prise en charge des cancers du col de stade précoce [338]. Jusqu'à octobre 2020, 22 études ont été incluses avec 14 894 patientes (7213 chirurgies mini-invasives. La survie globale ainsi que la survie sans récidive étaient réduites en cas de chirurgie mini-invasive HR 1,23, IC 95 % 1,03–1,43) et (HR 1,25, IC 95 % 1,07–1,42) respectivement. Ces résultats étaient accentués en cas d'analyse en sous-groupe pour les tumeurs ≥ 2 cm, survie globale (HR : 1,42 ; IC à 95 % : 1,10–1,74) et survie sans récidive (HR : 1,46 ; IC à 95 % : 1,18–1,74).

La méta-analyse de Zhang et al. s'intéressait aussi à la différence en termes de récidive et de décès entre la voie mini-invasive et la laparotomie pour la prise en charge des cancers du col de stade précoce [339]. Jusqu'à mars 2021, 48 études ont été incluses avec 23 346 patientes (dont 11 220 chirurgies mini-invasives). Le groupe chirurgie mini-invasive avait une DFS à moyen terme (3 ans) plus faible (HR : 1,08 ; IC à 95 % : 1,01–1,16 ; $p = 0{,}031$) que le groupe laparotomie, sans différence significative dans la SG à moyen terme ainsi que dans la DFS et la SG à long terme (5 ans). L'analyse en sous-groupe du pronostic à 3 ans a révélé que, bien que les patientes des pays occidentaux ayant eu une chirurgie mini-invasive aient eu une DFS plus courte que celles ayant eu une laparotomie (HR : 1,10 ; $p = 0{,}024$), aucune différence n'a été observée dans la DFS parmi celles des pays asiatiques. De plus, la chirurgie mini-invasive était liée à une moins bonne DFS à 3 ans chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade I (HR = 1,07, $p = 0{,}020$). Une analyse de sous-groupe du pronostic à 5 ans a notamment révélé que les patientes dont la taille de la tumeur était ≥ 2 cm et qui avaient une chirurgie mini-invasive présentaient une DFS plus courte que celles qui avaient eu une laparotomie (HR = 1,65, $p = 0{,}041$).

La méta-analyse de Kampers et al. évaluait les résultats de l'hystérectomie robotique et laparoscopique par rapport à l'hystérectomie par laparotomie. Des groupes de risque incluant l'utilisation de manipulateurs utérins ou la colpotomie ont été créés. Trente études répondaient aux critères d'inclusion [340]. Cinq essais prospectifs, randomisés et contrôlés ont été inclus. Les patientes ont été analysées en fonction de l'approche chirurgicale (chirurgie ouverte [AH], chirurgie laparoscopique [LH], chirurgie robotique [RH]). De plus, trois sous-groupes ont été créés à partir du groupe LH : le groupe LH à haut risque (manipulateur), le groupe à risque intermédiaire (pas de manipulateur, colpotomie intracorporelle) et le groupe LH à faible risque (pas de manipulateur, colpotomie vaginale). Concernant la SG, la méta-analyse a montré l'infériorité de la LH au total par rapport à l'AH (0,97 [0,96 ; 0,98]). La SG était significativement plus élevée dans le cas de la LH à faible risque (0,96 [0,94 ; 0,98]) par rapport à la LH à risque intermédiaire (0,93 [0,91 ; 0,94]). Les taux de SG étaient comparables dans le groupe AH et LH à faible risque. La DFS était plus élevée dans le groupe AH par rapport au groupe LH en général (0,92 [IC 95 % 0,88 ; 0,95] vs 0,87 [0,82 ; 0,91]), alors que l'application de mesures de protection (pas de manipulateur utérin en combinaison avec une colpotomie vaginale) était associée à une DFS accrue en laparoscopie (0,91 [0,91 ; 0,95]).

Synthèse : au total, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 ou plus pour lequel un traitement chirurgical est indiqué (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie par laparotomie (I) par rapport à une hystérectomie élargie par abord cœlioscopique (C) permet d'améliorer le pronostic (O) quelle que soit la taille de la tumeur.

5.1.8. Question 52 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une hystérectomie est indiquée (P), la réalisation de celle-ci par voie mini-invasive (I) par rapport à une laparotomie (C) permet-elle de diminuer la morbidité (O) ? (PICO 52)*

Recommandation 52

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une hystérectomie est indiquée, la voie mini-invasive n'est pas recommandée par rapport à la laparotomie pour réduire la morbidité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

La réalisation d'une hystérectomie pour le traitement d'un cancer du col de l'utérus de stade précoce peut être réalisée classiquement par voie abdominale ou bien par laparoscopie, éventuellement robot-assistée. Si chaque voie d'abord a ses avantages et ses limites, la question de la morbidité est essentielle et pèse dans le choix thérapeutique.

Argumentaire

Une étude randomisée multicentrique (avec un article sur la morbidité et un article sur la qualité de vie) et 2 études rétrospectives comparant la voie mini-invasive à la laparotomie sont disponibles.

L'essai randomisé de phase 3 de non-infériorité (LACC trial) de Obermair et al. en 2020 comparait la voie mini-invasive à la laparotomie pour les stades IA1-IA2-IB1, adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux nécessitant une hystérectomie radicale type II ou III entre juin 2008 et juin 2017 [341]. Cinq-cent-trente-six patientes ont été incluses dans l'essai, dans 33 centres et 24 pays ; dont 279 patientes opérées par chirurgie mini-invasive et 257 patientes opérées par laparotomie. On retrouvait une durée d'intervention significativement plus élevée dans le groupe chirurgie mini-invasive ($p < 0{,}001$) avec des pertes sanguines significativement plus élevées dans le groupe laparotomie ($p < 0{,}001$) et une durée d'hospitalisation significativement plus courte dans le groupe chirurgie mini-invasive ($p = 0{,}002$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le taux de complications peropératoires, postopératoires ou de grade CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) supérieur ou égal à 3.

La cohorte observationnelle rétrospective de Chiva et al. en 2020, SUCCOR study, multicentrique européenne, s'intéressait aux patientes

IB1, présentant un adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, ≤ 4 cm, entre janvier 2013 et décembre 2014 et comparait la voie mini-invasive à la laparotomie [328]. Six-cent-quatre-vingt-treize patientes ont été incluses, 402 dans le groupe laparotomie et 291 dans le groupe voie mini-invasive. On retrouvait une survie sans récidive à 4,5 ans plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0{,}003$) avec un risque de récurrence plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR 2,07 [1,35–3,15] $p = 0{,}001$) d'autant plus que la taille est supérieure à 2 cm (non significatif pour une taille ≤ 2 cm). On retrouve une survie globale à 4,5 ans plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0{,}003$) avec un risque de décès plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR 2,42 [1,34–4,39] $p = 0{,}0004$) d'autant plus que la taille est supérieure à 2 cm (non significatif pour une taille ≤ 2 cm). Les risques de récidive (HR 2,76 [1,75–4,33] $p < 0{,}001$) et de décès (HR 3,00 [1,60–5,63] $p = 0{,}001$) étaient significativement plus élevés dans le sous-groupe de chirurgie mini-invasive avec manipulateur comparativement à la laparotomie. Il n'y a pas de différence significative dans la comparaison du risque de récidive entre le groupe chirurgie mini-invasive sans manipulateur et le groupe laparotomie.

L'étude rétrospective de Zaccarini et al. en 2021 incluait les patientes présentant un stade IA2-IB2-IIA1 (FIGO 2009), entre janvier 1996 et décembre 2017 et comparait, après score de propension 2 :1, 61 patientes dans le groupe chirurgie mini-invasive et 32 patientes dans le groupe laparotomie [342]. On retrouvait une durée d'hospitalisation significativement plus courte dans le groupe chirurgie mini-invasive ($p < 0{,}01$), sans différence significative sur la durée d'intervention ni sur le taux de complications peropératoires et postopératoires.

L'étude rétrospective monocentrique de Brandt et al. en 2020, aux États-Unis, comparait 196 patientes (117 patientes dans le groupe chirurgie mini-invasive et 79 patientes dans le groupe laparotomie) présentant un stade IA1-IA2-IB1, un adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, entre janvier 2007 et décembre 2017 [329]. Elle ne mettait pas en évidence de différence significative sur la durée opératoire. Cependant, la durée d'hospitalisation était plus courte dans le groupe chirurgie mini-invasive ($p < 0{,}001$). Les pertes sanguines étaient significativement moins importantes dans le groupe chirurgie mini-invasive ($p < 0{,}001$) avec un taux de transfusion plus bas ($p = 0{,}008$).

Un article de Frumovitz et al. en 2020 concernant l'étude de la qualité de vie dans le LACC trial, ne retrouvait pas de différence significative sur les scores FACT-Cx, EQ-5D body state, MDASI symptom score, SF-12 MCS [343]. Il existait une différence significative en faveur de la voie mini-invasive, uniquement pour le score SF-12 PCS à 6 semaines.

Dans la revue de Kampers et al., 5 essais prospectifs, randomisés et contrôlés ont été inclus [340]. La méta-analyse n'a montré aucune différence significative entre l'hystérectomie radicale robotisée (RH) et l'hystérectomie laparoscopique (LH) en ce qui concerne les complications per- et périopératoires. La durée de l'opération était plus longue dans le cas de l'hystérectomie radicale robotisée (différence moyenne de 44,79 min [IC 95 % : 38,16 ; 51,42]) et de l'hystérectomie laparoscopique (différence moyenne de 20,96 min [IC 95 % : 1,30 ; 43,22]) que dans le cas de l'hystérectomie ouverte (AH), mais n'a pas entraîné une augmentation des complications per- et postopératoires. La morbidité peropératoire était plus faible dans le cas de la LH que dans celui de l'AH (RR 0,90 [0,80 ; 1,02]) ainsi que dans le cas de la RH par rapport à l'AH (0,54 [0,33 ; 0,88]). La morbidité peropératoire n'a pas montré de différence entre LH et RH (RR 1,29 [0,23 ; 7,29]). La morbidité postopératoire n'était pas différente selon l'approche. La perte de sang estimée était plus faible pour la LH (différence moyenne – 114,34 [−122,97 ; −105,71]) et la RH (différence moyenne – 287,14 [−392,99 ; −181,28]) par rapport à l'AH, respectivement. La durée du séjour hospitalier était plus courte pour la LH (différence moyenne – 3,06 [−3,28 ; −2,83]) et la RH (différence moyenne – 3,77 [−5,10 ; −2,44]) par rapport à l'AH.

Synthèse : au total, chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles une hystérectomie est indiquée (P), la réalisation de celle-ci par voie mini-invasive (I) par rapport à la laparotomie (C) ne permet pas de diminuer la morbidité en termes de taux de complications.

5.1.9. Question 53 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une hystérectomie est indiquée (P), la réalisation de celle-ci par voie mini-invasive (I) par rapport à une laparotomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 53)*

Recommandation 53

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus pour laquelle une hystérectomie est indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser une voie mini-invasive (robot-assistée ou cœlioscopie conventionnelle) par rapport à une laparotomie afin d'en améliorer la survie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

La réalisation d'une hystérectomie pour le traitement d'un cancer du col de l'utérus de stade précoce peut être réalisée classiquement par voie abdominale ou bien par laparoscopie, éventuellement robot-assistée. Si chaque voie d'abord a ses avantages et ses limites, la question de l'impact de celle-ci sur le pronostic des patientes se pose.

Argumentaire

L'essai randomisé de phase 3 de non-infériorité (LACC trial) de Ramirez et al. en 2018 comparait la voie mini-invasive à la laparotomie pour les stades IA1-IA2-IB1, adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux nécessitant une hystérectomie radicale type II ou III entre juin 2008 et juin 2017. Six-cent-trente-et-une patientes ont été incluses dans l'essai, dans 33 centres et 24 pays : 631 patientes dont 319 patientes opérées par chirurgie mini-invasive et 312 patientes opérées par laparotomie. On retrouvait une survie sans récidive à 3 ans (HR : 3,74 ; IC à 95 % : 1,63–8,58), une survie sans récidive locorégionale à 3 ans (HR : 4,26 ; IC à 95 % : 1,44–12,60) et une survie globale à 3 ans (HR : 6,00 ; IC à 95 % : 1,77–20,30) plus élevée dans le groupe laparotomie. Le taux de décès spécifique au cancer du col était significativement plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR : 6,56 ; IC à 95 % : 1,48–29,0). Ces résultats sont confirmés par la publication définitive de l'essai [263].

La cohorte observationnelle rétrospective de Chiva et al. en 2020, SUCCOR study, multicentrique européenne, s'intéressait aux patientes IB1, présentant un adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux, ≤ 4 cm, entre janvier 2013 et décembre 2014 et comparait la voie mini-invasive à la laparotomie [331]. Six cent quatre-vingt-treize patientes ont été incluses, 402 dans le groupe laparotomie et 291 dans le groupe voie mini-invasive. On retrouvait une survie sans récidive à 4,5 ans plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0{,}003$) avec un risque de récurrence plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR : 2,07 ; IC à 95 % : 1,35–3,15 ; $p = 0{,}001$) d'autant plus que la taille est supérieure à 2 cm (non significatif pour une taille ≤ 2 cm). On retrouvait une survie globale à 4,5 ans plus élevée dans le groupe laparotomie ($p = 0{,}003$) avec un risque de décès plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR : 2,42 ; IC à 95 % : 1,34–4,39 ; $p = 0{,}0004$) d'autant plus que la taille est supérieure à 2 cm (non significatif pour une taille ≤ 2 cm). Les risques de récidive (HR : 2,76 ; IC à 95 % : 1,75–4,33 ; $p < 0{,}001$) et de décès (HR : 3,00 ; IC 0 95 % : 1,60–5,63 ; $p = 0{,}001$) étaient significativement plus élevés dans le sous-groupe de chirurgie mini-

invasive avec manipulateur comparativement à la laparotomie. Il n'y avait pas de différence significative dans la comparaison du risque de récidive entre le groupe chirurgie mini-invasive sans manipulateur et le groupe laparotomie.

L'étude de cohorte multicentrique des États-Unis de Melamed et al. en 2018 incluait les patientes présentant un stade IA2-IB1, avec un adénocarcinome – carcinome épidermoïde – carcinome adénosquameux entre 2010 et 2013 et comparait 1225 patientes dans le groupe chirurgie mini-invasive et 1236 patientes dans le groupe laparotomie [330]. On retrouvait un risque de décès à 4 ans significativement plus élevé dans le groupe chirurgie mini-invasive (HR : 1,65 ; IC à 95 % : 1,22–2,22 ; $p = 0{,}002$), comme pour le risque de décès toutes causes confondues (HR : 1,62 ; IC à 95 % : 1,20–2,19).

Deux études rétrospectives, de Brandt et al. en 2020 et de Zaccarini et al. en 2021, de plus faible puissance (respectivement 196 patientes et 93 patientes), ne retrouvaient pas de différence significative sur la survie globale ou la survie sans récidive [329,342].

La revue de Nasioudis et al. avait pour objectif d'étudier les résultats oncologiques des patientes atteintes d'un carcinome cervical de stade précoce et d'une taille de tumeur < 2 cm ayant subi une hystérectomie radicale ouverte ou mini-invasive [323]. Au total, 10 études répondant aux critères d'inclusion ont été retenues, englobant 4935 patientes. Parmi celles-ci, 2394 (48,5 %) patientes ont subi une hystérectomie radicale mini-invasive et 2541 (51,5 %) patientes ont subi une hystérectomie radicale ouverte respectivement. Les patientes qui ont subi une hystérectomie mini-invasive avaient une survie sans progression plus faible que celles qui ont subi une chirurgie ouverte (HR : 1,68 ; IC à 95 % : 1,20–2,36). Sur la base de cinq études, les patientes ayant subi une hystérectomie mini-invasive ($n = 1808$) avaient une tendance à une survie globale plus faible que celles ayant subi une chirurgie ouverte ($n = 1853$) (HR : 1,64 ; IC à 95 % : 1,00–2,68). D'après cette étude qui tient compte des facteurs de confusion, chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et dont la taille de la tumeur est inférieure à 2 cm, l'hystérectomie radicale mini-invasive était associée à une survie sans progression plus faible que la laparotomie.

La méta-analyse de Hwang et al. avait pour objectif de comparer les données de survie incluant la survie sans récidive de l'hystérectomie radicale voie cœlioscopique vs voie laparotomique [332]. Ils ont inclus les études publiées entre décembre 2004 et mai 2020. Trente-six essais randomisés ont été inclus. Le HR DFS associé à la voie cœlioscopique était 1,24 (IC à 95 % : 1,09–1,41) et le HR survie globale associé à la voie cœlioscopique était 1,27 (IC à 95 % : 1,04–1,56). Cependant, la voie laparoscopique n'affectait pas la survie sans récidive (HR : 1,04 ; IC à 95 % : 0,59–1,81 ; $p = 0{,}89$) ou la survie globale (HR : 0,57 IC à 95 % : 0,31–1,05 ; $p = 0{,}73$) des patientes avec tumeurs < 2 cm.

La revue de Nitecki et al. avait pour but de quantifier le risque de récidive et de décès associé à l'hystérectomie radicale mini-invasive par rapport à l'hystérectomie radicale laparotomique pour le cancer du col de l'utérus à un stade précoce [333]. Quarante-neuf études ont été identifiées, dont 15 ont été incluses dans la méta-analyse. Sur les 9499 patientes ayant subi une hystérectomie radicale, 49 % ($n = 4684$) ont bénéficié d'une chirurgie mini-invasive ; parmi celles-ci, 57 % ($n = 2675$) ont bénéficié d'une laparoscopie robot-assistée. Cinq-cent-trente récidives et 451 décès ont été signalés. Le risque combiné de récidive ou de décès était 71 % plus élevé chez les patientes ayant subi une hystérectomie radicale mini-invasive que chez celles ayant subi une chirurgie ouverte (HR : 1,71 ; IC à 95 % : 1,36–2,15 ; $p < 0{,}001$), et le risque de décès était 56 % plus élevé (HR : 1,56 ; IC à 95 % : 1,16–2,11 ; $p = 0{,}004$). L'hétérogénéité des associations était faible à modérée. Aucune association significative n'a été trouvée entre la prévalence de la chirurgie robot-assistée et le risque de récidive ou de décès (augmentation de 2,0 % du HR pour chaque augmentation de 10 points de pourcentage de la prévalence de la chirurgie robot-assistée [IC 95 %, −3,4 % à 7,7 %]) ou la mortalité toutes causes confondues (augmentation de 3,7 % du HR pour chaque augmentation de 10 points de pourcentage de la prévalence de la chirurgie assistée par robot [IC 95 %, −4,5 % à 12,6 %]).

La revue de Smith et al. regroupait des études de 1990 à 2020 incluant des patientes avec un cancer du col stade I ou plus traités par chirurgie élargie et comparait les récidives et/ou PFS et survie globale entre chirurgie élargie par voie mini invasive vs laparotomie [334]. Quarante études de cohortes et un essai randomisé concernaient 22 593 patientes. Vingt pour cent des études avaient un suivi < 36 mois et 24 % > 60 mois. La PFS était moins bonne en cas de chirurgie par voie mini-invasive (HR : 1,54 ; IC à 95 % : 1,24–1,94). Lorsqu'on se limitait aux études avec un suivi long le HR s'aggravait progressivement pour la voie mini-invasive 1,48 > 36 mois 1,21–1,82 ; > 48 mois (HR : 1,69 ; IC à 95 % : 1,26–2,27) ; > 60 mois (HR : 2,02 ; IC à 95 % : 1,36–3,00). Il n'y avait pas de différence significative pour la survie globale.

Sun et al. ont exploré les possibles facteurs associés aux mauvais résultats de la chirurgie mini-invasive. Soixante-et-une études ont été analysées incluant 63 369 patientes (26 956 cœlioscopies vs 36 049 laparotomies) [335]. L'analyse globale a révélé des risques plus élevés en cas de chirurgie mini-invasive en comparaison à la laparotomie : récidive : HR : 1209 ; IC 95 % (1102–1327) et de décès HR : 1124 ; IC 95 % (1013–1248) à l'exception des patientes avec des tumeurs IB1 (FIGO 2009) < 2 cm. Les analyses en sous-groupes ont montré des survies similaires entre les deux voies d'abord dans les études publiées avant le LACC trial, dans les études publiées dans des journaux européens, et dans les centres à haut volume de patientes avec cancer du col.

Dans la méta-analyse de Yu et al. qui s'intéressait à la différence en termes de récidive et de décès entre la voie mini-invasive et la voie laparotomique pour la prise en charge des cancers du col de stade précoce. Jusqu'à octobre 2020, 22 études ont été incluses avec 14 894 patientes (7213 chirurgies mini-invasives [338]. La survie globale ainsi que la survie sans récidive étaient réduites en cas de chirurgie mini-invasive (HR : 1,23 ; IC à 95 % : 1,03–1,43) et (HR : 1,25 ; IC à 95 % : 1,07–1,42) respectivement. Ces résultats étaient accentués en cas d'analyse en sous-groupe pour les tumeurs ≥ 2 cm, survie globale (HR : 1,42 ; IC à 95 % : 1,10–1,74) et survie sans récidive (HR : 1,46 ; IC à 95 % : 1,18–1,74).

La méta-analyse de Zhang et al. s'intéressait aussi à la différence en termes de récidive et de décès entre la voie mini-invasive et la voie laparotomique pour la prise en charge des cancers du col de stade précoce [339]. Jusqu'à mars 2021, 48 études ont été incluses avec 23 346 patientes (dont 11 220 chirurgies mini-invasives). Le groupe chirurgie mini-invasive avait une DFS à moyen terme (3 ans) plus faible (HR = 1,08, IC 95 % : 1,01–1,16, $p = 0{,}031$) que le groupe laparotomie, sans différence significative dans la SG à moyen terme ainsi que dans la DFS et la SG à long terme (5 ans). L'analyse en sous-groupe du pronostic à 3 ans a révélé que, bien que les patientes des pays occidentaux ayant eu une chirurgie mini-invasive aient eu une DFS plus courte que celles ayant eu une laparotomie (HR = 1,10, $p = 0{,}024$), aucune différence n'a été observée dans la DFS parmi celles des pays asiatiques. De plus, la chirurgie mini-invasive était liée à une moins bonne DFS à 3 ans chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade I (HR = 1,07, $p = 0{,}020$). Une analyse de sous-groupe du pronostic à 5 ans a notamment révélé que les patientes dont la taille de la tumeur était ≥ 2 cm et qui avaient une MIS présentaient une DFS plus courte que celles qui avaient eu une laparotomie (HR = 1,65, $p = 0{,}041$).

La méta-analyse de Kampers et al. évaluait les résultats de l'hystérectomie robotique et laparoscopique par rapport à l'hystérectomie laparotomique. Des groupes de risque incluant l'utilisation de manipulateurs utérins ou la colpotomie ont été créés. Trente études répondaient aux critères d'inclusion. Cinq essais prospectifs, randomisés et contrôlés ont été inclus. Les patientes ont été analysées en fonction de l'approche chirurgicale (chirurgie ouverte [AH], chirurgie

laparoscopique [LH], chirurgie robotique [RH]). De plus, trois sous-groupes ont été créés à partir du groupe LH : le groupe LH à haut risque (manipulateur), le groupe à risque intermédiaire (pas de manipulateur, colpotomie intracorporelle) et le groupe LH à faible risque (pas de manipulateur, colpotomie vaginale). Concernant la SG, la méta-analyse a montré l'infériorité de la LH au total par rapport à l'AH (0,97 [0,96 ; 0,98]). La SG était significativement plus élevée dans le cas de la LH à faible risque (0,96 [0,94 ; 0,98]) par rapport à la LH à risque intermédiaire (0,93 [0,91 ; 0,94]). Les taux de SG étaient comparables dans le groupe AH et LH à faible risque. La DFS était plus élevée dans le groupe AH par rapport au groupe LH en général (0,92 [IC 95 % 0,88 ; 0,95] vs 0,87 [0,82 ; 0,91]), alors que l'application de mesures de protection (pas de manipulateur utérin en combinaison avec une colpotomie vaginale) était associée à une DFS accrue en laparoscopie (0,91 [0,91 ; 0,95]).

Synthèse : au total, chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus pour lesquelles une hystérectomie est indiquée (P), la réalisation de celle-ci par voie mini-invasive (I) par rapport à la laparotomie (C) ne permet pas d'améliorer le pronostic (O).

5.2. *Curiethérapie*

5.2.1. Question 54 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la réalisation d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie (I) par rapport à une hystérectomie d'emblée (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) (PICO 54)*

Recommandation 54

Chez les patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant à la possibilité d'une curiethérapie utéro-vaginale suivie d'une chirurgie par rapport à une chirurgie d'emblée en vue d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le traitement des cancers du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 repose historiquement sur un traitement chirurgical par une hystérectomie élargie avec stadification ganglionnaire pelvienne [283,344,345]. Il existe différentes stratégies de traitement disponibles. Après quoi – selon les facteurs de risque de récidive – un traitement adjuvant tel que l'EBRT et/ou chimiothérapie est appliqué. L'autre stratégie de traitement de ces cancers repose sur la réalisation d'une curiethérapie préopératoire après stadification ganglionnaire pelvienne suivie d'une hystérectomie radicale [283,344,345]. Cette option a été développée dans le but essentiel de limiter les traitements adjuvants, d'obtenir des marges saines lors de la chirurgie et de limiter la radicalité de la chirurgie [346,347].

Ce chapitre des recommandations vise à préciser la place de la curiethérapie néoadjuvante dans les cancers du col de stade IB1 à IB3.

En préambule, aucune étude randomisée, ni contrôlée, n'a évalué l'efficacité, la tolérance, ni la survie associée à l'utilisation de la curiethérapie préopératoire. L'ensemble des recommandations émises reposera donc sur des données de cohortes rétrospectives.

Argumentaire

Treize séries rétrospectives ont été retenues pour répondre à cette question. Les critères d'inclusion étaient hétérogènes [348–360]. La population ne se limitait pas au stade IB1 à IB3 mais aussi aux stades IIA dans la plupart des études sélectionnées. Ces études ont également été publiées dans un intervalle de temps long (1998 à 2022). Durant cette période, au fil des améliorations techniques, les équipes ont réalisé des traitements selon différents protocoles (curiethérapie haute dose, dose basse, dose pulsée), en utilisant des moules de curiethérapie différents. Les modalités diagnostiques (performance de l'IRM), les modalités de planification et de monitoring du traitement ont également évolué, (2D/3D, tomodensitométrie/imagerie par résonance magnétique). Enfin la chirurgie effectuée après curiethérapie n'est pas ou peu décrite s'agissant de la voie d'abord, de la radicalité de l'hystérectomie et des éventuels gestes ganglionnaires. Le taux de réponse complète observé dans ces différentes études s'étale de 25,7 à 88,5 % avec une moyenne de 69 %. Les données de survie n'étaient disponibles que dans 12 des 13 études sélectionnée et seules 8 études présentaient des données de survie globale et de survie sans progression à 5 ans. Dans celles-ci la survie sans progression à 5 ans s'étendait de 80,9 à 94,3 % et la survie globale à 5 ans de 83 à 97,3 %. Ces résultats bruts semblent comparables aux taux de survie observés dans les études évaluant la stratégie chirurgicale première. Pour autant aucune conclusion statistique ne peut être tirée de ces résultats.

Synthèse : en l'absence de données de la littérature, notamment en l'absence de groupe contrôle, il n'y a pas d'argument pour proposer de manière systématique une curiethérapie utéro-vaginale suivie d'une chirurgie par rapport à une chirurgie d'emblée chez les patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2 en vue d'améliorer le pronostic.

Pour autant, il n'est pas recommandé de réaliser une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie en cas de taille tumorale supérieure à 3 cm, d'envahissement ganglionnaire, et si le délai entre la curiethérapie et la chirurgie est supérieur à 10 semaines par rapport à la réalisation d'une hystérectomie d'emblée sous peine de réduire la survie.

5.2.2. Question 55 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la réalisation d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie (I) par rapport à une hystérectomie d'emblée (C) augmente-t-elle la morbidité (O) ? (PICO 55)*

Recommandation 55

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la place de la curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie par rapport à une hystérectomie d'emblée pour diminuer la morbidité de la prise en charge.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le traitement des cancers du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 repose historiquement sur un traitement chirurgical par une hystérectomie élargie avec stadification ganglionnaire pelvienne [283,344,345]. Il existe différentes stratégies de traitement disponibles. Après quoi – selon les facteurs de risque de récidive – un traitement adjuvant tel que l'EBRT et/ou chimiothérapie est appliqué. L'autre stratégie de traitement de ces cancers repose sur la réalisation d'une curiethérapie préopératoire après stadification ganglionnaire pelvienne suivie d'une hystérectomie radicale [283,344,345]. Cette option a été développée dans le but essentiel de limiter les traitements adjuvants, d'obtenir des marges saines lors de la chirurgie et de limiter la radicalité de la chirurgie [346,347].

Ce chapitre des recommandations vise à préciser la place de la curiethérapie néoadjuvante dans les cancers du col de stade IB1 à IB3.

En préambule, aucune étude randomisée, ni contrôlée, n'a évalué l'efficacité, la tolérance, ni la survie associée à l'utilisation de la curiethérapie préopératoire. L'ensemble des recommandations émises reposera donc sur des données de cohortes rétrospectives.

Argumentaire

Treize séries rétrospectives ont été retenues pour répondre à cette question. En l'absence de groupe contrôle dans la quasi-totalité des études ayant évalué la curiethérapie préopératoire l'émission de recommandations est rendue difficile [348–360]. L'étude de Lacorre et al. [357], ayant inclus 74 patientes, est l'unique étude ayant comparé le taux de complications entre les deux stratégies de traitement. Seules des patientes avec une tumeur de moins de 2 cm (IA1 : 1 IA2 : 6 IB1 : 64 IIA : 3) étaient incluses. Dans cette étude, le taux de complication rapporté était de 12,2 % dans le groupe curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie vs 44,2 % dans le groupe hystérectomie élargie seule. Des toxicités génito-urinaires de grade 3-4, étaient présentées par 2,7 % des patientes, 1,3 % des toxicités gastro-intestinales de grade 3-4 et aucune des toxicités vaginales. Ces résultats semblent montrer que la morbidité est peut-être même diminuée en cas de curiethérapie néoadjuvante. Ceci est bien sûr à tempérer avec le fait que les patientes ayant eu une curiethérapie préopératoire dans cette étude avaient une hystérectomie simple. Les données des autres études les plus récentes, utilisant les dernières technologies disponibles, rapportent des taux de complications semblant relativement faibles. Les toxicités de grade 3 ou 4 étaient représentées par des toxicités urinaires dans 1,8 à 3,7 %, des toxicités digestives dans 0,6 à 2,6 %, et des toxicités vaginales de 0 à 7,1 %.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3, la réalisation d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante suivie d'une chirurgie par rapport à une hystérectomie d'emblée ne semble pas augmenter la morbidité de la prise en charge.

5.2.3. **Question 56 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante et devant avoir une hystérectomie (P), la réalisation de celle-ci dans un délai de moins de 3–6 semaines (I) par rapport à un délai plus long (C) améliore-t-elle le pronostic (O) ? (PICO 56)*

Recommandation 56

En l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer un délai préférentiel à la réalisation de la chirurgie après curiethérapie néoadjuvante chez des patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2 en vue d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Il n'existe aucune étude permettant de répondre à cette PICO.

5.2.4. **Question 57 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante et devant avoir une hystérectomie (P) la réalisation de celle-ci dans un délai de moins de 3–6 semaines (I) par rapport à un délai plus long (C) diminue-t-elle la morbidité (O) ? (PICO 57)*

Recommandation 57

En l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer un délai préférentiel pour la réalisation de la chirurgie après curiethérapie néoadjuvante chez des patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus au stade IB1 à IB2 en vue de diminuer la morbidité.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Il n'existe aucune étude permettant de répondre à cette PICO.

5.2.5. **Question 58 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante et devant avoir une hystérectomie (P), la réalisation d'une hystérectomie élargie (I) par rapport à une hystérectomie simple (C) modifie-t-elle le pronostic (O) ? (PICO 58)*

Recommandation 58

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante pour un cancer du col de stade IB1 et devant avoir une hystérectomie il est recommandé de réaliser une hystérectomie simple (extrafasciale).

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le traitement des cancers du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 repose historiquement sur un traitement chirurgical par une hystérectomie élargie avec stadification ganglionnaire pelvienne [283,344,345]. Il existe différentes stratégies de traitement disponibles. Après quoi – selon les facteurs de risque de récidive – un traitement adjuvant tel que l'EBRT et/ou chimiothérapie est appliqué. L'autre stratégie de traitement de ces cancers repose sur la réalisation d'une curiethérapie préopératoire après stadification ganglionnaire pelvienne suivie d'une hystérectomie radicale [283,344,345]. Cette option a été développée dans le but essentiel de limiter les traitements adjuvants, d'obtenir des marges saines lors de la chirurgie et de limiter la radicalité de la chirurgie [346,347].

Ce chapitre des recommandations vise à préciser la place de la curiethérapie néoadjuvante dans les cancers du col de stade IB1 à IB3. La question traitée vise spécifiquement à identifier un rôle potentiel de la curiethérapie en vue de diminuer la radicalité de l'hystérectomie. En effet, l'hystérectomie radicale est pourvoyeuse de plus de complications notamment urinaires.

En préambule, aucune étude randomisée, ni contrôlée, n'a évalué l'efficacité, la tolérance, ni la survie associée à l'utilisation de la curiethérapie préopératoire. L'ensemble des recommandations émises reposera donc sur des données de cohortes rétrospectives.

Argumentaire

Il n'existe pas de données dans la littérature pour répondre de manière directe à cette question pour l'ensemble des cancers du col de stade IB1 à IB3. Lacorre et al. ont étudié spécifiquement la survie sans progression et la survie globale dans une population avec cancer du col de moins de 2 cm sans atteinte ganglionnaire. Les données de survie étaient comparables avec une atteinte paramétriale dans le groupe hystérectomie radicale de 1,3 % [357]. Cette étude a néanmoins inclus des stades IA et IIA, ce qui limite l'extrapolation des résultats.

Concernant les tumeurs de tailles plus importantes, Uzan et al. ont rapporté en 2013, dans leur étude ayant porté sur la curiethérapie préopératoire pour les tumeurs de stade IB1 et IB2, une atteinte paramétriale après curiethérapie néoadjuvante de 0,6 % sur pièce d'hystérectomie radicale [355]. Ce faible taux pourrait justifier de la réalisation d'une hystérectomie simple mais aucune donnée de survie n'est disponible dans la littérature sur ce sujet.

Synthèse : les données dans la littérature sont en faveur de la réalisation d'une hystérectomie simple chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une curiethérapie utéro-vaginale néoadjuvante pour un cancer du col de moins de 2 cm sans atteinte ganglionnaire.

En l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une hystérectomie élargie ou une hystérectomie simple pour le traitement d'un cancer du col de stade IB2 après curiethérapie néoadjuvante.

5.2.6. Question 59 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2 (P), la réalisation d'une radiothérapie externe (I) comparée à une curiethérapie isolée (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 59)

Recommandation 59

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation quant à la possibilité de réaliser une radiothérapie externe plutôt qu'une curiethérapie isolée pour améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le traitement de première intention des cancers du col utérin de stade IB1-IB2 est le plus souvent chirurgical. La curiethérapie préopératoire est une option en cas de facteurs de mauvais pronostic et l'association d'une radiothérapie et d'une curiethérapie se discute également.

Synthèse : il n'existe aucune donnée dans la littérature sur le traitement par curiethérapie seule d'un cancer du col utérin.

5.3. Radio-chimiothérapie concomitante

5.3.1. Question 60 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante (P), la réalisation d'une curiethérapie complémentaire (I) par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante seule avec boost RT (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 60)

Recommandation 60

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est recommandé de ne pas remplacer la curiethérapie utéro-vaginale de complément par une surimpression en radiothérapie externe (y compris en conditions stéréotaxiques).

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Le bénéfice de l'escalade de dose dans la prise en charge des cancers du col utérin a été largement documenté, avec de nombreuses données montrant une corrélation entre la dose délivrée et le contrôle local. La question de la meilleure modalité d'irradiation permettant une augmentation de la dose s'est posée.

Argumentaire

Il n'y a pas de comparaison randomisée entre curiethérapie et radiothérapie externe. Deux larges études de cohorte rétrospectives ont cependant clairement démontré la perte de chance à ne pas réaliser de curiethérapie, avec un bénéfice significatif en survie [361,362]. Il existe par ailleurs de très nombreuses études rétrospectives montrant une corrélation entre la dose délivrée au niveau du volume cible anatomoclinique à haut risque (col utérin et lésions résiduelles post-radio-chimiothérapie) et la probabilité de contrôle local. Les comparaisons dosimétriques montrent sans ambiguïté que la curiethérapie, et en particulier la curiethérapie guidée par imagerie, permet une augmentation nettement supérieure de la dose, et une meilleure épargne des organes à risque [363]. Les taux de contrôle local obtenus après curiethérapie dépassent 90 %, tous stades confondus [364]. Les données publiées sur la surimpression par radiothérapie externe ne permettent pas de conclure à son efficacité, les effectifs étant très faibles, sans standardisation de la modalité de prescription ou de définition des volumes, et avec des résultats qui semblent inférieurs à ceux de l'escalade de dose par curiethérapie (comparaison indirecte). Une étude prospective de phase II a testé l'administration d'une surimpression par radiothérapie externe. Cette étude a été interrompue devant la survenue d'un taux de complications et de rechutes inacceptable [365].

Synthèse : aucune donnée ne permet de conclure à l'équivalence d'une surimpression par radiothérapie externe (y compris en conditions stéréotaxiques) à une curiethérapie. Les données dosimétriques montrent la supériorité de la curiethérapie en termes de possibilité d'escalade de dose et d'épargne des organes à risque. La curiethérapie constitue donc, en complément d'une radio-chimiothérapie, le standard de prise en charge des cancers du col utérin non opérés. Elle est la seule technique qui permet une augmentation de la dose suffisante et son utilisation est associée à une amélioration significative de la survie des patientes. Les patientes avec cancer du col utérin localement évolué doivent être adressées à un centre qui dispose d'une expertise en curiethérapie.

5.3.2. Question 61 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en prise en charge initiale présentant une hémorragie génitale importante (P), la réalisation d'une radiothérapie externe à visée hémostatique (I) comparée à la radio-embolisation (C) permet-elle un meilleur contrôle des saignements et améliore-t-elle le pronostic (0) ? (PICO 61)

Recommandation 61

En l'absence des données de la littérature, il n'est pas possible d'émettre une recommandation pour proposer préférentiellement la réalisation d'une radiothérapie externe à visée hémostatique comparée à la radioembolisation chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en prise en charge initiale présentant une hémorragie génitale importante.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'incidence de l'hémorragie génitale des patientes ayant un cancer du col localement avancé varie entre 0,7 et 100 % ; et serait responsable de 6 % des décès. La prise en charge adaptée de cette situation clinique est importante. Actuellement il n'existe pas de standard de traitement. Classiquement, les données de radiothérapie hémostatique dans cette situation ont été associées avec des effets secondaires gastro-intestinaux sévères comme des diarrhées, des coliques, des émissions de glaires, un ténesme, des douleurs ou une incontinence. Il existe un intérêt à comparer les différentes modalités de prise en charge d'une hémorragie cataclysmique chez une patiente atteinte d'un cancer du col telles la radiothérapie ou la radio-embolisation en termes d'efficacité et de sécurité.

Argumentaire

En 2018, une méta-analyse actualisée [366] (première méta-analyse publiée en 2015 [367]) a comparé l'efficacité et la sécurité de l'acide tranexamique, du packing vaginal (avec ou sans packs imbibés de formol), de la radiologie interventionnelle ou d'autres interventions par rapport aux techniques de radiothérapie pour le traitement palliatif des saignements vaginaux chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avancé (avec ou sans métastases). Dans cette méta-analyse, il n'y avait aucune étude randomisée ou non ayant comparé deux à deux les différentes modalités de traitement. Dans les 22 articles retenus, il y avait uniquement des rapports d'une seule technique de traitement sans comparaison aux autres techniques, donc aucune étude ni papier n'a été sélectionné pour l'analyse. La conclusion de cette méta-analyse est : actuellement, il n'y a pas d'évidence pour l'utilisation d'une

radiothérapie ou autre technique (incluant la radioembolisation) pour le traitement palliatif des saignements vaginaux chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avancé. Cela demanderait la réalisation d'un essai randomisé dans les situations ou la radiothérapie n'est pas possible ; si la radiothérapie est possible, elle reste le standard en comparaison aux autres techniques hémostatiques. Le taux de contrôle est entre 90–100 %, le traitement bien toléré (notamment grâce aux nouvelles techniques de traitement (RCMI).

En 2021, Ping et al. [368] ont publié une série de 1022 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IB-IIA FIGO 2009 ayant subi une hystérectomie radicale et une lymphadénectomie. Parmi elles, 121 ont nécessité une intervention préopératoire pour des saignements vaginaux de différents degrés. Les deux modalités hémostatiques utilisées étaient la curiethérapie préopératoire ou packing vaginal traditionnel. Les traitements ont été choisis en fonction de la préférence des patientes. Critères d'inclusion : patientes entre 18 à 70 ans, avec le diagnostic d'un carcinome squameux ou d'un adénocarcinome, qui ont subi une hystérectomie radicale et une lymphadénectomie (par laparotomie ou laparoscopie) avec un traitement par curiethérapie (HDR 8 Gy à la tumeur + 5 mm de marge) préopératoire ou packing vaginal traditionnel avec gaze, et qui ont présenté des saignements avant le traitement (perte de sang totale : ≤ 200 mL). Les résultats confirment que la curiethérapie arrête les saignements de manière plus précoce que le packing vaginal (3,5 h vs 8,1 h ($p < 0{,}001$).

Concernant la radiothérapie et le fractionnement, en 2022 Moradi et al. [369] confirment que la radiothérapie hypo-fractionnée arrête plus précocement le saignement (5 jours) que la radiothérapie normo-fractionnée (16 jours) ($p < 0{,}001$).

Synthèse : en l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement la réalisation d'une radiothérapie externe à visée hémostatique comparée à la radio-embolisation chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en prise en charge initiale présentant une hémorragie génitale importante. Il faut garder à l'esprit qu'une telle radiothérapie peut compromettre le traitement par RCC et curiethérapie ultérieure.

5.3.3. Question 62 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 (P), la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante (I) comparée à une hystérectomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 62)*

Recommandation 62

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB2, il est recommandé de ne pas réaliser de chirurgie d'emblée lorsque les éléments anatomopathologiques et/ou radiologiques suggèrent qu'une irradiation sera indiquée, pour ne pas additionner les morbidités de la chirurgie et de la radiothérapie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie et d'indiquer en première intention une radio-chimiothérapie complétée par une curiethérapie guidée par imagerie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

La réalisation d'un traitement initial approprié en cas de cancer du col utérin de stade IB1 à IB3 est un prérequis pour permettre une probabilité élevée de survie tout en minimisant les séquelles du traitement.

Argumentaire

Le traitement de référence des cancers du col utérin de stade IB1 à IB2 est chirurgical, éventuellement précédé d'une curiethérapie préopératoire en cas de facteurs de risque locaux. Pour les patientes présentant un cancer de stade IB3, quelques données rétrospectives suggèrent la faisabilité d'une stratégie chirurgicale première. Cependant, même lorsque les patientes sont prises en charge par des équipes expertes, le taux de radiothérapie post-opératoire reste très élevé et dépasse les 55 %. Ainsi, dans une cohorte de 127 patientes traitées par chirurgie radicale, une taille tumorale ≥ 4 cm restait un facteur pronostique majeur [370]. L'irradiation postopératoire reste associée à un risque de complication significative et l'association d'une chirurgie et d'une radiothérapie postopératoire est à éviter au maximum en raison du risque majoré de complications [371].

Un essai randomisé a comparé radiothérapie exclusive et chirurgie chez les patientes prises en charge pour un cancer de stade IB-IIA. Il était observé une survie comparable, mais moins de complications chez les patientes traitées par radiothérapie et curiethérapie. Il faut souligner que près de deux tiers des patientes traitées par chirurgie ont nécessité une radiothérapie adjuvante, alors réalisée selon des modalités technologiques désormais dépassées [372]. L'étude a été conduite avant l'utilisation du TEP scanner, dans un contexte de probable sous-estimation fréquente du stade tumoral. Cependant, cette étude montre que l'association d'une chirurgie et d'une radiothérapie doit être évitée, et qu'une sélection rigoureuse des patientes est nécessaire avant d'envisager une chirurgie. Dans cette étude, la chimiothérapie n'était pas administrée. Des méta-analyses montrent le bénéfice de la chimiothérapie concomitante délivrée en association à une radiothérapie pour les cancers du col utérin, et ce bénéfice est le plus important pour les stades I–II [373].

Des études rétrospectives montrent que l'administration d'une radiothérapie et d'une curiethérapie 3D permet des taux de contrôle élevés en cas de tumeur de stade IB. Ainsi, une étude rétrospective montre chez 123 patientes traitées pour un cancer de stade IB et après un suivi médian de 43 mois un contrôle pelvien de 96 % et une survie spécifique de 90 %, au prix d'une toxicité intestinale de grade ≥ 3 de 8 % [374]. Une large étude prospective confirme les excellents résultats de la radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie guidée par imagerie, tous stades confondus (incluant donc des tumeurs de stade IB mais également des stades plus avancés) [364].

Synthèse : le traitement de référence des cancers du col utérin de stade IB1-IB2 est en priorité chirurgical, mais il faut éviter les situations où une irradiation postopératoire sera nécessaire. Lorsque la patiente n'est pas opérable (comorbidités) ou lorsqu'il est anticipé qu'une radiothérapie adjuvante sera indiquée, l'association d'une radio-chimiothérapie et d'une curiethérapie guidée par imagerie constitue un traitement curatif de référence pour limiter les séquelles du traitement.

Il n'y a pas de donnée permettant de conclure à la supériorité d'une radio-chimiothérapie sur la chirurgie pour les stades IB1-IB2 en termes de survie.

Compte tenu du fait que la plupart des patientes traitées pour un stade IB3 par chirurgie nécessiteront une irradiation adjuvante, et compte tenu de la valeur pronostique péjorative de la taille tumorale, il n'y a pas de place hors essai thérapeutique pour un traitement chirurgical en première intention dans ce sous-groupe de patientes. Les données publiées sur la chirurgie exclusive des cancers du col utérin sont par ailleurs limitées.

5.3.4. **Question 63 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIA (P), la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante (I) comparée à une hystérectomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 63)*

Recommandation 63

Chez une patiente ayant un cancer du col utérin de stade IIA1, en présence de facteurs radiologiques ou histopronostiques suggérant qu'une radiothérapie postopératoire sera indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie et d'indiquer plutôt en première intention une radio-chimiothérapie complétée d'une curiethérapie guidée par imagerie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Chez une patiente ayant un cancer du col utérin de stade IIA2, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie et d'indiquer une radio-chimiothérapie complétée d'une curiethérapie guidée par imagerie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

La réalisation d'un traitement approprié en cas de cancer du col utérin de stade IIA (atteinte vaginale) est un prérequis pour permettre une probabilité élevée de survie tout en minimisant les séquelles du traitement.

Argumentaire

Un essai randomisé a comparé radiothérapie exclusive et chirurgie chez les patientes prises en charge pour un cancer de stade IB-IIA. Il était observé une survie comparable, mais moins de complications chez les patientes traitées par radiothérapie et curiethérapie. Il faut souligner que près de deux tiers des patientes traitées par chirurgie ont nécessité une radiothérapie adjuvante, alors réalisée selon des modalités de radiothérapie désormais dépassées [372]. L'étude a été conduite avant l'utilisation du TEP scanner, dans un contexte de probable sous-estimation fréquente du stade tumoral. Cependant, cette étude montre que l'association d'une chirurgie et d'une radiothérapie doit être évitée (surcroît de toxicité digestive), et qu'une sélection rigoureuse des patientes est nécessaire avant d'envisager une chirurgie. La plupart des patientes présentant une tumeur de stade IIA traitée par chirurgie nécessiteront une irradiation (± chimiothérapie) adjuvante en raison de la présence de facteurs histopronostiques péjoratifs (taille tumorale, présence d'emboles, atteinte profonde du stroma, marges atteintes, atteinte ganglionnaire, atteinte paramétriale). Dans l'essai randomisé de Landoni et al., la chimiothérapie n'était pas administrée [372]. Des méta-analyses montrent le bénéfice de la chimiothérapie concomitante délivrée en association à une radiothérapie pour les cancers du col utérin, et ce bénéfice est le plus important pour les stades I–II [373]. Les données récentes rapportent par ailleurs des taux de contrôle local proches de 95 % dans cette population de patientes lorsqu'une escalade de la dose est réalisée par curiethérapie, en particulier avec implémentation de techniques modernes guidées par imagerie 3D et intégrant les implantations interstitielles pour les tumeurs les plus avancées [364].

Synthèse : il n'y a pas de donnée permettant de conclure à la supériorité d'une radio-chimiothérapie sur la chirurgie pour les stades IIA en termes de survie. Cependant, la plupart des patientes traitées par chirurgie première pour un cancer de stade IIA nécessiteront une irradiation adjuvante qui augmente le risque de complication.

Conclusion : il n'est pas possible de conclure à un impact pronostique.

5.3.5. **Question 64 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIB (P), la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante (I) comparée à une hystérectomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 64)*

Recommandation 64

Chez les patientes prises en charge pour un cancer du col utérin de stade IIB, il est recommandé de ne pas réaliser d'hystérectomie, même précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Chez les patientes présentant un cancer du col utérin de stade IIB, il est recommandé de réaliser une radio-chimiothérapie complétée d'une curiethérapie utérovaginale guidée par imagerie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

La réalisation d'un traitement de première intention approprié en cas de cancer du col utérin de stade IIB (atteinte paramétriale) est un prérequis pour améliorer la survie des patientes et de minimiser les séquelles du traitement.

Argumentaire

Il n'y a aucune donnée prospective randomisée comparant le standard (radio-chimiothérapie/curiethérapie) versus hystérectomie seule. Par contre, l'atteinte paramétriale est un critère de haut risque qui impose une radio-chimiothérapie postopératoire, selon les données de l'étude du RTOG publiée par Peters et al. [375]. Compte tenu de la morbidité de l'association chirurgie/radiothérapie, il n'y a donc aucune place pour une chirurgie première dans le traitement des cancers de stade IIB.

Deux études randomisées ont comparé chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie à une radio-chimiothérapie suivie de curiethérapie. L'essai publié montre que la stratégie de chimiothérapie néoadjuvante est associée à une survie sans maladie inférieure à 5 ans (*hazard ratio* : 1,38 ; IC 95 %, 1,02–1,87 ; $p = 0{,}038$) [376]. L'essai EORTC55994 confirme l'absence de bénéfice d'une stratégie de chimiothérapie néoadjuvante sur le standard associant radio-chimiothérapie/curiethérapie, avec davantage de complications dans le bras chirurgical et 36 % des patientes nécessitant une radiothérapie adjuvante.

À ce jour, les meilleurs résultats oncologiques ont été rapportés dans cette population de patientes après traitement associant radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie guidée par imagerie [364].

Synthèse : il n'y a aucune donnée permettant de conclure à l'équivalence entre le traitement standard de radio-chimiothérapie suivie de curiethérapie et un traitement par hystérectomie, même précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante (2 essais randomisés). L'association d'une radio-chimiothérapie et d'une curiethérapie demeure le standard de prise en charge des stades IIB du col utérin.

5.3.6. **Question 65 :** *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé pour laquelle une radio-chimiothérapie concomitante est indiquée (P), la réalisation d'une chimiothérapie d'induction avant la radio-chimiothérapie concomitante (I) comparée à la radio-chimiothérapie concomitante seule (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 65)*

Recommandation 65

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé pour laquelle une radio-chimiothérapie concomitante est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la possibilité d'une chimiothérapie d'induction avant la radio-chimiothérapie concomitante afin d'en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La radio-chimiothérapie concomitante est le traitement de référence pour le cancer du col localement avancé [377–379]. Mais si ce traitement offre les meilleurs résultats oncologiques en termes de survie, jusqu'à 30 % des patientes récidivent et décèdent dans les 5 ans [373]. L'amélioration du pronostic de ces patientes reste un enjeu. Dans cet objectif, l'essai de phase 3 OUTBACK a évalué l'impact de la chimiothérapie adjuvante par association de carboplatine et paclitaxel après une radio-chimiothérapie concomitante et a montré qu'une telle approche ne permet pas d'améliorer la survie sans progression ni la survie globale de ces patientes [380]. La question de l'intérêt d'une éventuelle chimiothérapie d'induction avant la radio-chimiothérapie concomitante dans le but de réduire le volume tumoral et de prendre en charge la maladie micro-métastatique reste débattue.

Argumentaire

Les données concernant l'apport de la chimiothérapie avant la radio-chimiothérapie concomitante sont peu nombreuses et très hétérogènes. Une méta-analyse regroupant 18 essais prospectifs randomisés publiée en 2003 ayant comparé la chimiothérapie néoadjuvante avant radiothérapie avec la radiothérapie seule n'a pas retrouvé d'effet significatif global [381]. Elle montre cependant que l'effet de la chimiothérapie d'induction dépend directement de ses modalités d'administration, en particulier du rythme et des doses. Elle suggère ainsi la capacité de la chimiothérapie d'induction à base de sels de platines à améliorer la survie globale lorsqu'elle est réalisée sur des intervalles de temps courts $\leq$ 14 jours (HR = 0,83 ; IC à 95 % : 0,69–1,00 ; p = 0,046). Alors que la survie globale est significativement diminuée pour une dose hebdomadaire $\leq$ 25 mg/m^2 (HR = 1,35 ; IC à 95 % : 1,11–1,64 ; p = 0,002). Mais cette méta-analyse n'a comparé que l'effet de la chimiothérapie réalisée avant une radiothérapie exclusive ou bien avant une chirurgie et pas avant une radio-chimiothérapie concomitante. De plus, elle souffre d'une hétérogénéité extrêmement importante, aussi bien dans les modalités d'administration de la chimiothérapie que dans les effets étudiés, rendant ses résultats difficilement interprétables.

Une étude de faisabilité de phase II a évalué la faisabilité de la chimiothérapie administrée avant une radio-chimiothérapie concomitante dans un groupe de 46 patientes ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé [382]. Les patientes ont reçu une chimiothérapie intensifiée à base de carboplatine (AUC2) et de paclitaxel (80 mg/m^2) administrée de manière hebdomadaire pendant six cycles, suivie d'une radio-chimiothérapie (cisplatine à 40 mg/m^2 hebdomadaire, 50,4 Gy en 28 fractions, complétée par une curiethérapie). Les résultats montrent un taux de réponse satisfaisant, même si l'absence de groupe contrôle n'autorise aucune comparaison. Ainsi, le taux de réponse complète au terme des 6 semaines de chimiothérapie d'induction était de 4 % (2/46) avec un taux de réponse partielle de 65 % (30/46). À 12 semaines de la fin du schéma thérapeutique complet, une réponse complète a été observée pour 29 patientes (63 %) et une réponse partielle pour 10 (22 %). La tolérance était marquée par une morbidité de grade 3 ou 4 dans 20 % des cas pendant la chimiothérapie d'induction et dans 52 % des cas pendant la radio-chimiothérapie.

Récemment, l'essai randomisé INTERLACE a évalué l'impact de la chimiothérapie avant une radio-chimiothérapie concomitante [383]. Un total de 500 patientes avec un cancer du col de l'utérus localement avancé (IB2-IVA, FIGO 2008), sur les 700 initialement prévues, ont été incluses et ont été randomisées entre une chimiothérapie d'induction suivie d'une radio-chimiothérapie (n = 250) et une radio-chimiothérapie exclusive (n = 250). Le protocole reposait sur l'administration d'une chimiothérapie intensifiée à base de carboplatine (AUC2) et du paclitaxel à 80 mg/m^2, administrés une fois par semaine pendant 6 semaines, suivis d'une chimio-radiothérapie débutant à la semaine 7. Dans les deux groupes, la radio-chimiothérapie associait une radiothérapie externe conformationnelle et une administration hebdomadaire de Cisplatine à 40 mg/m^2 pendant 5 semaines et une curiethérapie. La dose administrée était de 40,0 à 50,4 Gy délivrée en 20 à 28 fractions sur un volume pelvien planifié, en utilisant une radiothérapie conformationnelle 3D ou une radiothérapie à modulation d'intensité. La curiethérapie était administrée selon une approche bi ou tridimensionnelle, avec une préférence pour la curiethérapie adaptative guidée par imagerie tridimensionnelle. La dose totale minimale équivalente à 2 Gy, combinant EBRT et curiethérapie, était de 78 Gy au point cible. Les résultats de cet essai randomisé rapportent une meilleure survie pour les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction avant la radio-chimiothérapie concomitante au prix d'une morbidité plus élevée. La survie sans récidive à 5 ans était de 72 % dans le groupe de patientes ayant reçu une chimiothérapie d'induction contre 64 % dans le groupe témoin (HR = 0,65 ; IC à 95 % : 0,46–0,91 ; p = 0,013). La survie globale à 5 ans était de 80 % et 72 % (HR = 0,60 ; IC à 95 % : 0,40–0,91 ; p = 0,015), respectivement. La morbidité de grade 3 ou 4 était de 59 % vs 48 %, respectivement. On soulignera que les patientes ayant un stade IB1N+ à IIB selon la FIGO 2009, qui représentaient 86 % de la population, étaient celles qui tiraient le plus de bénéfice d'une telle prise en charge. Bien qu'il s'agisse d'un essai prospectif randomisé, il faut tenir compte des nombreux biais limitant la validité de cette étude : inclusion de stades précoces, qualité de la curiethérapie très basse, 8 % des patientes du bras standard traitées hors protocole, biais statistiques (puissance calculée pour 700 pts, mais 500 seulement incluses dans l'étude), pas de définition des time points pour le suivi imagerie, pas de standardisation de la définition des atteintes ganglionnaires (IRM, TEP, CT scan). À ceci s'ajoute une période d'inclusion très longue (10 ans), ne permettant pas de garantir l'homogénéité des prises en charge réalisées. D'autant que la comparaison (indirecte) avec les résultats de l'étude EMBRACE suggère qu'un traitement optimal par radio-chimiothérapie concomitante associée à une curiethérapie serait équivalent à une chimiothérapie d'induction précédant une radio-chimiothérapie concomitante associée à une curiethérapie mal faites [169,384].

Synthèse : selon les résultats de l'essai INTERLACE, la chimiothérapie d'induction par combinaison hebdomadaire de carboplatine et de paclitaxel sur 6 semaines réalisée avant une radio-chimiothérapie concomitante débutée la 7^e semaine permettrait d'améliorer la survie des patientes ayant un cancer du col localement avancé. Mais ces résultats ne reposent que sur un seul essai prospectif randomisé. De plus, le niveau de preuve de cet essai est limité par de très nombreux biais méthodologiques qui ne permettent pas de se baser sur ces résultats pour émettre une recommandation.

5.3.7. Question 66 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé pour laquelle une radio-chimiothérapie concomitante est indiquée (P), l'administration d'une immunothérapie en complément de la radio-chimiothérapie concomitante (I) comparée à la radio-chimiothérapie concomitante seule (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 66)*

Recommandation 66

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de stade FIGO 2018 IIIA, IIIB, IIIC (si stade T3 de la TNM) et IVA pour laquelle une radiochimiothérapie concomitante est indiquée, il est recommandé d'administrer une immunothérapie par PEMBROLIZUMAB en complément de la radiochimiothérapie concomitante afin d'en améliorer le pronostic.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

La radio-chimiothérapie concomitante est le traitement de référence pour le cancer du col localement avancé [377–379]. Même si ce traitement offre les meilleurs résultats oncologiques en termes de survie, jusqu'à 30 % des patientes récidivent et décèdent dans les 5 ans [373]. L'amélioration du pronostic de ces patientes reste un enjeu thérapeutique. Dans cet objectif, l'essai de phase 3 OUTBACK a évalué l'impact de la chimiothérapie adjuvante par association de carboplatine et paclitaxel après une radio-chimiothérapie concomitante et a montré qu'une telle approche ne permet pas d'améliorer la survie sans progression ni la survie globale de ces patientes [380]. Récemment, l'essai INTERLACE a montré la capacité de la chimiothérapie néoadjuvante par combinaison hebdomadaire de carboplatine et de paclitaxel avant une radio-chimiothérapie concomitante et une curiethérapie d'améliorer la survie des patientes ayant un cancer du col localement avancé [383]. L'utilisation d'une immunothérapie pourrait également être un moyen d'améliorer le pronostic de ces patientes. L'utilisation d'anti-PD-L1 a déjà fait la preuve de son efficacité pour le traitement de première et de seconde ligne des patientes ayant un cancer du col PD-L1 + en récidive ou un cancer du col métastatique [385,386]. La question de leur utilisation en complément de la radio-chimiothérapie adjuvante dans le but d'améliorer son efficacité est de ce fait légitime.

Argumentaire

Nous disposons de deux essais randomisés multicentriques récents.

Le premier a évalué l'apport du durvalumab (1500 mg administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines) en complément et après la radio-chimiothérapie concomitante, pour une durée allant jusqu'à 24 cycles [387]. La radio-chimiothérapie comprenait une radiothérapie externe (45 Gy) délivrée en 5 fractions par semaine, associée à une administration hebdomadaire de cisplatine intraveineux (40 mg/m^2) ou de carboplatine (AUC2) pendant 5 semaines, suivie d'une curiethérapie guidée par imagerie (dose élevée, 27,5–30 Gy ou dose faible/pulsée, 35–40 Gy). Ont été incluses des patientes atteintes d'un cancer du col de type histologique classique de stade IB2-IIB N + et de stade III quel que soit le statut ganglionnaire (FIGO 2009). Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de ce traitement sur la survie sans progression (HR : 0,84 (IC à 95 % : 0,65–1,08 ; p = 0,17), ni sur la survie globale HR : 0,78 (IC à 95 % : 0,55–1,10).

Le deuxième essai a évalué l'apport du pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) pendant la radio-chimiothérapie concomitante suivie de 15 cycles (400 mg) toutes les 5 semaines [388,389]. Un total de 1060 patientes atteintes d'un cancer du col de type histologique classique de stade IB2-IIB N + et stade III-IVA quel que soit le statut ganglionnaire (FIGO 2014) ont été incluses. Mille patientes (91,3 %) étaient PD-L1 + (score CPS ≥ 1). Cet essai a fait l'objet de deux publications successives au fil du suivi des patientes incluses. La première publication a rapporté les données de survie sans progression (les données de survie globale étaient immatures à ce stade) et de morbidité avec un suivi médian de 17,9 mois (IQR : 11,3–22,3) [389]. Le second avait un suivi plus long avec un suivi médian de 29,9 mois permettant l'évaluation de la survie globale [388]. La première publication a montré un bénéfice significatif sur la survie avec un *hazard ratio* (HR) pour la progression de la maladie ou le décès de 0,70 (IC à 95 % : 0,55–0,89 ; p = 0,0020). Le *hazard ratio* pour le décès était de 0,73 (IC à 95 % : 0,49–1,07). Cet effet bénéfique du pembrolizumab en complément de la radio-chimiothérapie concomitante a été confirmé par la seconde publication avec un *hazard ratio* pour le décès de 0,67 (IC à 95 % : 0,50–0,90 ; p = 0,0040) [388]. Mais le bénéfice sur la survie sans récidive et sur la survie globale a été surtout observé pour les stades III-IVA qui représentaient plus de la moitié de la population étudiée.

Synthèse : l'immunothérapie par pembrolizumab administrée en complément d'une radio-chimiothérapie concomitante permet d'améliorer la survie des patientes ayant un cancer du col de haut-risque, localement avancé de stade III-IVA (selon la FIGO 2014). Rappelons que ces stades correspondent à une tumeur atteignant le tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne, à une tumeur s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou avec hydronéphrose ou rein non fonctionnel et à une atteinte de la muqueuse rectale ou vésicale, soit aux stades IIIA, IIIB et IVA de la classification FIGO 2018, respectivement. La classification FIGO 2014 ne tenant pas compte d'une éventuelle atteinte ganglionnaire, la transposition à la classification FIGO 2018 inclut donc les stades IIIC1 et IIIC2 à la condition unique qu'il s'agisse d'un stade T3 de la classification TNM. Les seuls stades IIIC1 et IIIC2 ne doivent pas faire indiquer ce traitement.

5.4. Chirurgie post-radio-chimiothérapie concomitante

5.4.1. Question 67 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie (P) la réalisation d'une chirurgie de clôture (I) par rapport à l'absence de celle-ci (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 67)

Recommandation 67

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de type carcinome épidermoïde ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il est recommandé de ne pas réaliser une chirurgie de clôture en cas de réponse complète post-radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, celle-ci n'améliorant pas le pronostic.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus de type adénocarcinome ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de réaliser une chirurgie de clôture.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La place de la chirurgie de clôture post-radio-chimiothérapie concomitante chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus est un sujet controversé notamment en termes de pronostic.

Argumentaire

Les données actuelles de la littérature concernant l'impact sur le pronostic de la chirurgie de clôture associée à la RCC par rapport à la RCC seule sont issues de 15 études rétrospectives et 1 étude randomisée. L'étude randomisée a inclus 61 patientes en RC post-RCC et ne retrouvait aucun bénéfice sur la SSR et sur la SG à la réalisation d'une RCC + chirurgie de clôture vs RCC seule [390]. Une des 15 études rétrospectives a inclus 121 patientes en RC post-RCC et ne retrouvait non plus aucun bénéfice sur la SSR et sur la SG à la réalisation d'une RCC + chirurgie de clôture vs RCC seule [391]. Sept études rétrospectives n'ont pas retrouvé de bénéfice sur le pronostic à la réalisation d'une RCC + chirurgie de clôture vs RCC seule [392–398]

et 5 études rétrospectives ont retrouvé un bénéfice sur le pronostic à la réalisation d'une RCC + chirurgie de clôture vs RCC seule mais dans ces 13 études aucune information n'était donnée sur la réponse tumorale post-RCC [399–403]. Cette question PICO a été étudiée dans deux études rétrospectives pour les adénocarcinomes exclusivement et celle-ci retrouvait une SSR et SG significativement augmentées après RCC + chirurgie de clôture vs RCC seule [404,405].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, la réalisation d'une chirurgie de clôture n'améliore pas le pronostic en cas de réponse complète. Dans le cas du type histologique adénocarcinome, le bénéfice pronostic de la chirurgie de clôture ne peut être établi en absence d'information sur la réponse complète post-radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie.

5.4.2. Question 68 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante (P), la réalisation d'une chirurgie de clôture (I) augmente-t-elle la morbidité (O) ? (PICO 68)

Recommandation 68

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il est recommandé de ne pas réaliser une chirurgie de clôture, celle-ci augmentant significativement la morbidité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

La place de la chirurgie de clôture post-radio-chimiothérapie concomitante chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus est un sujet controversé notamment en termes de morbidité.

Argumentaire

Les données actuelles de la littérature concernant l'impact sur la morbidité de la chirurgie de clôture associée à la RCC par rapport à la RCC seule sont issues d'études rétrospectives. Les 3 études retrouvent un taux de complication significativement augmenté après chirurgie de clôture + RCC [392,395,397] en défaveur de la réalisation systématique de celle-ci.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante, la réalisation d'une chirurgie de clôture en systématique augmente la morbidité.

5.4.3. Question 69 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée (P), la réalisation de celle-ci dans un délai de 6–8 semaines (I) par rapport à sa réalisation dans un délai plus long (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 69)

Recommandation 69

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée, il n'existe pas de données permettant de savoir s'il existe un délai dans lequel cette chirurgie doit être réalisée afin d'en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le délai de réalisation de la chirurgie de clôture, 6–8 semaines ou plus, par rapport à la fin de la radio-chimiothérapie concomitante chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus est un sujet controversé notamment en termes de pronostic.

Synthèse : il n'existe pas de littérature permettant de répondre à cette question.

5.4.4. Question 70 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie et pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée (P) la réalisation de celle-ci dans un délai de 6–8 semaines (I) par rapport à sa réalisation dans un délai plus long (C) permet-elle de diminuer la morbidité (O) ? (PICO 70)

Recommandation 70

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie et pour laquelle une chirurgie est indiquée, il est recommandé de la réaliser à plus de 6–8 semaines de la fin de la radio-chimiothérapie concomitante plutôt qu'à moins de 6–8 semaines, afin d'en diminuer la morbidité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Le délai de réalisation de la chirurgie de clôture, 6–8 semaines ou plus, par rapport à la fin de la radio-chimiothérapie concomitante chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus est un sujet controversé notamment en termes de morbidité.

Argumentaire

Les données actuelles de la littérature concernant l'impact sur la morbidité de la chirurgie de clôture après RCC en termes de délai sont issues d'études rétrospectives. Les 2 études s'accordent à retrouver un taux plus important de complications et de pertes sanguines lorsque la chirurgie de clôture est réalisée à moins de 6 semaines/2 mois de la fin de la RCC, dont une seule présente des résultats significatifs [406,407].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée, un délai de 6–8 semaines plutôt qu'à moins de 6–8 semaines de la fin de la radio-chimiothérapie concomitante permet de diminuer la morbidité.

5.4.5. Question 71 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée (P) une chirurgie élargie (I) par rapport à une hystérectomie simple (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 71)

Recommandation 71

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie élargie systématique, cette dernière n'améliorant pas le pronostic.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, le type de chirurgie doit être adapté au reliquat pour obtenir une exérèse complète.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Le type de chirurgie de clôture, chirurgie élargie ou hystérectomie simple, devant être réalisée post-radio-chimiothérapie concomitante

chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus est un sujet controversé notamment en termes de pronostic.

Argumentaire

Les données actuelles de la littérature concernant l'impact sur le pronostic de la chirurgie de clôture après RCC en termes de radicalité de celle-ci sont largement issues d'études rétrospectives (1/6 prospective) [397,402,407–410]. Les 6 études s'accordent à ne pas retrouver de bénéfice sur le pronostic à la réalisation d'une chirurgie radicale par rapport à la réalisation d'une hystérectomie simple [397,402,407–410].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie est indiquée, la réalisation d'une chirurgie élargie par rapport à une hystérectomie simple n'améliore pas le pronostic.

5.4.6. Question 72 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie est indiquée (P) une hystérectomie élargie (I) par rapport à une hystérectomie simple (C) augmente-t-elle la morbidité (O) ? (PICO 72)

Recommandation 72

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie est indiquée, il est recommandé de réaliser une hystérectomie simple plutôt qu'une chirurgie élargie, cette dernière augmentant la morbidité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Le type de chirurgie de clôture, chirurgie élargie ou hystérectomie simple, devant être réalisée post-radio-chimiothérapie concomitante chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus est un sujet controversé notamment en termes de morbidité.

Argumentaire

Les données actuelles de la littérature concernant l'impact sur la morbidité de la chirurgie de clôture après RCC en termes de radicalité de celle-ci sont largement issues d'études rétrospectives (1/7 prospective) [396,397,402,407–410]. Quatre études sur sept retrouvent un taux de complications et un risque de complications significativement augmentés après HT/chirurgie radicale [396,402,409,410].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie est indiquée, la réalisation d'une chirurgie élargie par rapport à une hystérectomie simple augmente la morbidité.

5.4.7. Question 73 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée (P) une chirurgie par voie mini-invasive (I) par rapport à une laparotomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 73)

Recommandation 73

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la voie chirurgicale à privilégier (chirurgie mini-invasive ou laparotomie) afin d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La gestion chirurgicale des cancers du col de l'utérus après radio-chimiothérapie continue de susciter des débats quant à l'optimalité des voies d'abord. Nous avons évalué la littérature comparant les techniques mini-invasives et la laparotomie.

Argumentaire

Trois études rétrospectives ne retrouvent pas de différence significative sur la survie : 2 études comparant la voie mini-invasive à la laparotomie et 1 étude comparant la cœlioscopie à la laparotomie sont disponibles.

L'étude rétrospective de Miller et al. en 2021 [411], s'intéressait aux patientes ayant eu une hystérectomie après radio-chimiothérapie concomitante, FIGO IA2 à IIA2, type histologique épidermoïde, adénocarcinome ou carcinome adénosquameux. Tente patientes ont eu une hystérectomie par voie mini-invasive (cœlioscopie et cœlioscopie robot-assistée) et 24 patientes ont été opérées par laparotomie entre 08/2006 et 06/2018. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur la survie sans progression (HR 1,71 [0,64–4,61] $p = 0,29$) ni sur la survie globale à 5 ans (HR 1,89 [0,55–6,49] $p = 0,31$).

L'étude de cohorte rétrospective multicentrique de Ferrandina et al. en 2021 [412] concernait les patientes du stade IB > 4 cm au stade IVA, ayant eu une radio-chimiothérapie concomitante entre juin 1996 et novembre 2019 : 462 patientes après score de propension (231 patientes par groupe) ; comparant la voie mini-invasive (cœlioscopie et cœlioscopie robot-assistée) et l'abord par laparotomie. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur la survie sans progression à 5 ans (HR 1,03 [0,708–1,512] $p = 0,861$) ni sur la survie spécifique à la maladie à 5 ans (HR 0,731 [0,438–1,22] $p = 0,228$), ni sur le taux de récurrence locorégionale à 5 ans (HR 1,174 [0,656–2,104] $p = 0,588$).

L'étude rétrospective monocentrique de Colombo et al. en 2009 [413] comparait la voie cœlioscopique à l'abord par laparotomie pour les stades IB-IIA-IIB proximal après radio-chimiothérapie concomitante : 46 patientes par voie cœlioscopique et 56 patientes par abord par laparotomie. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur la survie globale à 3 ans ($p = 0,93$) ni sur la survie sans récidive à 3 ans ($p = 0,69$).

Synthèse : en l'absence de données suffisantes avec un niveau de preuve élevé dans la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée (P), une chirurgie par voie mini-invasive (I) par rapport à une laparotomie (C) pour permettre d'améliorer le pronostic (O).

5.4.8. Question 74 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée (P), une chirurgie par voie mini-invasive (I) par rapport à une laparotomie (C) permet-elle de diminuer la morbidité (O) ? (PICO 74)

Recommandation 74

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la voie chirurgicale à privilégier (chirurgie mini-invasive ou laparotomie) afin d'en réduire la morbidité.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le traitement du cancer du col de l'utérus, en particulier après une radio-chimiothérapie concomitante, demeure un défi complexe dans le domaine de l'oncologie chirurgicale. L'une des principales questions cliniques concerne le choix de la voie d'abord chirurgicale pour la chirurgie de rattrapage lorsque celle-ci est indiquée, notamment la sécurité de l'usage des techniques mini-invasives, telles que la cœlioscopie, en comparaison à la laparotomie.

Argumentaire

Trois études rétrospectives ne retrouvent pas de différence significative sur la survie : 2 études comparant la voie mini-invasive à la laparotomie et 1 étude comparant la cœlioscopie à la laparotomie sont disponibles.

L'étude rétrospective de Miller et al. en 2021, s'intéressait aux patientes ayant eu une hystérectomie après radio-chimiothérapie concomitante, FIGO IA2 à IIA2, type histologique carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou carcinome adénosquameux [411]. Trente patientes ont eu une hystérectomie par voie mini-invasive (cœlioscopie et cœlioscopie robot-assistée) et 24 patientes ont été opérées par laparotomie entre août 2006 et juin 2018. On retrouve significativement moins de pertes sanguines ($p < 0{,}001$) et une durée d'hospitalisation moins longue ($p < 0{,}001$) dans le groupe chirurgie mini-invasive. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur les complications opératoires ≥ grade 2 (OR 1,82 [0,5–7] $p = 0{,}52$).

L'étude de cohorte rétrospective multicentrique de Ferrandina et al. en 2021 concerne les patientes du stade IB >4 cm au stade IVA, ayant eu une radio-chimiothérapie concomitante entre juin 1996 et novembre 2019 : 462 patientes après score de propension (231 patientes par groupe) ; comparant la voie mini-invasive (cœlioscopie et cœlioscopie robot-assistée) et l'abord par laparotomie [412]. On retrouve significativement une durée d'intervention plus courte ($p = 0{,}0351$) dans le groupe laparotomie. Les pertes sanguines sont significativement plus faibles ($p < 0{,}001$) et la durée d'hospitalisation est significativement plus courte ($p < 0{,}001$) dans le groupe chirurgie mini-invasive. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur les complications peropératoires ($p = 0{,}492$), les complications postopératoires précoces ($p = 0{,}332$) et les complications postopératoires tardives ($p = 0{,}668$).

L'étude rétrospective monocentrique de Colombo et al. en 2009 compare la voie cœlioscopique à l'abord par laparotomie pour les stades IB-IIA-IIB proximal après radio-chimiothérapie concomitante : 46 patientes par voie cœlioscopique et 56 patientes par abord par laparotomie [413]. On retrouve significativement moins de pertes sanguines ($p < 0{,}01$), une durée d'hospitalisation plus courte ($p < 0{,}01$) et moins de complications postopératoires ($p = 0{,}04$) dans le groupe chirurgie par voie cœlioscopique. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur les complications peropératoires ($p = 0{,}80$).

Synthèse : en l'absence de données suffisantes avec un niveau de preuve élevé dans la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement, chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée (P) une hystérectomie par voie mini-invasive (I) par rapport à une laparotomie (C) pour permettre de diminuer la morbidité (O).

5.4.9. **Question 75** *: Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée (P), une chirurgie par abord cœlioscopique robot-assistée (I) par rapport à une cœlioscopie standard (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 75)*

Recommandation 75

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la chirurgie robotique dans l'objectif d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La place de la chirurgie robotique dans l'éventualité d'une chirurgie de clôture est une question importante pour la pratique clinique courante.

Argumentaire

Il n'existe aucune étude ayant évalué spécifiquement cette question.

Synthèse : en l'absence de données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une hystérectomie par voie cœlioscopique robot-assistée par rapport à une cœlioscopie standard pour permettre d'améliorer le pronostic.

5.4.10. **Question 76** *: Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle une chirurgie de clôture est indiquée (P), une chirurgie par abord cœlioscopique robot-assistée (I) par rapport à une cœlioscopie standard (C) permet-elle de diminuer la morbidité (O) ? (PICO 76)*

Recommandation 76

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et pour laquelle une chirurgie de rattrapage est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur la place de la chirurgie cœlioscopique robot assistée par rapport à la cœlioscopie standard dans l'objectif de diminuer la morbidité.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La place de la chirurgie robotique dans l'éventualité d'une chirurgie de clôture est une question importante pour la pratique clinique courante.

Argumentaire

Il n'existe aucune étude ayant évalué spécifiquement cette question.

Synthèse : en l'absence de données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une hystérectomie par voie cœlioscopique robot-assistée par rapport à une cœlioscopie standard pour permettre de diminuer la morbidité de la chirurgie.

5.5. Traitements adjuvants

5.5.1. **Question 77** *: Chez une femme ayant un cancer du col ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie (P), la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante systématique (I) par rapport à l'absence de celle-ci (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 77)*

Recommandation 77

Chez une femme ayant un cancer du col ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante systématique dans le but d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Il est légitime de s'interroger sur la place de la chimiothérapie proposée en adjuvant chez certaines patientes ayant été traitées par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie et ayant été identifiées comme ayant un mauvais pronostic.

Argumentaire

Les articles sélectionnés portent sur des séries randomisées ou non randomisées, prospectives ou rétrospectives, évaluant la chimiothérapie adjuvante réalisée après une radio-chimiothérapie (RTCT) suivie de curiethérapie (CT) et la comparant à un traitement standard par RTCT suivie de CT, et publiées à partir de 2000 pour des raisons d'homogénéité des traitements. Ces séries ont toutes inclus des carcinomes épidermoïdes, représentant de 53 à 100 % des patientes, des adénocarcinomes et des carcinomes adénosquameux.

Seulement 2 essais randomisés ont été publiés. Un 3e essai, l'étude OUTBACK [414], portant sur 919 patientes, a été présenté au congrès de la Société américaine de cancérologie clinique en 2021, mais n'a toujours pas été publié à ce jour, ce qui ne permet pas de l'intégrer pour l'instant dans ces recommandations.

L'étude de phase 3 randomisée ouverte de Dueñas-González et al. [415] s'adresse à des cancers du col de stade FIGO IIB à IV, les patientes présentant une atteinte ganglionnaire para-aortique supracentimétrique prouvée par cytoponction sont exclues. Le traitement de référence par RTCT avec cisplatine hebdomadaire suivi de curiethérapie, est comparé à un schéma utilisant une combinaison cisplatine-gemcitabine, selon un schéma hebdomadaire en combinaison avec la radiothérapie, puis toutes les 3 semaines pour 2 cycles en adjuvant. L'objectif principal initial était la survie globale, qui a été modifiée à la fin du recrutement pour la survie sans progression à 3 ans, du fait d'un nombre d'évènements moindre que celui attendu pour le calcul statistique. Ont été incluses 515 patientes, et les résultats sont statistiquement en faveur du bras expérimental pour la survie sans progression à 3 ans, la survie sans progression, la survie globale et la survie sans métastase. Dans le bras expérimental, les toxicités hématologique et digestive sont plus importantes, avec 3 décès dont 2 possiblement imputables au traitement, et seulement 76,5 % des patientes ont pu recevoir l'ensemble du traitement.

ACTLACC [416] est un essai randomisé multicentrique thaïlandais, incluant des cancers du col de stade FIGO (2009) IIB à IVA. Les patientes présentant une atteinte ganglionnaire lombo-aortique supracentimétrique sont exclues. Le traitement standard par RTCT avec cisplatine hebdomadaire suivi de CT, est comparé au même traitement suivi de 3 cycles de carboplatine-paclitaxel toutes les 3 semaines, avec une stratification sur le stade et le type anatomopathologique. L'objectif principal était la survie sans progression à 3 ans. L'étude a été interrompue lors de l'analyse intermédiaire, puisqu'avec un suivi médian de 27,4 mois, aucune différence n'a été démontrée entre les 2 bras, ni pour la survie sans progression à 3 ans, ni pour la survie globale, et l'actualisation avec un recul supérieur de 40 mois n'a pas changé les conclusions [417]. La seule différence statistiquement significative entre les 2 bras, en faveur de la chimiothérapie adjuvante, est le taux de rechute à distance.

Ving-trois pour cent des patientes n'ont pas reçu de chimiothérapie dans le bras expérimental et seulement 65 % des patientes ont pu recevoir les 3 traitements prévus. Seule la toxicité hématologique sur les globules blancs est supérieure dans le bras avec chimiothérapie adjuvante.

Les résultats des 2 essais randomisés sont donc contradictoires.

Dans une importante série rétrospective, Wu et al. [418] ont colligé les dossiers de 695 patientes traitées pour un cancer du col de stade FIGO IB2 à IVA, dans 6 hôpitaux en Chine entre 2007 et 2016. Toutes ont reçu une RTCT avec cisplatine hebdomadaire et une CT à haut débit de dose, et les patientes présentant une atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou para-aortique ou une tumeur résiduelle ont reçu une chimiothérapie par sel de platine (carbo ou cisplatine) et paclitaxel. Les patientes ont été appariées en utilisant un score de propension, et ont ainsi pu être comparées 406 patientes ayant reçu une irradiation seule et 203 patientes ayant reçu une irradiation suivie de chimiothérapie. Avec un suivi médian de 56,4 mois, il n'existe aucune différence entre les 2 groupes en survie sans progression, survie globale, survie sans maladie et survie sans métastases à distance pour l'ensemble de la population. Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire ou ayant un carcinome de type épidermoïde ont une survie sans métastases significativement meilleure lorsqu'elles reçoivent une chimiothérapie, sans impact du nombre de cycles reçus (≤ 2 versus > 2). Les toxicités digestives et urinaires tardives, de grade 3-4, sont supérieures dans le bras avec chimiothérapie, et les patientes rapportent davantage de persistance de diarrhée au long cours.

Cinq autres séries rétrospectives de plus petite taille rapportent des résultats contradictoires.

Deux d'entre elles ne rapportent aucun bénéfice à l'adjonction d'une chimiothérapie après RTCT. Il s'agit de séries monocentriques, une nord-américaine [419], une japonaise [420], portant sur des patientes présentant une extension ganglionnaire, soit exclusivement para-aortique [419] soit pelvienne et/ou para-aortique [420]. L'effectif est faible, 44 [419] et 37 [420] patientes, et avec un suivi médian de 12,6 [419] à 21,5 [420] mois, les auteurs ne rapportent aucun bénéfice à l'adjonction d'une chimiothérapie par sels de platine (carbo ou cisplatine) et paclitaxel après RTCT avec cisplatine et CT, ni en survie sans progression, ni en survie sans rechute. Dans la série japonaise [420], un bénéfice de la chimiothérapie pourrait être observé pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire para-aortique, sur un effectif de 15 femmes, mais la toxicité hématologique de cette chimiothérapie est importante, avec 94 % de neutropénies grade 3-4, 82 % de report de cycles ou réduction de dose et 5 % d'arrêt de traitement.

À l'inverse, les trois autres études suggèrent un possible bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par carboplatine-paclitaxel. Il s'agit toujours de séries mono-institutionnelles, une turque [421] portant sur 109 patientes, dont 46 ayant reçu une chimiothérapie, avec un suivi médian de 24,5 mois, une japonaise [422] comparant 30 patientes ayant reçu une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel, hebdomadaire durant l'irradiation puis toutes les 3 semaines, à un groupe historique (52 patientes traitées par RTCT avec nédaplatine hebdomadaire, 74 traitées par irradiation seule) avec un suivi médian de 35 mois. La troisième, chinoise [423], porte sur 84 patientes sans envahissement ganglionnaire au scanner, ayant reçu une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel durant l'irradiation, et pouvant choisir ensuite de la recevoir en adjuvant (46 patientes) ou pas, le suivi médian est de 34 mois. Le bénéfice de la chimiothérapie est significatif aussi bien sur la survie sans progression que sur la survie globale dans les 2 premières études [421,422], uniquement sur la survie globale dans la troisième [423].

Une méta-analyse de la Cochrane [424], publiée en 2019, avait pour objectif d'évaluer l'impact sur la survie d'une chimiothérapie adjuvante après RTCT pour des patientes traitées pour un cancer du col localement avancé, en comparaison avec une RTCT. Seulement 2 essais randomisés ont pu être retenus, ne permettant pas de faire une méta-analyse. La conclusion des auteurs est qu'avec des données très

limitées, il n'y a pas d'argument permettant de soutenir l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

L'essai randomisé ACTLACC [416], les six études rétrospectives [418–423], ainsi que l'essai randomisé non encore publié [1] ont fait l'objet d'une méta-analyse [425], ayant pour objectif de déterminer si l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante à un RTCT apporte un bénéfice en survie. Incluant un total de 2150 patientes, cette méta-analyse ne montre pas de bénéfice significatif en survie globale (HR 0,78 (IC 95 % 0,45–1,33), $p = 0,36$) ou en survie sans progression (HR 0,85 (IC 95 % 0,65–1,10), $p = 0,22$). Les conclusions sont les mêmes pour une sous-analyse ne prenant en compte que les essais randomisés. L'analyse poolée des études rétrospectives est affectée par une hétérogénéité significative, et montre un bénéfice non significatif pour la survie globale, mais pas pour la survie sans progression. La conclusion est donc que l'adjonction d'une chimiothérapie par sels de platine et paclitaxel après RTCT et CT ne permet d'améliorer ni la survie globale ni la survie sans progression et qu'une chimiothérapie adjuvante ne peut pas être recommandée pour la prise en charge des cancers du col localement avancés.

Synthèse : au total, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de démontrer de bénéfice à l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante par sels de platine et paclitaxel après radio-chimiothérapie suivie d'une curiethérapie pour une population non sélectionnée de patientes. Elles ne permettent pas non plus d'individualiser des critères prédictifs qui pourraient permettre de sélectionner une sous-population de patientes qui pourrait en tirer bénéfice.

5.5.2. Question 78 : *Chez une femme ayant un cancer du col localement avancé ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante, dont le contrôle local de la maladie est incomplet et ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage (P), la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante (I) par rapport à l'absence de celle-ci (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 78)*

Recommandation 78

Chez une femme ayant un cancer du col ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, dont le contrôle local de la maladie est incomplet et ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante systématique dans le but d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Il est légitime de s'interroger sur la place de la chimiothérapie proposée en adjuvant chez certaines patientes ayant été traitées par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie ayant été identifiées comme ayant un mauvais pronostic. Cette question est d'autant plus légitime chez les patientes ayant un contrôle local incomplet et ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage.

Argumentaire

La chirurgie dans cette situation se fait souvent sous forme d'une exentération pelvienne, et les séries publiées s'intéressent surtout aux complications de cette chirurgie et à ses résultats.

Graves at al. [426] rapportent dans une analyse rétrospective de la National Cancer Database 517 exentérations pour cancer du col de l'utérus. Les données cliniques ne sont pas disponibles dans cette base, l'indication de l'exentération n'est donc pas connue. Dans cette large population, l'information de la réalisation ou pas d'une chimiothérapie post-exentération est disponible pour seulement 11 patientes.

Dans une autre série rétrospective de plus petite taille [427], concernant 167 patientes, l'exentération pelvienne a été réalisée pour maladie persistante dans 20,4 % des cas. Après 80 exentérations pelviennes 80 patientes ont eu de la chimiothérapie, mais il n'est pas précisé laquelle, ni pour quelles patientes. Enfin, dans la série rétrospective monocentrique de Stanca et al. [428], dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie après exentération pelvienne, il est précisé que parmi les 47 patientes, 10,6 % ont eu une exentération pour maladie persistante. Une chimiothérapie par cisplatine ± 5 fluorouracil était proposée en cas de marges positives, ce qui a concerné 13 patientes, mais aucune analyse en sous-population n'est présentée.

Synthèse : au total, il n'existe pas de données dans la littérature permettant de répondre à la question de la place d'une chimiothérapie adjuvante après chirurgie de clôture pour contrôle local incomplet de la maladie après radio-chimiothérapie concomitante.

5.5.3. Question 79 : *Chez une femme ayant un cancer du col non contrôlé par le traitement initial (P), la réalisation d'un traitement par bévacizumab (I) par rapport à une chimiothérapie adjuvante (C) permet-elle d'améliorer la survie (O) ? (PICO 79)*

Recommandation 79

Chez une femme ayant un cancer du col localement avancé et ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie et ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la réalisation d'un traitement par bévacizumab dans le but d'améliorer le pronostic de ces patientes.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Chez une femme ayant un cancer du col non contrôlé par le traitement initial, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la réalisation d'un traitement par bévacizumab par rapport à une chimiothérapie dans le but d'améliorer le pronostic de ces patientes.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La place du traitement par bévacizumab en complément du traitement par radio-chimiothérapie concomitante et de la curiethérapie est légitimement discutée.

Argumentaire

L'étude GOG 240 [429] est la seule étude randomisée ayant évalué la place du bévacizumab dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus. Pouvaient être incluses dans cette étude des patientes ayant une maladie métastatique, persistante ou récidivante. Parmi les 452 patientes incluses, 11 % l'ont été en situation de maladie persistante, mais cette sous-population a ensuite été analysée avec la population de patientes en récidive, représentant 72 % des patientes incluses.

Synthèse : au total, il n'existe pas de données dans la littérature permettant de répondre à la question de la place du bévacizumab en association avec une chimiothérapie adjuvante ou après chirurgie de clôture pour contrôle local incomplet de la maladie après radio-chimiothérapie concomitante.

5.5.4. Question 80 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en carcinose péritonéale ayant bénéficié d'une chimiothérapie première ayant permis la régression de la carcinose (P), la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante (I) par rapport à la chimiothérapie seule (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (0) (PICO 80)

Recommandation 80

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus en carcinose péritonéale ayant bénéficié d'une chimiothérapie première ayant permis la régression de la carcinose, les données actuelles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant la possibilité de réaliser une radio-chimiothérapie concomitante adjuvante en complément de la chimiothérapie seule dans le but d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La prise en charge des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie première pour un cancer du col en carcinose péritonéale reste non définie en cas de réponse complète de la carcinose.

Argumentaire

La présence d'une carcinose péritonéale au primo-diagnostic d'un cancer du col est exceptionnelle : 1 % des cas, avec un risque plus élevé en cas d'adénocarcinome [430]. Il n'existe pas d'étude permettant de répondre à la question posée.

Synthèse : la question posée est celle de l'optimisation du traitement locorégional en situation de maladie métastatique contrôlée par la chimiothérapie, elle relève d'une discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire, les données de la littérature ne permettant pas d'apporter de réponse.

5.6. Patientes métastatiques d'emblée

5.6.1. Question 81 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus métastatique d'emblée (P), un délai de mise en route du traitement de 6–8 semaines (I) par rapport à une prise en charge plus longue (C) modifie-t-il le pronostic de la patiente (O) ? (PICO 81)

Recommandation 81

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus métastatique d'emblée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre une recommandation sur un délai optimal sous lequel le traitement doit être mis en route.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le cancer du col de l'utérus touche les femmes à 53 ans en moyenne. Les cancers du col métastatiques d'emblée, sont classés FIGO IVB. Le pronostic du cancer du col de l'utérus est sombre avec une survie à 5 ans comprise entre 0 % et 15 %, et une survie globale située entre 8 et 24 mois [431]. Les formes métastatiques d'emblée sont rares et le plus souvent la tumeur primaire est localement avancée, avec 50 % des maladies cervicales classées T3 ou T4 [432]. Les métastases sont le plus souvent uniques (63,7 % selon l'étude de registre américaine de Zhou et al.) et le pronostic est donc à l'avancement local de la maladie. La rapidité de mise en place thérapeutique doit donc tenir compte des comorbidités souvent majeures liées à cet envahissement local. Leur prise en charge peut retarder l'instauration du traitement. L'objectif de cette question est de déterminer s'il existe un délai tolérable entre le premier contact et l'instauration du traitement.

Argumentaire

Il peut être intéressant de séparer deux populations :

- les patientes FIGO IVB avec une maladie localement peu avancée et une métastase unique ;
- les patientes FIGO IVB avec soit une maladie localement avancée soit avec des métastases d'organes associées à des défaillances viscérales au diagnostic, notamment l'insuffisance rénale, respiratoire ou hépatique.

Dans le premier groupe, il n'y a pas de restriction temporelle à l'introduction du traitement en dehors du diagnostic histologique du cancer et éventuellement confirmation histologique de son site métastatique. Le traitement du cancer du col métastatique repose sur l'association cisplatine – paclitaxel ± bévacizumab avec une survie globale de l'ordre de 8-24 mois d'après les essais de Kitagawa et al. [433] et Tewari et al. [431].

D'après l'étude de Williams et al., il n'y a aucune différence d'efficacité du traitement selon le type histologique (adénocarcinome vs carcinome épidermoïde) [434]. Pas d'intérêt donc, à attendre le diagnostic histologique spécifique avant de débuter le traitement car il n'y a pas de différence de survie selon le type histologique.

La seule donnée existante apportant une notion temporelle de l'introduction du traitement, est donnée par l'essai de Kitagawa et al. [433], essai en faveur d'une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel chez des patientes en récidive ou métastatiques d'emblée, toute histologie confondue. Le délai de mise en place du traitement se faisait dans la semaine suivant le diagnostic et l'introduction du traitement pouvait être décalée de 3 semaines maximum, portant à 4 semaines le délai tolérable avant que la patiente soit exclue de l'étude. À noter qu'il n'y a pas de donnée de délai d'instauration du traitement dans l'essai de Tewari et al., seul essai de phase III randomisé ayant démontré un bénéfice de survie [431].

Dans le second groupe, de moins bon pronostic, la limitation de l'accès au traitement médical sera associée aux comorbidités lors du diagnostic. Il n'existe aucune donnée dans la littérature permettant de stratifier le délai d'introduction du traitement en fonction des comorbidités.

Au total, il n'existe pas de donnée permettant de recommander un délai minimum d'instauration du traitement.

5.6.2. Question 82 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique (P), la réalisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine associée à une immunothérapie (I) ± bévacizumab par rapport à la même chimiothérapie seule (C) améliore-t-elle le pronostic (O) ? (PICO 82)

Recommandation 82

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique, score CPS ≥ 1, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie à base de sels de platine associée à une immunothérapie (pembrolizumab) ± bévacizumab.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique, score CPS < 1 ou présentant des contre-indications à l'immunothérapie, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie à base de sels de platine ± bévacizumab.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Concernant le rôle du bévacizumab

Introduction

Le cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique est rare et de pronostic péjoratif. L'arsenal thérapeutique reste limité et les bénéfices de survie des différentes molécules de chimiothérapie testées demeurent modérés. L'importante néoangiogénèse associée au cancer du col de l'utérus confirmée par la valeur pronostic du VEGF plasmatique [435] constitue un espoir thérapeutique chez ces patientes dont la survie globale est faible.

Argumentaire

Le bévacizumab a montré un bénéfice de survie dans de nombreux cancers épithéliaux. Les résultats d'essais thérapeutiques évaluant un anti-angiogénique, le premier de phase II (Pazopanib) [436] et le second de phase I (Tnp-470) [437] étaient encourageants.

Les résultats de l'analyse finale des données de survie de l'essai GOG 240 de Tewari et al. [438], essai randomisé contrôlé de phase III, publiés en 2017, portant sur des patientes métastatiques au diagnostic (17 %), en progression, ou en rechute, concluent en un gain de survie globale dans le groupe avec bévacizumab de 16,5 mois versus 13,3 mois. L'analyse du sous-groupe des patientes n'ayant pas bénéficié de radiothérapie ne rapporte pas de bénéfice significatif du bévacizumab : 24,5 mois versus 16,8 mois (HR : 0,64, IC 95 % : 0,37–1,10) ; $p = 0{,}11$.

Une étude rétrospective de Chu et al. [439], portant uniquement sur une population de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus FIGO IVB d'emblée, comparait l'ajout de bévacizumab à un schéma cisplatine + paclitaxel. Les auteurs présentent un bénéfice en survie globale : (HR 0,69, IC 95 %, 0,49–0,99) ; $p = 0{,}001$, en faveur du bévacizumab ; et en survie sans récidive (HR 0,62, IC 95 %, 0,47–0,82) ; $p < 0{,}001$, en faveur du bévacizumab.

Les éléments en défaveur de l'ajout de bévacizumab sont liés à la morbidité associée au traitement :

- hypertension artérielle : (données du GOG 240) : l'incidence globale d'hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (NCI-CTC) a varié de 0,4 % à 17,9 % chez les patientes recevant le bévacizumab. Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 1,0 % des patientes traitées par bévacizumab + chimiothérapie comparée à une incidence jusqu'à 0,2 % des patientes traitées par la même chimiothérapie seule ;
- hémorragie : (données du GOG 240) des effets hémorragiques de grade 3-5 ont été rapportés chez jusqu'à 8,3 % des patientes traitées par bévacizumab en association au paclitaxel et au topotécan en comparaison jusqu'à 4,6 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le topotécan ;
- thromboembolie : (données du GOG 240) l'incidence globale des effets thromboemboliques artériels allait jusqu'à 3,8 % dans les groupes contenant bévacizumab comparé à 2,1 % maximum dans les groupes témoins avec chimiothérapie. Des évènements thromboemboliques veineux de grade 3-5 ont été rapportés jusqu'à 15,6 % chez des patientes traitées par bévacizumab en association au paclitaxel et au cisplatine, en comparaison jusqu'à 7,0 % chez des patientes traitées avec le paclitaxel et le cisplatine ;
- risque de fistule/perforation digestive mais chez les patientes non opérées ou non irradiées il n'y a pas plus de fistule qu'en l'absence de traitement.

Concernant les données de coût/efficacité du bévacizumab aucune étude n'est réalisée dans le système de santé français. Toutefois, une étude dans le système de santé Indien de Gupta et al., de 2022 utilisant un modèle de Markov, ne montrait pas de bénéfice à l'utilisation du bévacizumab en terme coût/efficacité [440]. Deux autres études de coût/efficacité dans le système de santé américain de Phippen et al. [441] et Minion et al. [442] ne montraient pas de supériorité bévacizumab.

Synthèse : dans la mesure ou le pronostic des patientes présentant un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique (FIGO IVB) est péjoratif, que la morbidité associée au bévacizumab est essentiellement observée chez des patientes ayant eu de la radiothérapie et/ou une chirurgie (ce qui n'est pas le cas des patientes métastatiques d'emblée), il semble légitime au regard du gain en survie globale de proposer l'ajout du bévacizumab en combinaison avec un sel de platine et paclitaxel. La balance bénéfice/risque du bévacizumab devra être évaluée tenant compte des comorbidités et des toxicités prévisibles, en particulier le risque de fistule.

Concernant le rôle de l'immunothérapie

Introduction

Les traitements faisant intervenir le système PD-1, PDL-1 pourraient constituer une avancée significative pour la survie de ces patientes.

Argumentaire

La détection de PD-L1 dans les tumeurs du col de l'utérus permet de faire l'hypothèse que PD-1 serait une cible thérapeutique. L'essai de phase Ib Keynote 028 [443] mené chez 24 patientes atteintes d'une maladie évolutive ou récidivante après radiothérapie ou chimiothérapie à base de sels de platine ± bévacizumab a permis de rapporter une réponse tumorale pour 17 % des patientes traitées (IC 95 %, 5 % à 37 %).

L'étude du sous-groupe des patientes atteintes d'une cancer du col en progression après au moins une ligne de chimiothérapie, de l'essai de phase II Keynote 158 [444], a montré une réponse tumorale chez 12 des 98 patientes traitées (12,2 %, IC 95 %, 6,5 % à 20,4 %), toujours sur des tumeurs PD-L1 positives.

Une étude rétrospective coréenne avait en 2020 présenté des résultats plus contrastés avec une réponse objectivée chez 9,4 % des patientes, retenant également des évènements indésirables pour plus de la moitié des patientes bien que sévères pour seulement 6,8 % [445]. Il faut noter que pour les auteurs, les patientes en bon état général (ECOG ≤ 1) répondaient plus fréquemment au traitement.

L'essai Keynote-826 [386] publié en septembre 2021, est un essai randomisé comparant l'ajout du pembrolizumab contre un placebo en plus d'un sel de platine associé ou non à du bévacizumab sur des patientes présentant un cancer du col de l'utérus en échec de première ligne de chimiothérapie, ou en récidive, ou d'emblée métastatique (20 %). Pour les patientes dont la tumeur avait un score CPS ≥ 1, il existait un bénéfice en termes de survie sans récidive médiane de 10,4 mois [IC 95 %, 9,7 à 12,3] contre 8,2 mois [IC à 95 %, 6,3 à 8,5]. L'ajout du bévacizumab était également associé à une meilleure survie sans récidive HR = 0,61 (0,47–0,79) et en survie globale HR = 0,63 (0,47–0,87). Il faut noter que pour le sous-groupe de patientes métastatiques au diagnostic, il n'y avait pas de bénéfice démontré de l'ajout du pembrolizumab sur la survie sans récidive ou le décès HR 0,92 (0,64–1,30) ou la survie globale 0,84 (0,56–1,26). Les effets secondaires associés à la prise du pembrolizumab étaient une hypothyroïdie (18,2 % contre 9,1 %) et une leucopénie (12,1 % contre 7,1 %).

Synthèse : dans la mesure ou le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus d'emblée métastatique (FIGO IVB) est péjoratif, que les effets secondaires associés au pembrolizumab semblent modérés, il semble logique de proposer l'ajout du pembrolizumab en combinaison avec une chimiothérapie et du bévacizumab à condition de sélectionner les patientes sur le score CPS, l'état général, et en tenant compte des comorbidités.

5.6.3. Question 83 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus métastatique à site unique (P), la réalisation de l'exérèse chirurgicale de la métastase associée au traitement locorégional de son cancer du col (I) par rapport à la chimiothérapie exclusive à base de sels de platine (C) améliore-t-elle le pronostic (O) ? (PICO 83)*

Recommandation 83

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus métastatique à site unique, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation préférentielle de l'exérèse chirurgicale de la métastase associée au traitement locorégional du cancer du col par rapport à la réalisation d'une chimiothérapie exclusive à base de sels de platine dans le but d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Théoriquement comme dans d'autres cancers épithéliaux, le cancer oligo-métastatique semble avoir un meilleur pronostic, d'autant plus s'il est possible d'atteindre une résection complète de la lésion métastatique [446].

Argumentaire

L'étude observationnelle sur registre américain (SEER) de Zhou et al. [432] (GRADE = 1) portait sur 1347 patientes ayant eu un cancer du col métastatique entre 2010 et 2016. Les patientes étaient métastatiques à site unique à 63,7 %. Les sites les plus fréquemment atteints de métastases étaient les poumons (37,9 %) puis, l'os (16,7 %), le foie (12,5 %), le cerveau (1,6 %). La survie des patientes multi métastatiques était significativement plus faible que celles à site unique mais le site de la métastase n'influençait pas la survie avec des survies médianes de 9 mois pour le poumon, 7 mois pour le foie, 6 mois pour le cerveau et 8 mois pour l'os. La chirurgie était un facteur pronostic indépendant pour les patientes, sans qu'il soit précisé si cette chirurgie concernait la métastase ou le site tumoral premier.

Les autres données présentes dans la littérature sont constituées de case reports ou de séries de cas.

Notons tout de même une étude japonaise portant sur 133 patientes [447] (GRADE = 1) ayant eu une ou plusieurs métastasectomies pulmonaires pour un cancer d'origine gynécologique. Soixante-seize des 133 patientes présentaient un cancer du col de l'utérus. La survie globale des CCME après une ou plusieurs métastasectomies pulmonaires était de 45,7 % (IC 95 %, 33,2–58,2 %) à 5 ans.

Synthèse : en l'absence de données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement un traitement chirurgical des métastases, même à site unique.

6. Champ 3 : préservation de la fertilité

6.1. **Question 84** *: Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 à IA2 sans embole (P), la réalisation d'une trachélectomie simple (I) par rapport à une conisation en marges saines (C) permet-elle une amélioration du pronostic (O) ? (PICO 84)*

Recommandation 84

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 à IA2 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome sans embole, il est recommandé de réaliser une conisation en marges saines plutôt qu'une trachélectomie simple pour le traitement conservateur de la fertilité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Les stratégies sur le cancer du col de stade précoce (stade IA1, IA2, IB1) permettent d'avoir une attitude avec possibilité de chirurgie conservatrice. Il s'agit de :

- la conisation (au bistouri froid, à l'anse diathermique ou électrorésection, au laser) ;
- la trachélectomie simple ;
- la trachélectomie élargie par voie vaginale, cœlioscopique ou abdominale.

Concernant la conisation, différentes techniques sont décrites (bistouri froid, électrorésection à l'anse ou au courant monopolaire, laser) avec pour but de réaliser l'exérèse de l'ensemble des lésions cervicales [448]. Il n'est pas possible dans la littérature de privilégier une stratégie plus qu'une autre. Une étude est retrouvée concernant la comparaison entre conisation à l'anse et au bistouri froid et n'a pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes, en termes de marges saines (p = 0,18) ou de récidive (p = 0,13) en sachant que seuls 5 cas de cancers de stades IA1 et IB1 étaient diagnostiqués [449].

Pour la trachélectomie simple, il s'agit d'une technique emportant l'ensemble du col utérin jusqu'à l'isthme sans emporter le paramètre utérin et le paracervix. Celle-ci est réalisée par voie vaginale comme une hystérectomie vaginale [450,451].

La trachélectomie élargie peut se réaliser par voie vaginale et par voie abdominale (laparotomie, et plus récemment cœlioscopie ou voire robot-assistée). Elle a été initialement décrite par Dargent en 1994, puis ensuite réalisée par voie haute [452–456].

Concernant le pronostic, sont à distinguer :

- le pronostic de la maladie : récidive, décès, les comparateurs attendus sont donc le taux de récidive, la survie (sans récidive ou globale), et la mortalité (souvent non connue car population de patientes jeunes) ;
- le pronostic obstétrical (taux de grossesse, taux de grossesse vivante).

Concernant les stades IA1 à IA2, il s'agit des stades comprenant tous les cancers micro-invasifs dont l'invasion va de 0 à 3 mm pour le stade IA1 jusqu'à 5 mm pour le stade IA2.

La présence ou non d'emboles lymphovasculaires (LVSI) n'est pas souvent rapportée et la comparaison n'est pas forcément faite sur ce critère.

Les études rétrospectives rapportant des séries de femmes traitées par conisation ou trachélectomie dans les cas de cancer de stade IA1 ou IA2 sont nombreuses. Plusieurs méta-analyses ou revues systématiques de la littérature permettent de synthétiser les résultats.

Argumentaire

Il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé comparant la conisation en marges saines à la trachélectomie dans ces indications. Plusieurs séries rétrospectives sont cependant publiées.

La revue systématique de Zhang et al. permet de prendre l'ensemble des données des séries rétrospectives publiées jusqu'en 2015 [457]. On sait qu'il y a eu 176 cas de stades IA1 et 30 cas de stades IA2 initiaux. Sur l'ensemble des femmes traitées par conisation de stade IA soit 191 sur 11 études (quel que soit le stade, l'histologie ou le statut sur les emboles, ou le statut vis-à-vis des marges), il y a eu 1 cas de récidive soit un taux de 0,005 %. Il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les études sur ce point (I^2 = 0 p > 0,005).

Sur les types histologiques les détails sont donnés seulement pour quelques études :

- Fanfani et al. [458] : 11 carcinomes épidermoïdes, 11 adénocarcinomes, 1 à cellules vitreuses, marges saines, pas de récidive, stade IA2 (n = 7) à IB1 (n = 16) ;
- Min et al. [459] : traitement par conisation photo-modulation, 9 carcinomes épidermoïdes stades IA1, 1 adénocarcinome stade IA2, 1 à cellules vitreuses stades IA1, 8 marges atteintes, pas de récidive ;
- Andikyan et al. [460] : 7 IA1 LVSI+, 3 IB1, 8 carcinomes épidermoïdes, 1 adénocarcinome, 1 cellules claires. marges saines pas de récidive ;

- Fagotti et al. [461] : 4 stades IA2, marges saines aucune récidive ;
- Baalbergen et al. [462] : 15 stades IA1 et 7 stades IA2 en marges saines, pas de récidive avec adénocarcinomes majoritairement (sur la population totale stades IA1 à IB1 traitée, 52 adénocarcinomes, 6 adénosquameux, 1 cellules claires) ;
- Yahata et al., 2010 [463] : 10 adénocarcinomes stades IA1 en marges saines, absence de récidive ;
- Lee et al., 2009 [464] : 85 carcinomes épidermoïdes stades IA1, LVSI neg, 19 en marges atteintes et 66 en marges saines, 1 récidive sur une conisation en marges saines ;
- Bisseling et al., 2007 [465] : 20 adénocarcinomes stades IA1 et 2 stades IA2 (dont 1 LVSI+) absence de récidive, marges non précisées ;
- Istukaichi et al. [466] : 7 carcinomes épidermoïdes stade IA1, marges atteintes mais traitement laser, aucune récidive ;
- Tseng et al. [467] : 12 carcinomes épidermoïdes stades IA1, marges saines aucune récidive ;
- Morris et al. [468] : 14 carcinomes épidermoïdes stade IA1, marges saines, pas de récidive.

L'étude de Hruda et al. en 2021, ne rapporte qu'un cas de récidive (stade IA1 LVSI+) après large conisation (marges de 5 mm) dans les cas de stades IA1 LVSI+ et IA2 (quel que soit le statut LVSI) traités par conisation large. Celle-ci comportait 9 stades IA1 LVSI+, 14 stades IA2 dont 6 LVSI°+, et 68 stades IB1 dont 26 LVSI+ Parmi celles-ci 66 carcinomes épidermoïdes, 20 adénocarcinomes et 4 adénosquameux [469].

L'étude de Schmeler et al. (essai CONCERV) évaluant les résultats oncologiques sur les patientes traitées de façon prospective par chirurgie conservatrice, montre une seule récidive chez les femmes traitées par conisation seule, avec stades IA2 (n = 33) et IB1 (n = 67) LVSI−. La conisation devait être en marges saines pour l'adénocarcinome in situ ou la dysplasie de haut grade. Les types histologiques étaient 48 carcinomes épidermoïdes et 52 adénocarcinomes. Pour la seule récidive, Il s'agit d'une patiente présentant un stade IB1 qui présentait une conisation en marges non saines qui a eu une 2e reprise sans résidu mais avec du CIN3. À 3 mois une récidive est diagnostiquée avec un cancer invasif nécessitant une trachélectomie élargie puis une hystérectomie élargie [288].

La revue de Nhezat et al. permet de faire la synthèse des études sur le plan oncologique et sur les taux de grossesses décrites [470]. Celle-ci ne permet pas de distinguer les différents stades entre les patientes puisque tous les stades de IA1 à IB1 sont inclus quel que soit le statut LVSI. Pour les patientes traitées par conisation simple ou trachélectomie simple, le taux de récidive est de 1,4 % ± 2,1. Le taux de grossesse dans cette situation est évalué à 65 % ± 20. Celui-ci est supérieur à celui des trachélectomies élargies quelle que soit leur voie d'abord (vs trachélectomie radicale p = 0,04, vs trachélectomie radicale par cœlioscopie et/ou robot p = 0,029).

L'étude de Bogani et al. permet d'évaluer la possibilité d'une conisation, en marges saines de 2 mm comme traitement conservateur de stades IA2 et IB1, ainsi que le taux de grossesse (9 stades IA2, 21 stades IB1, 2 stades IB2 avec 14 LVSI+ ; type histologique 20 carcinomes épidermoïdes, 11 adénocarcinomes, 1 adénosquameux). Il n'y a eu aucune récidive décrite, parmi les patientes ayant conservé la fertilité et le taux de grossesse est, parmi celles qui en souhaitaient une, de 69 % avec 36 % de grossesse vivante [471].

La revue de Zhang et al., qui ne permet pas de séparer les stades IA1 et 2 et les stades IB1 et 2 et IIA évalue le taux de grossesse vivante à 37 % pour les patientes traitées par conisation [457].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 à IA2 sans embole et N− (P) la réalisation d'une trachélectomie simple (I) par rapport à une conisation en marges saines en cas de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome (C) semble avoir le même impact en termes de pronostic qu'il soit oncologique ou obstétrical (O).

Par ailleurs, la réalisation d'une conisation est associée à une morbidité plus faible qu'une trachélectomie simple, de surcroît, lorsqu'elle est élargie [458], faisant ainsi préférer un geste plus facilement réalisable.

6.2. Question 85 : *Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 à IA2 avec emboles (P), la réalisation d'une trachélectomie simple (I) par rapport à une conisation en marges saines (C) permet-elle une amélioration du pronostic (O) ? (PICO 85)*

Recommandation 85

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome avec embole, il est recommandé de réaliser une conisation en marges saines plutôt qu'une trachélectomie simple dans le but d'une préservation de la fertilité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IA2 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome avec embole, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander une trachélectomie simple plutôt qu'une conisation dans le but d'en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Les emboles lymphatiques sont considérés comme un facteur de mauvais pronostic. Actuellement les recommandations NCCN ou ESGO préconisent de traiter les stades IA1 avec emboles et les stades IA2 avec emboles de la même façon que les stades IB1 avec une trachélectomie élargie [232].

Le rôle des emboles semble néanmoins discuté notamment dans leur évaluation ou s'il s'agit d'un facteur isolé ou non [472]. Les différentes revues et synthèses de la littérature ne rapportent pas de façon systématique l'ensemble des données sur le statut de l'envahissement des espaces lymphovasculaires (LVSI), les résultats sont donc hétérogènes.

Argumentaire

La plupart des études ne rapportent pas de façon précise le statut LVSI en fonction des différents types histologiques.

Pour l'ESGO en 2018, la réalisation d'une trachélectomie simple ou d'une conisation était considérée comme une option (grade B) dans les cas de stades IA1 et IA2 LVSI+ [232].

Dans la méta-analyse de Zhang et al. ce statut n'est par exemple pas rapporté de façon spécifique [457]. L'étude de Bogani et al. rapportait un statut LVSI+ pour 48 % des patientes traitées de façon conservatrice (14 patientes) avec des marges saines de plus de 2 mm. Parmi les stades IA2 traités 5 des 9 cas de stades IA2 étaient LVSI+. Aucune récidive n'a été décrite [471]. Sur les histologies stades IB1 et IA2 mélangés, on trouvait 20 carcinomes épidermoïdes, 11 adénocarcinomes et 1 carcinome adénosquameux.

Lindsay et al. décrivent dans leur étude sur le traitement conservateur des cancers de stade précoce (stades IA1 jusqu'à IB1) que le taux de LVSI+ était de 37 % alors que 2 stades IAI1 étaient LVSI + et qu'il y avait 4 stades IA2. La récidive était survenue sur 2 patientes parmi les 40 suivies, dont l'une sur une patiente de stade IA2 dont le statut LVSI n'était pas précisé, et 1 récidive sur un stade IB1. Les marges d'exérèse n'étaient pas précisées bien que 29 patientes n'avaient pas de tumeur résiduelle ou de dysplasie sur une 2e conisation. Sur l'ensemble des cas traités (2 stades IA1, 4 stades IA2, 37 stades IB1), les histologies correspondantes étaient 28 carcinomes

épidermoïdes, 11 adénocarcinomes, 4 carcinomes adénosquameux [473].

Dans l'étude de Hruda et al., la conisation était réalisée pour les stades IA1 et IA2, avec une marge décrite de 5 mm. Sur les histologies définitives, (rappel 9 IAI LVSI+, 14 IA2 dont 6LVSI+ et 68 IB1 dont 26 LVSI +), les histologies étaient du carcinome épidermoïde chez 66, de l'adénocarcinome chez 20 et du carcinome adénosquameux chez 4 patientes. Sur les 4 récidives, 1 seule était suite à un stade IA1 LVSI+ [469].

Shim et al. en 2018 ont retrouvé dans leur revue de littérature à partir de 5 études que le taux de récidive entre une conisation (34 patientes) et une trachélectomie simple (59 cas) était nul pour les stades IA1 avec emboles [474]. Les histologies présentées étaient respectivement 75 carcinomes épidermoïdes, 21 adénocarcinomes, 2 adénosquameux, 2 cellules claires et 1 indifférencié. Le taux de grossesse était d'ailleurs calculé à 73 % avec un taux de grossesse vivante de 64 % pour les 2 techniques.

Sur l'ensemble des cas présentés ici, 104 cas de stades IA1 LVSI+, et 13 cas de stades IA2 LVSI+, une seule récidive est rapportée concernant un stade IA1 et 1 concernant un stade IA2 mais dont le statut LVSI n'est pas précisé.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de stade IA1 à IA2 N– avec embole (P) la réalisation d'une trachélectomie simple (I) par rapport à une conisation en marges saines (C) semble avoir le même impact en termes de pronostic qu'il soit oncologique ou obstétrical (O). Cela est particulièrement vrai pour les stades IA1 LVSI + pour lesquels des résultats détaillés sont bien documentés, contrairement aux stades IA2 N– LVSI+ dont peu sont rapportés dans la littérature avec un traitement par conisation ou trachélectomie simple.

Par ailleurs, la réalisation d'une conisation est associée à une morbidité plus faible que celle d'une trachélectomie simple, de surcroît lorsqu'elle est élargie [458], faisant ainsi préférer un geste plus facilement réalisable.

6.3. Question 86 : *Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 sans embole (P), la réalisation d'une trachélectomie élargie (I) par rapport à une trachélectomie simple (C) permet-elle une amélioration du pronostic (O) ? (PICO 86)*

Recommandation 86

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome sans embole, il est recommandé de réaliser une trachélectomie simple plutôt qu'une trachélectomie élargie pour le traitement conservateur de la fertilité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Lors de la réalisation d'une trachélectomie simple pour le traitement d'un cancer du col IB1 de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome sans embole, il est recommandé de privilégier la voie vaginale.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Actuellement le seul traitement conservateur possible de la fertilité pour les cancers du col de stade IB1 est la trachélectomie élargie qu'elle soit réalisée par voie vaginale ou par voie abdominale, ouverte ou par voie mini-invasive (cœlioscopie ou robot-assistée). La trachélectomie simple est une alternative moins invasive.

Aucune étude comparative n'a été réalisée dans le cadre de cette investigation. Seules des études descriptives et le plus souvent rétrospectives sont disponibles.

Argumentaire

Dans la revue systématique de Zhang et al., le taux de récidive dans les stades IB1 traités par trachélectomie radicale (43 études soit 1987 patientes) était de 2,3 % [1,3,4] avec une grande hétérogénéité, et calculée à 0,7 % (0,3–1,1 %) lorsque celle-ci est prise en compte. Le taux de grossesse dans cette étude est calculé à 24 % pour les stades IB1. Dans cette même méta-analyse 148 patientes ont été traitées par conisation pour un stade IB1 (marges non communiquées) avec 3 récidives rapportées [457].

Dans une revue récente, Morice et al. ont colligé l'ensemble des données récentes de traitements conservateurs sur les stades IB1 [475]. Parmi les patientes traitées pour un stade IB1, le taux de récidive pour les patientes traitées par trachélectomie simple est de 4,2 %. Pour l'ensemble des patientes traitées pour une trachélectomie radicale (quelle que soit sa voie d'abord), le taux de récidive est à 3,9 % (81/2023). Cependant, le taux de récidive semble moins élevé avec une trachélectomie par voie abdominale avec un taux de récidive de 2,4 %. Il n'y a pas de différence significative calculée a posteriori (p = 0,797 si trachélectomie simple vs trachélectomie élargie [quelle que soit sa voie d'abord] et p = 0,133 si trachélectomie simple vs trachélectomie par laparotomie). De même, le nombre de patientes traitées par conisation ou trachélectomie simple pour des stades IB1 était de 436 dont environ 191 patientes LVSI+ et 18 récidives soit un taux de récidive de 4,1 %. Dans cette étude les patientes avec des marges positives étaient exclues.

Dans l'essai de Plante et al. reprenant 42 trachélectomies vaginales simples et 8 conisations avec des marges > 5 mm, 1 patiente avait des marges positives. Il y avait 11 stades IA1 LVSI+, 13 stades IA2 et 26 stades IB1. Seulement, 7 patientes de stades supérieurs à IA2 étaient LVSI+. Les histologies concernaient 26 carcinomes épidermoïdes, 20 adénocarcinomes, 1 adénosquameux, 2 cellules claires et 1 indifférencié. Avec un suivi médian de 76 mois, la survie sans récidive et la survie globale était de 97,9 et 97,6 %. Une seule récidive est décrite dans cette série rétrospective [476]. En termes d'événements obstétricaux, le taux de grossesses menées à terme est évalué à 75 %.

Dans l'essai de Hruda et al., 91 femmes sont incluses dont 68 stades IB1 et 26 LVSI+. Il s'agissait majoritairement d'adénocarcinomes et de carcinomes épidermoïdes. Une paramétrectomie sélective était réalisée avant la chirurgie de trachélectomie vaginale pour les stades IB1 avec des marges > 5 mm. Après un suivi médian de 149 mois, 4 récidives étaient diagnostiquées dont 3 sur des stades IB1, et 2 LVSI + [469].

Tseng et al. ont comparé le pronostic des patientes de stades IB1 traitées par trachélectomie ou conisation vs chirurgie radicale (le statut des marges ou statut LVSI n'était pas connu). Concernant les stades IB1 de moins de 2 cm, 87 ont été traités de façon conservatrice (19 conisations, 68 trachélectomies simples) vs 1390 traitements radicaux. La survie était respectivement de 96,8 % vs 96,3 % (p = 0,683) [477].

Salvo et al., lors de l'essai multicentrique rétrospectif IRTA, colligent tous les cas de cancers de stades précoces traités par voie mini-invasive vs par voie ouverte. Celui-ci comprend, 288 cas de trachélectomie par voie mini-invasive (46 stades IA2 et 242 stades IB1, dont 168 carcinomes épidermoïdes 115 adénocarcinomes et 4 carcinomes adénosquameux) et 358 cas de trachélectomie par voie ouverte (51 stades IA2, 307 stades IB1, dont 234 carcinomes épidermoïdes et 108 adénocarcinomes et 16 carcinomes adénosquameux). Le taux de récidive ne montrait pas de différence significative avec 17 cas dans le groupe chirurgie ouverte vs 18 cas dans le groupe chirurgie par voie mini-invasive. Il n'y avait pas non plus de différence sur la survie globale avec respectivement 99,2 % vs 99 % à 4,5 ans [478]. Les patientes avec un carcinome adénosquameux avait une

survie sans récidive plus faible que les autres mais une survie globale sans différence significative. Seulement 12 patientes avaient des marges positives.

La revue systématique de Nhezat et al. montre qu'en termes d'événements obstétricaux la conisation est meilleure que l'ensemble des techniques de trachélectomie radicale (vaginale ou abdominale) avec un taux de grossesse vivante de 86,4 % vs 63 % et 65 % (trachélectomie abdominale et mini-invasive). Concernant la trachélectomie radicale, la trachélectomie par voie vaginale semble donner les meilleurs résultats en termes de fertilité (67,5 %) vs (41,9 %). Le taux de grossesse vivante est lui aussi supérieur en cas de trachélectomie simple (86,4 %) vs trachélectomie élargie toute voie d'abord confondue (63,4 %) [470].

Enfin, les données récentes de l'essai prospectif randomisé SHAPE ont montré la non-infériorité de l'hystérectomie non élargie par rapport à l'hystérectomie élargie (de type II) pour les patientes ayant un cancer du col de l'utérus de stade précoce de bon pronostic (type histologique classique, moins de 2 cm avec une invasion en profondeur de moins de 10 mm ou de moins de 50 % du stroma cervical) [291]. S'il est tentant d'extrapoler ces résultats aux patientes ayant un cancer du col de caractéristiques équivalentes pour lesquelles une chirurgie de préservation de la fertilité est décidée, l'essai SHAPE n'a concerné que des patientes ayant une hystérectomie. Il est donc impossible d'appliquer ces résultats aux patientes devant avoir une trachélectomie, qui est un geste opératoire différent. Ces données viennent cependant renforcer les données actuellement disponibles.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 sans embole de type carcinome épidermoïde ou adénocarcinome (P) la réalisation d'une trachélectomie élargie (I) par rapport à une trachélectomie simple (C) semble avoir le même impact en termes de pronostic oncologique (O).

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 sans embole (P) la réalisation d'une trachélectomie élargie (I) par rapport à une trachélectomie simple (C) semble donner de moins bons résultats dans le cas de l'impact obstétrical (O).

En cas de réalisation d'une trachélectomie radicale (P), la trachélectomie par voie vaginale et par voie mini-invasive (I) donne de meilleurs résultats par rapport à une trachélectomie par laparotomie (C) sur le plan obstétrical (O) (survenue d'une grossesse).

6.4. Question 87 : *Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 avec emboles (P), la réalisation d'une trachélectomie élargie (I) par rapport à une trachélectomie simple (C) permet-elle une amélioration du pronostic (O) ? (PICO 87)*

Recommandation 87

Chez une femme ayant un cancer du col de stade IB1 avec emboles, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une trachélectomie élargie par rapport à une trachélectomie simple dans le but d'en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Comme pour les stades IA1 et IA2, le statut LVSI n'est pas toujours accessible dans les études et leur impact pronostic est débattu dans cette situation ou un traitement radical mais conservateur était le plus souvent décidé [472].

Argumentaire

Dans une revue systématique de la littérature, Bentivegna et al. ont recherché la valeur pronostique du statut LVSI dans la récidive. Sur les 473 cas identifiés de tumeurs de 2 cm et moins, le statut LSVI était connu avec 311 LVSI−. Le taux de récidive était calculé à 4 % en cas de LVSI−et 7 % en cas de LVSI + sans différence significative ($p = 0,15$) [479].

Sur l'étude rétrospective de Morice et al. qui a synthétisé les patientes traitées par conisation ou trachélectomie simple pour un stade IB1 soit 590 femmes analysées, le nombre de LVSI + est évalué à 191 bien qu'il y ait probablement des stades IA2 ou des stades IA1 du fait de l'absence de détail pour certaines séries [475]. Dans cette même série sur les 436 cas de stades IB1 analysés, 18 récidives avec notamment 6 LVI + 6LVSI− et 6 LVSI de statut inconnu. Pour les autres voies d'abord, il n'est pas possible de différencier les stades LVSI + ou non concernant la survie ou la récidive. Les patientes avec des marges non saines n'étaient pas incluses dans cette étude.

Bogani et al. décrivent aussi que 38 % de leur population de stades IB1 était LVSI + soit a priori 8 patientes. Il n'y a eu aucune récidive après traitement par conisation simple, avec des marges de plus de 2 mm sur les 21 cas de stades IB1. L'effectif reste cependant faible [471]. Sur l'ensemble de la série, la survie sans récidive et la survie globale à 5 ans étaient respectivement de 94 % et de 97 %.

Concernant l'étude de Hruda et al., sur les 68 cas de stades IB1 diagnostiqués et traités par trachélectomie simple après stadification ganglionnaire première avec des marges de 5 mm, 26 étaient LVSI + . Seulement 3 récidives étaient de stades IB1 dont 2 stades LVSI + (taux de récidive de 7,7 %). Cependant, une paramétrectomie sélective était réalisée au préalable [469]. Pour mémoire, l'effectif était représenté par 72,5 % de carcinomes épidermoïdes, 22 % d'adénocarcinomes et 4,4 % de carcinomes adénosquameux.

Pour Fagotti et al. sur 13 patientes traitées par conisation en marges saines avec 9 stades IB1 et 4 stades IA2 (avec 23 % LVSI + sur l'ensemble soit environ 2 patientes), il n'y a eu aucune récidive [461].

Pour Maneo et al., sur 36 stades IB1 traités par conisation en marges saines (marges > 3 mm), avec 24 carcinomes épidermoïdes, 12 adénocarcinomes, et parmi ces cas 5 LVSI + . Certains cas étaient des stades IA2 actuels avec une extension de 25 mm. Une récidive était retrouvée sur un stade IB1 de type carcinome épidermoïde LVSI + . Une autre récidive est retrouvée sous forme de carcinome microinvasif sur une pièce d'hystérectomie chez une patiente ayant présenté un adénocarcinome LVSI [480].

En cas de réalisation d'une trachélectomie élargie, se pose la question de la voie d'abord.

Dans l'étude rétrospective multicentrique IRTA, la voie d'abord mini-invasive (cœlioscopie et robot) ne montre pas de différence en termes de survie sans récidive en comparaison à la laparotomie (respectivement 91,5 % vs 94,3 %, $p = 0,37$) [478]. De même, dans la revue systématique de Nhezat et al. en 2021, le taux de grossesse par voie vaginale est estimé à 67,5 % vs 41,9 % par laparotomie avec une différence statistiquement significative ($p = 0,005$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les autres voies d'abord (vaginale vs voie mini-invasive) sur les évènements obstétricaux [470].

Synthèse : les données sont hétérogènes et pauvres concernant les patientes de stades IB1 LVSI + traitées par trachélectomie simple ou conisation (3 récidives sur 40 cas environ de IB1 LVSI + soit 7,5 % sans prendre en compte la synthèse de Morice et 6/191 selon Morice et al soit 3,1 %). Cependant, il ne semble pas y avoir de différence en termes de récidive entre une trachélectomie simple et une trachélectomie élargie.

En cas de réalisation d'une trachélectomie, la trachélectomie par voie vaginale et par voie mini-invasive donnent de meilleurs résultats par rapport à une trachélectomie par laparotomie sur le plan obstétrical, sans différence sur les taux de récidive.

6.5. Question 88 : Chez une femme ayant un cancer du col pour laquelle une trachélectomie est indiquée (P), la réalisation d'un cerclage systématique (I) par rapport à l'absence de cerclage (C) permet-elle d'améliorer le pronostic obstétrical en cas de grossesse ultérieure ? (PICO 88)

Recommandation 88

Chez une femme ayant un cancer du col pour laquelle une trachélectomie est indiquée, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'un cerclage systématique pour améliorer le pronostic obstétrical en cas de grossesse ultérieure.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Si la trachélectomie permet de traiter un cancer du col de stade précoce de type histologique habituel tout en préservant la fertilité, elle expose néanmoins à des complications obstétricales incluant en particulier le risque de fausse-couche tardive et d'accouchement prématuré. Pour ces patientes, il est légitime de s'interroger sur l'intérêt de la réalisation d'un cerclage prophylactique systématique réalisé au moment de la trachélectomie afin d'en limiter la morbidité obstétricale.

Argumentaire

Une revue de la littérature sur les issues de grossesse chez des femmes opérées de chirurgie pour cancer du col avec préservation de la fertilité rapporte que plus de 95 % des chirurgies sont réalisées avec cerclage systématique [481]. Il s'agit d'une population à très haut risque de morbidité périnatale puisque parmi 2777 femmes opérées par de telles procédures, seulement 55 % ont pu obtenir une grossesse et parmi les femmes ayant obtenu une grossesse les taux de naissance vivante et celui de naissance prématurée sont de 70 % et 38 %, respectivement. En l'absence d'essai randomisé comparant ces deux stratégies, il n'est pas possible d'émettre de recommandations.

Synthèse : les données actuelles de la littérature ne permettent pas de connaître l'impact de la réalisation d'un cerclage systématique lors de la réalisation d'une trachélectomie pour prévenir le risque de complications obstétricales.

Cancer du col et grossesse

Rappels

- Les métrorragies ne doivent pas être banalisées en cours de grossesse. Ce symptôme doit conduire à un examen du col sous spéculum à n'importe quel terme.
- En dehors de contextes spécifiques, la réalisation de prélèvement cervico-utérin de dépistage, d'une colposcopie avec colorants et des biopsies du col de l'utérus sont réalisables à tous termes.

Accord professionnel

Soixante-dix pour cent des lésions cancéreuses du col pendant la grossesse sont de stade I [482]. L'enjeu est de ne pas sous-traiter les femmes en raison de leur grossesse. Le bilan doit comprendre un examen clinique qui doit être réalisé de façon identique que chez les femmes non enceintes. Il doit comprendre un toucher vaginal et un toucher rectal et peut être réalisé sous anesthésie générale si nécessaire. Les examens complémentaires doivent comprendre au minimum une IRM lombo-pelvienne [483,484]. Un PET-scanner au 18FDG peut être réalisé si indiqué [485,486].

La prise en charge sera décidée en réunion pluridisciplinaire en centre expert (RCP). Elle impliquera chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, obstétriciens et pédiatres ainsi qu'un réseau des cancers associés à la grossesse.

La prise en charge dépendra de facteurs liés à la lésion,

- le type histologique ;
- la taille de la lésion ;
- l'extension aux ganglions de facteurs liés à la grossesse ;
- l'âge gestationnel et enfin de facteurs liés à la femme ;
- son souhait de poursuivre la grossesse ;
- son éventuel projet de grossesse ultérieur.

En cours de grossesse, la prise en charge pourra être chirurgicale, locale et ganglionnaire [233,487]. Si l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante est décidée, elle est possible au 2e et 3e trimestre [488]. La radiothérapie et la curiethérapie sont contre-indiquées pendant la grossesse.

Le terme et la voie d'accouchement devront également être décidés en cours de RCP.

6.6. Question 89 : Chez une femme ayant un cancer du col dont les caractéristiques initiales ne permettent pas d'indiquer un traitement conservateur de la fertilité (P), la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante (I) par rapport à l'absence de celle-ci (C) permet-elle de préserver la fertilité sans modifier le pronostic (O) ? (PICO 89)

Recommandation 89

Chez une femme ayant un cancer du col dont les caractéristiques initiales ne permettent pas d'indiquer un traitement conservateur de la fertilité, il est recommandé de ne pas proposer de chimiothérapie néoadjuvante dans le but de permettre une préservation de la fertilité.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Les différentes options thérapeutiques du cancer du col de l'utérus regroupent des traitements qui, s'ils sont efficaces, impliquent le sacrifice de la fertilité, voire de la fonction ovarienne (hystérectomie totale extrafasciale, colpohystérectomie totale élargie, radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie). Avec près de 40 % des femmes âgées de moins de 45 ans au moment du diagnostic, la question de la possibilité d'un traitement efficace permettant de préserver la fertilité est essentielle. Un traitement chirurgical exclusif permettant de préserver la fertilité peut classiquement être envisagé pour les cancers du col de stade précoce, dans certaines situations bien définies : type histologique classique, taille tumorale maximale de moins de 2 cm et absence d'atteinte ganglionnaire [470,479,489]. La présence d'emboles est aussi un élément décisionnel même si leur signification réelle et leur impact pronostique reste largement débattu, en partie du fait d'une absence de définition précise [479]. Les options chirurgicales sont : une conisation en marges saines (pour les cancers de stade IA1 et IA2), une trachélectomie simple ou une trachélectomie élargie pour les stades plus avancés. La trachélectomie peut être réalisée par voie vaginale, par cœlioscopie simple ou robot-assistée ou encore par laparotomie.

La question de la sécurité d'une chirurgie de préservation de la fertilité se pose pour les patientes présentant un cancer du col utérin de forme histologique classique (épidermoïde ou glandulaire) de plus de 2 cm et sans atteinte ganglionnaire. La littérature identifie deux options pour préserver la fertilité dans cette population : soit la réalisation exclusive d'une trachélectomie élargie par voie abdominale, soit la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un geste conservateur utérin : essentiellement une trachélectomie radicale par voie vaginale (VRT) ou par voie abdominale (ART). Le seuil de 5 cm serait la limite à partir de laquelle ces deux options ne

sont pas envisageables du fait d'un risque significativement plus élevé de récidive [490].

Argumentaire

Les données de la littérature sur la sécurité oncologique de la chimiothérapie néoadjuvante dans le but de diminuer la taille tumorale et de permettre une chirurgie de préservation de la fertilité pour les femmes jeunes ayant un cancer du col de l'utérus de forme histologique classique de plus de 2 cm sans atteinte ganglionnaire sont malheureusement extrêmement limitées. Il n'existe aucun essai prospectif randomisé ayant comparé la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de préservation de la fertilité avec une approche chirurgicale exclusive. Les seules données publiées sont des cas cliniques ou des études de cohorte prospectives ou rétrospectives de petite taille, regroupant des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de préservation de la fertilité. À titre d'exemple, l'étude de cohorte ayant rapporté le plus grand nombre de patientes traitées de cette manière ne regroupe que 31 patientes [491]. Un essai de cohorte prospectif est actuellement en cours (essai CONTESSA) avec une inclusion prévue de 90 patientes de moins de 40 ans ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du col IB1 avec une réponse post-chimiothérapie néoadjuvante complète ou partielle (tumeur < 2 cm en post-chimiothérapie néoadjuvante) permettant une chirurgie de préservation de la fertilité avec un suivi post-thérapeutique de 3 ans [492]. Les premiers résultats ne seront pas disponibles avant 2025. Nous ne disposons actuellement que de deux revues de la littérature réalisées à partir de ces mêmes études de cohorte ayant comparé le devenir oncologique et obstétrical des patientes ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de préservation de la fertilité avec celles ayant eu une approche chirurgicale exclusive [493,494]. D'après ces deux publications, il semble que la chimiothérapie première suivie par une chirurgie de préservation de la fertilité ait des résultats oncologiques comparables à ceux de la trachélectomie élargie abdominale, avec de meilleurs résultats obstétricaux [493,494]. Dans la première revue de la littérature publiée par Pareja et al., les auteurs concluaient à un taux de récidive après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie de préservation de la fertilité de 7,6 % contre 6 % pour la trachélectomie élargie abdominale et 17 % après une trachélectomie élargie vaginale. Les taux de décès étaient de 1,7 %, 1 % et 4 %, respectivement. Enfin les taux de grossesse étaient de 30,7 %, 16,2 % et 24 %. Dans la seconde revue de la littérature, Van Kol et al. rapportaient un taux de récidive de 10 % après chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie de préservation de la fertilité contre 6,9 % après trachélectomie élargie abdominale [494]. Les taux de décès étaient de 2,9 % et 3,4 %, respectivement. Les taux de grossesse étaient de 70 % et 21 % pour un taux de naissance vivante de 63 % et 42 %, respectivement.

Il semble que le principal facteur prédictif du succès de la chimiothérapie néoadjuvante avant chirurgie soit la qualité de la réponse en termes de diminution précoce de la taille tumorale [495]. De manière globale, les données actuelles de la littérature rapportent un taux de réponse tumorale complète après chimiothérapie néoadjuvante variant de 30,8 % à 68,4 % [496–502]. Un échec de la préservation de la fertilité dû à une mauvaise réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est rapporté dans 8 % à 26 % des cas [491,496,498–500,503]. En termes de sécurité oncologique, les taux de récidive publiés varient de 0 % à 22,2 % [491,493,494,496,497,499–505]. Les taux de décès varient de 0 % à 10,5 % [491,493,494,497,503,505].

Cependant, plusieurs études de cohorte récentes comparant les résultats oncologiques des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie de préservation de la fertilité avec les résultats publiés des approches classiques ne préservant par la fertilité montrent que la réalisation d'une approche par chimiothérapie première suivie d'une chirurgie de préservation de la fertilité entraîne une perte de chance en termes de survie [491,496,503]. À titre d'exemple, Zusterzeel et al. rapportent un taux de récidive à 49,7 mois de 22 % (4/18) [496]. Tesfai et al. rapportent un taux de récidive de 15,7 % (3/19) et de décès de 10,5 % (2/19) [503]. Bien que modérée, cette perte de chance semble réelle. Elle nécessite que les patientes soient parfaitement informées des risques et bénéfices qu'elles encourent lorsqu'elles sont demandeuses d'une préservation de la fertilité avec une tumeur de plus de 2 cm de grand axe. De plus ces traitements doivent être réalisés dans des centres de référence avec un enregistrement prospectif des cas.

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du col dont les caractéristiques initiales ne permettent pas d'indiquer une trachélectomie (type histologique classique, taille de moins de 2 cm et absence d'atteinte ganglionnaire), la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante permet de proposer secondairement une chirurgie de préservation de la fertilité dans plus de 70 % des cas avec des résultats obstétricaux satisfaisants. Mais les niveaux de preuve sont extrêmement faibles et une telle approche semble être associée à une possible dégradation des chances de survie.

6.7. Question 90 : *Chez les femmes jeunes ayant un cancer du col de l'utérus devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie concomitante (P), la transposition ovarienne laparoscopique (LOT) (I) par rapport à l'absence de celle-ci (C) permet-elle de préserver la fonction hormonale (O) ? (PICO 90)*

Recommandation 90

Chez les femmes jeunes ayant un cancer du col de l'utérus devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est recommandé de ne pas réaliser une transposition ovarienne laparoscopique (LOT) chez les femmes ayant un adénocarcinome et/ou une atteinte ganglionnaire lombo-aortique (IIIC2) du fait du risque de métastase ovarienne et/ou de récidive locorégionale.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Chez les femmes jeunes ayant un cancer du col de l'utérus devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie concomitante, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la place d'une transposition ovarienne laparoscopique (LOT) chez les femmes ayant un carcinome épidermoïde sans atteinte ganglionnaire lombo-aortique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La plupart des patientes présentant un cancer du col de l'utérus de stade précoce ne sont pas ménopausées (60,3 %), parmi elles, plus de la moitié (57,4 %) ont moins de 40 ans [506].

L'ovaire humain contient un nombre fini de follicules ovariens, qui sont vulnérables aux dommages à l'ADN causés par la radiothérapie (RT). Le degré et la persistance des lésions ovariennes et la suppression de leur fonction sont liés à l'âge de la patiente et à la dose de rayonnement délivrée aux ovaires. Une fois les ovaires exposés aux rayonnements ionisants, si la dose de rayonnement dépasse la dose létale, la plupart des follicules primordiaux sont détruits. Il existe une perte des cellules stromales corticales, et avec le temps, l'ovaire devient fibreux et atrophique [507–510].

La dose seuil pour l'insuffisance ovarienne radio-induite est d'environ 8 à 20 Gy. Une dose > 8 Gy provoque des lésions ovariennes permanentes chez presque toutes les patientes de plus de 40 ans. Une dose > 20 Gy provoque une stérilité permanente chez les patientes de tout âge, avec disparition complète ou quasi complète des follicules primordiaux. Dans les cancers du col de l'utérus, les traitements

consistent en une radiothérapie externe à haute dose classiquement associée à une chimiothérapie concomitante et suivie d'une curiethérapie. La dose de radiothérapie pour le cancer du col de l'utérus varie de 45 Gy à 90 Gy selon les protocoles, dépassant largement la dose létale pour l'ovaire, et entraîne donc des lésions irréversibles et une perte des fonctions ovariennes chez toutes les patientes quel que soit leur âge en l'absence de prévention. La transposition des ovaires est une méthode pour minimiser l'exposition du follicule ovarien aux radiations [508].

Si les ovaires sont transposés latéralement, à environ 3 cm au-dessus du pelvis, ils ne reçoivent que 1 à 10 % de la dose totale de radiothérapie. Si la dose totale de radiothérapie est de 45 Gy, alors la dose reçue par les ovaires transposés n'est que de 0,45 à 4,5 Gy, alors que les ovaires laissés en place pourraient recevoir 50 à 70 % de la dose totale, soit 20 à 32 Gy [511–514].

Par conséquent, les ovaires doivent être transposés aussi latéralement et aussi crânialement que possible à partir du bord supérieur du pelvis. Cependant, il faut veiller à éviter la torsion et l'extension des vaisseaux ovariens, ce qui peut réduire l'apport sanguin aux ovaires [515,516].

Argumentaire

Pour répondre à la question de savoir si la transposition ovarienne permettait une préservation de la fonction ovarienne par rapport à l'absence de celle-ci chez les femmes devant recevoir une radio-chimiothérapie concomitante, nous avons systématiquement recherché les études rapportant des séries de patientes ayant bénéficié d'une transposition ovarienne uni et/ou bilatérale, par voie laparoscopique classique ou robot-assistée.

Nous avons identifié 9 études rassemblant 416 patientes ayant bénéficié d'une transposition ovarienne (TO) sans comparaison à un groupe contrôle sans transposition :

- parmi elles, 220 ont reçu de la radiothérapie. Selon les séries le taux de préservation de la fonction ovarienne après radiothérapie, basée sur les symptômes et/ou le taux de FSH, variait entre 17 % et 85 %. En reprenant l'ensembles des données 128 patientes sur 220 ne présentaient pas de ménopause clinique ou biologique à 12 mois, soit un taux de préservation ovarienne global de 58,18 % après radiothérapie ;
- parmi les 196 patientes qui avaient bénéficié d'une LOT mais qui n'ont pas reçu de radiothérapie pelvienne, la fonction ovarienne variait entre 85,7 et 100 % avec un taux global de survie ovarienne de 93,8 % (n = 12/196). Trois études rapportaient des différences significatives entre le taux de survie ovarienne en fonction de l'utilisation de la radiothérapie.

Ces données nous montrent que la transposition ovarienne comporte un faible risque d'insuffisance ovarienne en l'absence de radiothérapie et qu'elle ne menace pas directement la fonction ovarienne.

Nous avons identifié 3 études récentes comparant la réalisation d'une transposition ovarienne à l'absence de transposition ovarienne chez des patientes présentant un cancer du col traité par radiothérapie après hystérectomie.

- Jung et al. ont rapporté en 2021 une étude de 66 patientes divisées en 4 groupes selon qu'elles aient eu une LOT et de la radiothérapie (n = 16), RT sans LOT (n = 7), LOT sans radiothérapie (n = 13) ou ni LOT ni RT (n = 30) [517]. Dans cette étude, les patientes avec LOT + RT présentaient des ovaires fonctionnels à 2 ans dans 64 % des cas contre 0 % dans le groupe RT sans OT (HR 3,4, IC95 1023–11 654 ; p = 0,002) ;
- Xu et al. ont rapporté en 2021 une série de 51 patientes dont 32 ayant eu une LOT avant RT et 19 une RT sans LOT [518]. Là encore, 68,8 % des patientes avec OT avaient des ovaires fonctionnels à 1 an contre 0 % dans le groupe sans OT (p < 0,05) ;
- Hoekman et al. en 2018 avaient également montré dans une étude équivalente chez 56 patientes un taux de fonction ovarienne de 60,3 % après RTE +LOT contre 0 % (p < 0,001) [519].

Dans une étude rétrospective sur 150 patientes jeunes traitées pour un cancer du col par hystérectomie élargie et radiothérapie postopératoire, Lv et al. ont étudié les facteurs associés à la fonction ovarienne postopératoire [520]. Dans 15 % des cas, seulement les ovaires transposés étaient situés au-dessus de la limite supérieure de l'irradiation. Un seuil de 1,12 cm au-dessus de la ligne des crêtes iliaques était associé significativement à l'absence d'irradiation ovarienne. Dans l'ensemble, 72 % des patientes avaient cependant une fonction ovarienne conservée à 1 an de la fin de l'irradiation [520]. Dans une étude rétrospective sur 53 patientes traitées par radiothérapie pelvienne pour un cancer du col avec ou sans hystérectomie, Hwang et al. ont également recherché les facteurs associés à la fonction ovarienne post-traitement [521]. La distance de plus de 1,5 cm entre au moins un ovaire et la ligne des crêtes iliaques était le seul facteur significativement associé à la conservation d'une fonction ovarienne (p = 0,01, *odds ratio* [OR] 9,91, IC 95 % 1,75–56,3). L'âge supérieur à 40 ans était également un critère associé à l'arrêt complet de la fonction ovarienne (« ovarian failure ») post-traitement (OR 9,92, p = 0,01, IC 95 % 1,74–56,30).

L'ensemble de ces données montre que l'absence de transposition ovarienne est associée à une ménopause clinique et biologique dans 100 % des cas à 1 an tandis que la transposition ovarienne permet :

- une préservation de la fonction ovarienne pour environ 2/3 des patientes ;
- en particulier pour les patientes de moins de 40 ans, lorsque les 2 ovaires sont transposés ;
- et si les ovaires sont transposés à plus de 1,5 cm au-dessus de l'entrée du pelvis.

Bien que ces données soient principalement issues de séries de patientes traitées par radiothérapie après hystérectomie, on peut raisonnablement extrapoler ces données aux radio-chimiothérapies exclusives en ce qui concerne la fonction ovarienne, en particulier si les champs de radiothérapie sont limités au pelvis en l'absence d'adénopathie lombo-aortique positive.

Toutefois les séries de radiothérapie postopératoire incluent des patientes de stades moins avancés que les patientes habituellement traitées par radio-chimiothérapie exclusive, ce qui pose la question de la balance bénéfice-risque de la préservation ovarienne dans ce groupe de patientes où le risque de métastase ovarienne est probablement plus important.

L'analyse de la littérature montre un taux de métastase ovarienne au diagnostic chez les patientes opérées variant de 0,4 % à 8 % principalement influencé par le stade considéré comme relevant de la chirurgie dans ces études selon les pays et les recommandations de l'époque [297–299,522–526]. Ce taux est significativement plus important pour les adénocarcinomes (ADK) avec un taux de métastase global de 3,4 %.

Ainsi, dans une étude rétrospective récente japonaise sur 5697 patientes prises en charge chirurgicalement pour un stade FIGO 2009 compris entre IA et IIB, Matsuo et al. rapportent un taux global de métastase ovarienne lors de la chirurgie de 1,2 % (n = 70) [526]. Dans cette série, 4 facteurs de risque indépendants sont significativement associés à la présence d'une métastase ovarienne : l'histologie de type adénocarcinome (OR 4,7 ; p < 0,001) ; l'extension au corps utérin (OR = 6,2 ; p < 0,001) ; l'existence d'adénopathies pelviennes (OR = 3,19 p < 0,001) et l'existence d'adénopathie lombo-aortiques (OR = 4,75 p = 0,002). De façon intéressante l'extension au paramètre n'est pas considérée comme un facteur de risque indépendant. Lorsqu'on s'intéresse à la population de moins de 50 ans de cette étude, on observe que le cumul des facteurs de risque

suivants et de l'atteinte des paramètres est associé à une augmentation importante du risque de métastase ovarienne au diagnostic. Ainsi, l'association ADK et atteinte du paramètre ou ADK et atteinte du corps utérin est déjà associée à un risque de métastase ovarienne de 4 % et 5,26 % au diagnostic respectivement qui augmente jusqu'à 17 % en cas d'adénopathie pelvienne associée. Dans le cas des patientes ayant un carcinome épidermoïde du col utérin, la présence d'une atteinte paramétriale isolée ou d'une atteinte corporéale isolée ou d'une adénopathie pelvienne isolée est associée à des risques de 0,17 % ou 0 % ou 0,89 % de métastase ovarienne respectivement. En revanche, l'association d'une atteinte du corps utérin et d'une adénopathie pelvienne est associée à 5,41 % de métastases ovariennes, qui atteint également 17 % en cas d'atteinte lombo-aortique.

Il existe beaucoup moins de données fiables sur le risque de récidive ovarienne après conservation ovarienne, d'autant plus qu'il est parfois difficile de distinguer les récidives ovariennes des adénopathies iliaques et/ou lombo-aortiques selon la position des ovaires. Dans l'étude de Bizzari et al., qui compare conservation ovarienne et ovariectomie dans des cancers de stades localisés, seules 2 patientes (1,3 %) présentent une récidive après conservation ovarienne [305]. Dans une série de Morice et al. sur 103 patientes traitées chirurgicalement avec LOT, il est rapporté 2 cas de récidive ovarienne chez des patientes de stade IB avec invasion du corps utérin et LVSI [527]. Ainsi, les auteurs concluent que la LOT ne doit être proposée qu'en cas de tumeur de moins de 3 cm et sans LVSI. Sur une série de 1965 patientes opérées pour un cancer du col de stade IA2 à IIA dont 270 ont eu une préservation ovarienne, Landoni et al. rapportent un taux de 0,9 % de récidive ovarienne, significativement associé au stade FIGO, à l'âge, à l'histologie, à l'atteinte des paramètres, au statut ganglionnaire et au statut LVSI [528]. En revanche, il n'a pas été retrouvé de données concernant le risque de récidive ovarienne après conservation ovarienne chez des patientes de stades localement avancés.

Ainsi, bien que les données soient encore très limitées les données ci-dessus suggèrent de ne pas proposer une transposition ovarienne chez une patiente présentant un adénocarcinome du col et un stade avancé. Il semble également que le risque de récidive après LOT soit plus important en cas de présence de plus d'un facteur de risque parmi : une atteinte du corps utérin, une adénopathie pelvienne et une atteinte paramétriale. Par opposition, il semble qu'il soit possible de considérer la conservation ovarienne avec LOT avant RCC chez une patiente qui présenterait un SCC associé à une atteinte paramétriale isolée, une atteinte corporéale isolée et/ou une atteinte ganglionnaire pelvienne isolée (sans atteinte du paramètre ou du corps utérin).

Synthèse : chez les femmes jeunes (de moins de 40 ans) ayant un cancer du col de l'utérus devant bénéficier d'une radio-chimiothérapie concomitante (P) la transposition ovarienne laparoscopique (LOT) permet de préserver la fonction hormonale dans 2/3 des cas contre 0 % en l'absence de celle-ci.

Cette préservation de la fonction ovarienne significative implique un risque de métastase ovarienne et/ou de récidive locorégionale qui ne doit pas être ignoré. Le risque de métastase ovarienne est significativement plus important en cas d'adénocarcinome du col et/ou en cas de présence d'adénopathie lombo-aortique au diagnostic. La présence d'adénopathie lombo-aortique implique une irradiation haute qui compromet l'efficacité de la LOT.

Il existe peut-être une population de patientes relevant d'une radio-chimiothérapie concomitante pour laquelle le risque de métastase ovarienne au diagnostic serait « acceptable » (< 1 %) et qui pourrait donc bénéficier d'une LOT pour conserver une fonction ovarienne (type épidermoïde et atteinte paramétriale isolée ?). Cet intérêt doit être mis en balance avec l'existence d'hormonothérapies substitutives efficaces qui permettent de contourner le risque de métastase et de récidive, tandis que la conservation ovarienne n'implique pas de préservation de la fertilité.

Du fait de l'insuffisance des données de la littérature sur le risque de métastase ovarienne et/ou de récidive locorégionale après LOT dans les cancers du col localement avancés, il est difficile de statuer sur la préservation ovarienne avant radio-chimiothérapie concomitante chez ces patientes dans le but de préserver la fonction ovarienne.

Ce chapitre peut cependant permettre d'orienter la discussion sur les bénéfices et les risques avec une patiente qui en ferait la demande, notamment en cas de contre-indication ou de refus du traitement hormonal substitutif.

6.8. Question 91 : *Chez une femme ayant un cancer du col ayant bénéficié d'une trachélectomie (P), la réalisation d'une hystérectomie complémentaire après finalisation du projet obstétrical (I) par rapport à l'absence d'hystérectomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 91)*

Recommandation 91

Chez une femme ayant bénéficié d'une trachélectomie pour un cancer du col utérin, il est recommandé de ne pas réaliser une hystérectomie complémentaire systématique après finalisation du projet obstétrical.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

La trachélectomie se conçoit habituellement comme une alternative à l'hystérectomie qu'elle soit « simple » ou « élargie », afin de permettre à une femme de conserver sa fertilité et d'obtenir une ou plusieurs grossesses. Ainsi, le clinicien peut légitimement se poser la question, une fois le projet de grossesse accompli, de réaliser une chirurgie de clôture visant à « compléter le traitement », de limiter le risque de récidive locale et de préserver la survie à long terme.

Argumentaire

Il n'a pas été retrouvé de séries comparant la réalisation d'une hystérectomie complémentaire après finalisation du projet obstétrical contre l'absence d'hystérectomie chez des patientes ayant bénéficié d'une trachélectomie pour cancer du col. Toutefois, il existe des données robustes permettant d'affirmer l'absence de surrisque en termes de récidive, de survie sans progression et de survie globale après trachélectomie élargie par rapport à une hystérectomie élargie.

En effet, la série de Covens et al. rapportait une survie sans récidive à 5 ans de 94,1 % en cas d'hystérectomie élargie contre 93,8 % en cas de trachélectomie élargie (1,00 [0,91 ; 1,09]) [529]. De même, Renaud et al. en 2004 rapportaient un taux de récidive similaire entre hystérectomie élargie et trachélectomie, avec des récidives au niveau de l'ovaire et de la paroi pelvienne uniquement et non sur le corps utérin (OR 0,98 [0,88 ; 1,08]) [530]. Marchiole et al. en 2007, rapportaient des résultats similaires avec un taux de survie sans récidive à 5 ans de 94,1 % dans le groupe trachélectomie contre 93,5 % dans le groupe hystérectomie (OR 1,00 [0,91 ; 1,09]) [531]. Dans la série de Beiner et al. en 2008, la survie sans récidive à 5 ans était de 94,4 % en cas de trachélectomie contre 98,9 % en cas d'hystérectomie (OR 0,96 [0,9 ; 1]) [532]. Aucune de ces études ne retrouvait de différence sur la survie globale à 5 ans.

Dans leur méta-analyse de 2011 reprenant les études ci-dessus, Han et al. retrouvaient un taux de survie sans récidive à 5 ans de 94,2 % pour les trachélectomies élargies contre 94,7 % pour les hystérectomies radicales, différence qui n'était pas significative (OR 0,99 IC 95 % [0,96–1,02]) [533]. La survie globale à 5 ans était également très bonne et équivalente à 5 ans dans les 2 groupes (95 % contre 97 %, OR 0,97) [533].

Dans une série rétrospective rassemblant 320 trachélectomies élargies, Mangler et al. ne rapportaient que 10 récidives [534]. Parmi elles, seules 5 étaient pelviennes en incluant les récidives ganglionnaires. La médiane de récidive était de 26 mois avec une tendance à la

diminution en fonction du temps. Dans une série récente sur 149 trachélectomies élargies robot-assistées, Ekdhal et al. ne rapportent eux aussi que 9 récidives dont seulement une du fond vaginal et seulement deux décès [535]. De façon un peu différente, Breban-Kehl et al. rapportaient en 2022 une série de 54 patientes traitées par trachélectomie élargie sur 30 ans, avec un taux de récidive de 7,4 % et un décès (2 %) [536]. La patiente décédée a présenté une récidive péritonéale précoce à un an, après une radio-chimiothérapie postopératoire réalisée en raison d'un stade IIB sur la pièce opératoire. De façon intéressante, 2 des 3 récidives restantes siégeaient sur la face antérieure de l'utérus et la dernière sur le trigone vésical. Toutes ont pu être traitées efficacement par radio-chimiothérapie et curiethérapie. Ce qui là encore ne plaide pas forcément pour une hystérectomie « préventive » au décours du projet obstétrical. Cette étude rapportait également 21 cas de traitement conservateur sans trachélectomies élargies (conisation(s) et trachélectomies simple), donc aucune n'a jamais récidivé.

Ces données ne justifient donc pas « a priori » le risque chirurgical représenté par une nouvelle intervention en l'absence de récidive oncologique ou de l'existences de symptômes gênants (dysménorrhées, douleurs pelviennes, dyspareunies, métrorragies, inflammation…). L'interprétation de la littérature sur les récidives suggère que les adénocarcinomes ont un taux de récidive un peu plus important et que les récidives sont généralement précoces. Ainsi, dans le cas où le projet obstétrical est obtenu rapidement, dans les 2 ans suivant la chirurgie et ou l'histologie d'un adénocarcinome, le chirurgien pourrait être tenté de proposer une chirurgie de clôture. Toutefois, l'analyse comparée des trachélectomies élargies et des hystérectomies élargies montre que les récidives ne sont pas significativement plus fréquentes dans les trachélectomies élargies avec une survie équivalente dans les 2 groupes. Dans les quelques cas rapportés de récidive localisée, la prise en charge oncologique semble permettre de contrôler la maladie.

Ainsi, il n'existe pas de donnée permettant de recommander une hystérectomie complémentaire systématique après finalisation du projet obstétrical de la patiente.

Synthèse : chez une femme ayant bénéficié d'une trachélectomie pour un cancer du col de stade localisé de moins de 2 cm, il n'existe aucune donnée sur la comparaison entre la réalisation d'une hystérectomie complémentaire après finalisation du projet obstétrical et l'absence de réalisation de celle-ci. En revanche, il existe plusieurs séries rétrospectives rapportant un très bon pronostic après trachélectomie élargie en termes de survie globale comprise entre 95 et 99 %. Le taux de survie sans récidive est également très bon entre 93 et 97 % à 5 ans. Plusieurs études comparatives non contrôlées et une méta-analyse rapportent également l'absence de différence significative sur le pronostic entre trachélectomie élargie et hystérectomie élargie aussi bien en survie globale qu'en survie sans récidive, tandis qu'aucune de ces études ne propose de réintervention dans le groupe trachélectomies. Lorsqu'elles surviennent, les récidives sont plus souvent précoces et elles sont très rares après 2 ans.

Compte tenu d'une morbidité bien documentée de l'hystérectomie en général, qui ne peut être qu'aggravée par les antécédents de trachélectomie élargie du fait des importantes dissections pelviennes qu'elle implique notamment autour des uretères, cette intervention ne peut pas être proposée sans un réel bénéfice oncologique qui n'est à ce jour pas évident. Ainsi, la réalisation d'une hystérectomie complémentaire systématique après finalisation du projet obstétrical n'est pas recommandée.

7. Champ 4 : estimation de la réponse thérapeutique

7.1. Question 92 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie (P), l'IRM lombo-pelvienne systématique (I) comparée à l'examen clinique seul (C) permet-elle de mieux évaluer la réponse thérapeutique ? (O) (PICO 92)*

Recommandation 92

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne systématique avec des séquences de diffusion et de perfusion pour évaluer la réponse thérapeutique.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

L'évaluation de la réponse thérapeutique après radio-chimiothérapie concomitante est un enjeu majeur pour la prise en charge des patientes. Cette réponse doit concerner non seulement le site de la tumeur primitive mais également à distance au niveau ganglionnaire.

Argumentaire

Il n'existe qu'une seule étude dans la littérature comparant la valeur de l'IRM pelvienne à l'examen clinique seul, permettant d'établir des recommandations.

Une étude prospective multicentrique portant sur 107 patientes avec cancer du col avancé [61] a comparé la sensibilité et la spécificité de l'IRM lombo-pelvienne à celle de l'examen clinique pour détecter la tumeur résiduelle. Le protocole d'IRM comprenait des séquences de diffusion et dynamique injectées qui doivent être le standard dans le suivi des cancers du col en raison de leur meilleure sensibilité et de leur meilleure spécificité par rapport aux séquences morphologiques conventionnelles (T2 et T1 ou T1 après injection de gadolinium) (Argumentaire Q3). L'IRM pelvienne était réalisée 8 semaines après la fin de la radiothérapie et l'examen clinique 3 mois après la fin de la radiothérapie. Le *gold standard* était soit l'histologie en cas d'examen clinique positif soit le suivi à 1 an sans récidive en l'absence d'anomalie à l'examen clinique. Dans cette étude, l'IRM pelvienne avec séquences fonctionnelles présentait une sensibilité significativement supérieure à celle de l'examen clinique avec 83 % versus 25 % ($p < 0{,}001$) pour une spécificité comparable.

Synthèse : l'IRM lombo-pelvienne avec réalisation de séquences fonctionnelles de diffusion et dynamique après injection de gadolinium est supérieure à l'examen clinique pour évaluer la maladie résiduelle.

7.2. Question 93 : *Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie (P), la réalisation d'une IRM pelvienne (I) comparée à une TEP (C) est-elle plus performante pour évaluer le reliquat tumoral cervical (O) ? (PICO 93)*

Recommandation 93

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il est recommandé de réaliser au minimum une IRM lombo-pelvienne afin d'évaluer la réponse thérapeutique. Celle-ci pourra éventuellement être complétée d'une TEP-TDM.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

L'évaluation de la réponse thérapeutique après radio-chimiothérapie concomitante est un enjeu majeur pour la prise en charge des

patientes. Cette réponse doit concerner non seulement le site de la tumeur primitive mais également la distance au niveau ganglionnaire d'où l'importance de comparer l'IRM pelvienne non seulement à l'examen clinique (Argumentaire Q8) mais également à la PET-TDM.

Argumentaire

Il n'existe qu'une seule étude dans la littérature comparant la valeur de l'IRM pelvienne à celle de la TEP-TDM, concernant l'évaluation du reliquat tumoral permettant d'établir des recommandations.

Une étude prospective unicentrique a comparé l'IRM et la PET-TDM chez 52 patientes porteuses de 47 cancers épidermoïdes et 5 adénocarcinomes dont l'âge moyen était de 54 ans (Lee et al. [537]). L'IRM et la PET-CT étaient réalisés avant, pendant et à un mois après la fin de la radio-chimiothérapie. Les critères d'évaluation étaient le volume tumoral, le type de réponse durant et après le traitement (complète, partielle ou stable). Le Volume tumoral initial était supérieur en TEP-CT par rapport à l'IRM ($p < 0,01$). Il existait une diminution du volume tumoral significativement plus importante pour la PET-CT comparativement à l'IRM ($p = 0,024$). Il n'y avait pas de différence significative de volume de réduction tumorale entre la PET-CT et l'IRM ($p = 0,289$).

Concernant la réponse pendant le traitement, le taux de réponse complète, partielle ou l'absence de réponse étaient respectivement en PET-CT/IRM de 34,6 %/7,7 % de 50 %/63,5 % et de 15,4 %/28,8 %. Ainsi, la réponse était significativement évaluée de façon plus précoce en PET-CT par rapport à l'IRM. Concernant la réponse à un mois de la fin du traitement, aucune différence significative n'était retrouvée entre la PET-CT et l'IRM pelvienne en termes de taux de réponse complète, partielle ou d'absence de réponse. Les limites de cette étude étaient l'absence de preuve histologique, l'absence d'évaluation du taux de récidive à distance ou de la survie, la petitesse de la population et le délai court après traitement (1 mois).

Synthèse : l'IRM pelvienne et la TEP-TDM ont des performances similaires pour évaluer le reliquat tumoral avec des volumes comparables en fin de traitement et un taux de réponse complète non significativement différent. La réponse tumorale est visible de façon plus précoce à la TEP-TDM par rapport à l'IRM.

7.3. **Question 94** *: Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus et bénéficiant d'une radio-chimiothérapie concomitante (P), la réalisation d'une IRM lombo-pelvienne 6 semaines après le début du traitement (I) comparée à une IRM lombo-pelvienne réalisée plus tardivement (C) est-elle plus performante pour évaluer la réponse tumorale (O) ? (PICO 94)*

Recommandation 94

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il n'existe pas de données permettant de savoir si une IRM lombo-pelvienne doit être réalisée avant ou après 6 semaines après la fin du traitement pour évaluer la réponse tumorale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne à 3 semaines du début du traitement par radio-chimiothérapie concomitante afin de différencier les patientes répondeuses des non répondeuses en analysant l'augmentation des valeurs d'ADC sur la séquence de diffusion.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Introduction

Le délai pour effectuer une IRM pelvienne pour évaluer la réponse tumorale est un enjeu pratique majeur après radio-chimiothérapie concomitante.

Argumentaire

Il n'existe aucune étude dans la littérature ayant comparé la valeur de l'IRM pelvienne à 6 semaines et plus tardivement permettant d'établir des recommandations.

Il existe une méta-analyse dans la littérature comparant la valeur de l'IRM pelvienne réalisée avant et réalisée après 3 semaines du début du traitement par radio-chimiothérapie concomitante [64]. Cette méta-analyse portait sur 9 études dont 7 études étaient prospectives et 2 études étaient rétrospectives. Cette étude portait ainsi sur une population de 270 patientes traitées par radio-chimiothérapie concomitante avec des tumeurs de stade IB au stade IV selon la classification FIGO. Dans 5 études, les IRM étaient réalisées à 1,5T et dans 4 études les IRM étaient réalisées à 3T. Le critère d'analyse était l'ADC moyen en préthérapeutique (évaluation de la prédiction de réponse) et évalué à 3 semaines du début du traitement. Aucune différence en termes d'ADC préthérapeutique n'était retrouvée entre les répondeuses et les non répondeuses. À 3 semaines, les patientes répondeuses présentaient une augmentation de 49,7 % d'ADC moyen alors que les patientes non répondeuses ne présentaient qu'une augmentation d'ADC moyen de 19,7 % ($p = 0,0016$).

Synthèse : il n'existe aucune étude dans la littérature ayant comparé la valeur de l'IRM pelvienne à 6 semaines et plus tardivement permettant d'établir des recommandations. L'ADC préthérapeutique ne permet pas de prédire les patientes répondeuses des patientes non répondeuses. Cependant, la réalisation d'une IRM pelvienne dans les 3 semaines après le début du traitement par radio-chimiothérapie concomitante permet de prédire les patientes répondeuses des patientes non répondeuses qui présentent une élévation du coefficient d'ADC inférieur à 20 % contre une élévation d'environ 50 % chez les patientes répondeuses.

7.4. **Question 95** *: Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé et ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie (P), la réalisation d'une conisation systématique (I) comparée à une IRM pelvienne (C) est-elle plus performante pour évaluer la réponse thérapeutique ? (O) (PICO 95)*

Recommandation 95

Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé et ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante et d'une curiethérapie, il n'existe pas de données permettant de savoir si la réalisation d'une conisation systématique est plus performante qu'une IRM lombo-pelvienne pour évaluer la réponse tumorale.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La prise en charge des stades localement avancés de cancer du col consiste en une radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale. La difficulté de l'évaluation de la réponse au traitement est principalement liée à deux points :

- le 1er est la réponse au traitement qui peut être différée (jusqu'à 2 à 3 mois) ;
- le 2e est la distinction, en cas de persistance d'une masse, entre lésion cicatricielle/inflammatoire nécrotique post-radique dépourvue de malignité, et persistance de la maladie.

Cette donnée a un impact majeur puisqu'elle pourrait modifier la prise en charge thérapeutique ; une chirurgie de clôture pourrait être envisagée, avec un risque de complications non négligeable dans ce contexte.

L'imagerie utilisée pour cette évaluation est généralement l'IRM. Celle-ci ne permet pas toujours de trancher en cas de masse résiduelle entre persistance de la maladie et masse nécrotique post-radique.

Argumentaire

Acceptabilité et faisabilité : la conisation après radio-chimiothérapie concomitante paraît difficile, sur un col extrêmement remanié parfois inexistant, et à risque de complications (ouverture du cul de sac vaginal, risque de plaie et fistule).

Résultats de la littérature : aucune donnée sur la conisation post-RCC n'a été publiée dans la littérature.

Synthèse : dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun argument permettant de recommander la réalisation d'une conisation post-RCC afin de préciser la réponse tumorale.

7.5. **Question 96** *: Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie (P), l'IRM pelvienne et la TEP-TDM systématiques précoces (I) comparées à l'IRM pelvienne seule (C) permettent-elles de mieux évaluer la réponse thérapeutique ? (O) (PICO 96)*

Recommandation 96

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, il n'existe pas de données permettant de savoir si la combinaison de l'IRM lombo-pelvienne et de la TEP-TDM systématiques précoces sont plus efficaces que l'IRM lombo-pelvienne seule pour évaluer la réponse thérapeutique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'IRM pelvienne et la TEP-TDM sont complémentaires pour évaluer la maladie locorégionale et les métastases à distance.

Argumentaire

Il n'existe aucune étude dans la littérature ayant comparé la valeur de l'IRM lombo-pelvienne associée à la TEP-TDM précoce à celle de l'IRM lombo-pelvienne seule pour évaluer la réponse thérapeutique dans la littérature permettant d'établir des recommandations.

Synthèse : dans l'état actuel des connaissances, il n'existe aucun argument permettant de recommander la réalisation d'une conisation post-RCC afin de préciser la réponse tumorale.

8. Champ 5 : surveillance post-thérapeutique

8.1. **Question 97** *: Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive (P), un suivi par test HPV (I) comparé à l'examen clinique seul (C) permet-il d'améliorer la détection des récidives (O) ? (PICO 97)*

Recommandation 97

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive conservant l'utérus (trachélectomie, conisation), il est recommandé de réaliser un suivi par test HPV car sa performance à détecter les récidives locales est supérieure à celle de l'examen clinique.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive ne conservant pas l'utérus (hystérectomie simple ou élargie), il est recommandé de ne pas réaliser un suivi par test HPV.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le diagnostic des récidives et leur prise en charge est l'objectif principal de la surveillance des femmes traitées pour un cancer du col utérin. Certains auteurs montrent une diminution de la mortalité des femmes chez qui une récidive asymptomatique est détectée par rapport aux femmes symptomatiques [538,539]. À l'inverse, d'autres ne voient pas de différence de survie selon le type ou le temps de détection [540,541].

La population des femmes concernées par cette question est celle traitée par chirurgie exclusive conservant l'utérus (trachélectomie, conisation) ou non (hystérectomie simple ou élargie).

Argumentaire

Chez les femmes traitées par trachélectomie ou conisation pour des stades FIGO IA2 à IB2, le taux de récidive est de 23 %. Elles sont asymptomatiques dans 80 % des cas et confinées au pelvis dans 90 % des cas [542].

La sensibilité du test HPV pour détecter une récidive est supérieure à celle de l'examen clinique (83 à 100 % versus 20 %) et sa VPN est meilleure (95 % versus 80 %). L'examen clinique est plus spécifique que le test HPV (100 % versus 78–97 %) et sa VPP est meilleure (100 % versus 45 %) [542,543]. La colposcopie indiquée après test HPV positif permet 70 % des détections de récidives, majoritairement infracliniques [542].

Chez les femmes traitées par hystérectomie (simple ou élargie), pour des stades majoritairement FIGO IB à IIA, le taux de récidive est de 15 à 17 % [544,545]. Le délai médian des récidives est de 31 mois [540]. Elles sont symptomatiques dans 82 % des cas et confinées au pelvis dans 60 % des cas sur des sites uniques ou multiples [545]. La symptomatologie oriente le diagnostic dans 52 % des cas, telle que des métrorragies spontanées ou provoquées observées dans 19 % des cas [540].

Le suivi gynécologique de routine par le spécialiste permet le diagnostic de récidive chez 26 % des femmes. Le suivi par le médecin généraliste, la consultation spontanée ou auprès d'un autre spécialiste permettent le diagnostic de récidive pour 43 %, 13 % et 10 % respectivement. Il n'y a pas de différence de pronostic selon les différentes circonstances de découverte [545].

Chez les femmes asymptomatiques, traitées majoritairement par hystérectomie élargie, l'examen clinique est plus performant que le test HPV car il permet la détection des récidives dans 13 % des cas versus 1 % pour le test HPV. Il ne semble pas y avoir de différence de pronostic en fonction du mode de diagnostic de récidive [540].

Synthèse : Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par une trachélectomie ou une conisation, les récidives sont le plus souvent asymptomatiques et pelviennes. La très bonne

sensibilité du test HPV par rapport à l'examen clinique permet le diagnostic précoce par la réalisation de biopsies sous colposcopie.

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par une hystérectomie simple ou élargie, les récidives sont le plus souvent symptomatiques et pelviennes. Il n'y a pas d'arguments qui justifient le suivi systématique par le spécialiste en raison du faible rendement (10 à 26 % de diagnostic) et de l'absence d'impact pronostique. Si un suivi gynécologique est réalisé, l'examen clinique est supérieur au test HPV pour la détection des récidives chez les femmes asymptomatiques.

8.2. Question 98 : Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive (P), un suivi par cytologie du fond vaginal (I) comparé à l'examen clinique seul (C) permet-il d'améliorer la détection des récidives (O) ? (PICO 98)

Recommandation 98

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive conservant l'utérus (trachélectomie, conisation), il est recommandé de réaliser un suivi par cytologie cervico-vaginale car sa performance à détecter les récidives est supérieure à celle de l'examen clinique.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par chirurgie exclusive ne conservant pas l'utérus (hystérectomie simple ou élargie), il est recommandé de ne pas réaliser de suivi par cytologie du fond vaginal.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le diagnostic des récidives et leur prise en charge est l'objectif principal de la surveillance des femmes traitées pour un cancer du col utérin. Certains auteurs montrent une diminution de la mortalité des femmes chez qui une récidive asymptomatique est détectée par rapport aux femmes symptomatiques [538,539]. À l'inverse, d'autres ne voient pas de différence de survie selon le type ou le temps de détection [540,541].

La population des femmes concernées dans cette question concerne les patientes traitées par chirurgie exclusive conservant l'utérus (trachélectomie, conisation) ou non (hystérectomie simple ou élargie).

Argumentaire

Chez les femmes traitées par trachélectomie ou conisation pour des stades FIGO IA2 à IB2, le taux de récidive est de 23 %. Elles sont asymptomatiques dans 80 % des cas et confinées au pelvis dans 90 % des cas [542].

La sensibilité de la cytologie du fond vaginal pour détecter une récidive est supérieure à celle de l'examen clinique (50 % versus 20 %) et sa VPN est très bonne (80 %). L'examen clinique est plus spécifique que la cytologie (100 % versus 61 %) et sa VPP est meilleure (100 % versus 28 %) [542,543]. La colposcopie indiquée après une cytologie anormale permet 70 % des détections de récidives, majoritairement infracliniques [542].

Chez les femmes traitées par hystérectomie (simple ou élargie), pour des stades majoritairement FIGO IB à IIA, le taux de récidive est de 15 à 17 % [543,544]. Le délai médian des récidives est de 31 mois [540]. Elles sont symptomatiques dans 82 % des cas et confinées au pelvis dans 60 % des cas sur des sites uniques ou multiples [545]. La symptomatologie oriente le diagnostic dans 52 % des cas, telle que celle des métrorragies spontanées ou provoquées observées dans 19 % des cas [540].

Le suivi gynécologique de routine par le spécialiste permet le diagnostic de récidive chez 26 % des femmes. Le suivi par le médecin généraliste, la consultation spontanée ou auprès d'un autre spécialiste permettent le diagnostic de récidive chez 43 %, 13 % et 10 % des femmes respectivement. Il n'y a pas de différence de pronostic selon les différentes circonstances de découverte [545].

Chez les femmes asymptomatiques, la cytologie est moins sensible que l'examen clinique pour le diagnostic de récidive (13 % versus 58 %) avec des spécificités identiques (100 % et 96 % respectivement [544,545]. La cytologie du fond vaginal permet le diagnostic de récidive asymptomatique dans 0 à 6 % des cas contre 13 % pour l'examen clinique [539,543]. Il n'y a pas de différence de pronostic en fonction du mode de diagnostic de récidive chez les femmes asymptomatiques [540].

Synthèse : chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par une trachélectomie ou une conisation, les récidives sont le plus souvent asymptomatiques et pelviennes. La sensibilité de la cytologie du fond vaginal supérieure à celle de l'examen clinique permet le diagnostic précoce par la réalisation de biopsies sous colposcopie.

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par une hystérectomie simple ou élargie, les récidives sont le plus souvent symptomatiques et pelviennes. Il n'y a pas d'arguments qui justifient le suivi systématique par le spécialiste en raison du faible rendement (10 à 26 % de diagnostic) et de l'absence d'impact pronostique. Si un suivi gynécologique est réalisé, l'examen clinique est supérieur à la cytologie du fond vaginal pour la détection des récidives chez les femmes asymptomatiques.

8.3. Question 99 : Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radiothérapie (inclure radio-chimiothérapie et/ou curiethérapie) (P), un suivi par test HPV (I) comparé à l'examen clinique seul (C) permet-il d'améliorer la détection des récidives (O) ? (PICO 99)

Recommandation 99

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radiothérapie (incluant une radio-chimiothérapie et/ou une curiethérapie), il est recommandé de ne pas réaliser de suivi par test HPV du fond vaginal.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le diagnostic des récidives et leur prise en charge est l'objectif principal de la surveillance des femmes traitées pour un cancer du col utérin. Certains auteurs montrent une diminution de la mortalité des femmes chez qui une récidive asymptomatique est détectée par rapport aux femmes symptomatiques [538,539]. À l'inverse, d'autres ne voient pas de différence de survie selon le type ou le temps de détection [540,541].

La population des femmes concernées dans cette question est celle des patientes traitées par radiothérapie, radio-chimiothérapie concomitante et/ou curiethérapie, associée ou non à une chirurgie pelvienne.

Argumentaire

Chez les femmes traitées par radiothérapie pour des stades FIGO IB à IVA, le taux de récidive est de 17 %. Le délai médian des récidives est de 13 mois. Elles sont symptomatiques dans 43 % des cas et ne sont confinées au pelvis que dans 36 % des cas. La symptomatologie oriente

le diagnostic dans 31 % des cas, telle que celle des métrorragies observées dans 11 % des cas [540]. Le diagnostic des récidives est davantage fait par la patiente qui consulte spontanément pour des signes d'appel (45 %) que par le suivi médical de routine (32 %) [546]. Chez les femmes asymptomatiques, le test HPV et l'examen clinique ne permettent le diagnostic des récidives que dans moins de 2 % des cas et 9 à 12 % des cas respectivement [540].

Le test HPV après radiothérapie a une forte valeur pronostique et un impact sur la survie. La clairance virale est observée dans 75 % des cas, 3 mois après radiothérapie [547]. Ce facteur pronostique est plus puissant que le stade FIGO ou le statut ganglionnaire. Les survies globales et sans récidive sont significativement améliorées par la clairance virale post-thérapeutique : HR = 4,2 (1,4–12,3), $p = 0{,}008$ et HR = 12,6 (intervalle de confiance non précisé), $p < 0{,}001$, respectivement [544,548]. À l'inverse, il y a 3 à 5 fois plus de récidives si le test HPV reste positif au cours du suivi [547–549]. Les performances du test HPV pour le diagnostic de récidive sont les suivantes : sensibilité 84 % (66–94), spécificité 35 % (20–54), rapport de vraisemblance positif 1,3 (1–1,7) et négatif 0,45 (0,18–1,1) [549]. Cependant, l'identification de ce groupe à risque ne permet pas de définir des modalités de surveillance spécifique, les rendements de l'examen clinique ou du test HPV systématique étant faibles.

Synthèse : chez les femmes traitées pour un cancer du col par radiothérapie (incluant radio-chimiothérapie et/ou curiethérapie), le test HPV positif réalisé 3 mois après la fin du traitement permet d'identifier un groupe à risque de récidive. Cependant, les performances du test HPV et de l'examen clinique sont faibles (< 12 %) pour le diagnostic des récidives. Il n'y pas donc pas d'argument pour utiliser les résultats du test HPV dans le but de modifier les stratégies de surveillance.

8.4. Question 100 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radiothérapie (inclure radio-chimiothérapie et/ou curiethérapie) (P), un suivi par cytologie du fond vaginal (I) comparé à l'examen clinique seul (C) permet-il d'améliorer la détection des récidives (O) ? (PICO 100)*

Recommandation 100

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus par radiothérapie (incluant une radio-chimiothérapie et/ou une curiethérapie), il est recommandé de ne pas réaliser de suivi par cytologie du fond vaginal.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Le diagnostic des récidives et leur prise en charge est l'objectif principal de la surveillance des femmes traitées pour un cancer du col utérin. Certains auteurs montrent une diminution de la mortalité des femmes chez qui une récidive asymptomatique est détectée par rapport aux femmes symptomatiques [538,539]. À l'inverse, d'autres ne voient pas de différence de survie selon le type ou le temps de détection [540,541].

La population des femmes concernées dans cette question est celle des patientes traitées par radiothérapie, radio-chimiothérapie concomitante ou curiethérapie, associée ou non à une chirurgie pelvienne.

Argumentaire

Chez les femmes traitées par radiothérapie pour des stades FIGO IB à IVA, le taux de récidive est de 17 %. Le délai médian des récidives est de 13 mois. Elles sont symptomatiques dans 43 % des cas et ne sont confinées au pelvis que dans 36 % des cas. La symptomatologie oriente le diagnostic dans 31 % des cas, telle que celle des métrorragies observées dans 11 % des cas [540]. Le diagnostic des récidives est davantage fait par la patiente qui consulte spontanément pour des signes d'appel (45 %) que par le suivi médical de routine (32 %) [546]. Chez les femmes asymptomatiques, la cytologie du fond vaginal et l'examen clinique ne permettent le diagnostic des récidives que dans moins de 2 % des cas et 9 à 12 % des cas respectivement [539,546]. La sensibilité de la cytologie vaginale pour le diagnostic des récidives après radiothérapie est de 49 % pour les récidives locales et de 33 % tous sites confondus [549]. Il n'y a pas de différence de pronostic en fonction du mode de diagnostic de récidive chez les femmes asymptomatiques [540].

Synthèse : chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col par radiothérapie, il n'y pas d'argument pour préférer la cytologie vaginale à l'examen clinique pour le diagnostic des récidives, ces deux examens ayant des performances faibles dans cette indication et en l'absence d'impact pronostique démontré.

8.5. Question 101 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie (P), l'IRM lombo-pelvienne systématique dans le suivi (I) comparée à l'examen clinique seul (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 101)*

Recommandation 101

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt d'une IRM lombo-pelvienne systématique dans le suivi pour en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'examen clinique dans le suivi d'une femme traitée pour un cancer du col de l'utérus est recommandé, de même que la réalisation d'une IRM pelvienne en post-thérapeutique. L'IRM est l'examen de choix pour évaluer une récidive pelvienne mais n'est pas systématique dans le suivi.

Argumentaire

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'étude évaluant l'impact de l'IRM systématique dans le suivi, comparée à l'examen clinique seul, ne permettant ainsi pas d'établir de recommandations.

Recommandations ESUR 2021 et National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019 : IRM + TEP 3–6 mois après fin de radiothérapie. Puis, IRM uniquement sur point d'appel clinique. Si trachélectomie, IRM à 6 mois après chirurgie et annuelle pendant 2–3 ans [73,550].

Cependant, des études ont évalué la valeur pronostique de l'IRM, après radio-chimiothérapie, corrélée surtout à la survie sans récidive :

- l'étude de Lura et al. a montré chez 416 patientes (261 opérées et 147 avec radio et/ou chimiothérapie, et 8 en soins palliatifs) que la taille maximale de la lésion sur l'IRM initiale était un facteur prédictif indépendant de la survie (HR = 1,51 ; $p = 0{,}03$), 4 cm était la valeur seuil optimale pour prédire le décès lié au cancer après 5 ans (Se 83 % et Spe = 73 %), avec une concordance inter-observateurs excellente [551] ;
- l'étude de Park et al. a montré chez 100 patientes consécutives traitées par radio-chimiothérapie pour un cancer localement avancé, que la séquence de diffusion ajoutée aux séquences T2 (IRM post-traitement à un mois) avait une valeur incrémentale prédictive de progression après traitement, avec un valeur prédictive positive de 32,7 % versus 54,4 %, après 1 an ($p = 0{,}004$), 37,2 % versus 73,0 %, après 2 ans ($p < 0{,}001$), et 39,3 % versus 72,7 %, après 3 ans

(p = 0,001). L'analyse de régression multivariée Cox a montré que la présence d'un résidu en T2 + la diffusion était un facteur prédictif indépendant de progression (*hazard ratio* = 6,34, p < 0,001) [68] ;
- l'étude de Marconi et al. a montré la possible valeur prédictive de récidive des données apportées par la séquence de diffusion (ADC max) sur les IRM avant traitement chez 66 patientes traitées par radio-chimiothérapie, avec un suivi moyen de 32 mois, 11 (17 %) patientes ayant eu une récidive et 8 (12 %) décédées des causes du cancer [69] ;
- l'étude de Zhang et al. chez 79 patientes a montré que les données de perfusion après injection dynamique de gadolinium sur les IRM avant traitement, notamment telles que le volume de fraction extravasculaire et extracellulaire (V)e, étaient des facteurs indépendants prédictifs de mauvais pronostic chez les patientes avec un cancer cervical avancé traitées par radio-chimiothérapie (suivi moyen de 730 jours, avec 52 patientes sans récidive à la fin du suivi et 25 patientes avec récidive) [70] ;
- l'étude de Qin et al. chez 117 patientes avec un stade FIGOIIIC a montré que les données de perfusion (K^{trans}) et de diffusion (ADC min) sur l'IRM avant traitement étaient des facteurs de mauvais pronostic de survie sans récidive avec un suivi moyen de 35 mois et avec une récidive chez 47 patientes [71] ;
- l'étude rétrospective de Gladwish et al. a montré chez 85 patientes traitées par radio-chimiothérapie pour des stades FIGO IB à IVA, que la valeur de l'ADC médian par percentile et normalisé sur l'IRM avant traitement était un paramètre utile pour prédire la récidive chez les patientes. L'ADC 95 était associé en analyse multivariée à la survie sans récidive avec un hasard ratio de 0,9–0,98 (p < 0,05) [72] ;
- deux études ont plus particulièrement évalué le volume tumoral en IRM avant et après traitement avec une valeur prédictive de bon pronostic en cas de diminution de 60 % pour l'une [552] et 70 % pour l'autre [553].

Synthèse : chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie, en l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une IRM lombo-pelvienne systématique de suivi pour permettre d'améliorer le pronostic. Différentes études peuvent cependant faire discuter l'intérêt d'une stratification du suivi en IRM en fonction des données de l'IRM initiale, de l'IRM post-thérapeutique et de la réponse.

8.6. Question 102 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie (P), l'IRM lombo-pelvienne systématique dans le suivi (I) comparée à l'examen clinique seul (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 102)*

Recommandation 102

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de l'IRM lombo-pelvienne systématique dans le suivi pour en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'examen clinique dans le suivi d'une femme traitée pour un cancer du col de l'utérus et opérée est recommandé. L'IRM est l'examen de choix pour évaluer une récidive pelvienne mais n'est pas systématique dans le suivi.

Argumentaire

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'étude évaluant l'impact de l'IRM systématique dans le suivi, comparée à l'examen clinique seul, ne permettant ainsi pas d'établir de recommandation. Cependant, des études récentes de radiomique ont évalué la valeur pronostique de l'IRM, après chirurgie, corrélée à la survie sans récidive.

L'étude de Kim et al. chez 115 patientes (26 patientes (22,6 %) avec récidive sur une durée moyenne de suivi de 36 mois) a montré que les données d'analyse de texture sur une IRM initiale à 3T peuvent être des facteurs prédictifs indépendants de survie sans récidive [554].

L'étude de Jiang et al. chez 183 patientes (cohorte d'entraînement de 129 patientes et celle de validation de 54 patientes sur une durée moyenne de suivi de 58 mois) a montré que les données radiologiques intégrant notamment les données de perfusion et morphologique T2, combinées aux données cliniques sur une IRM initiale à 3T peuvent être des facteurs prédictifs indépendants de survie sans récidive [555].

Synthèse : chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie, en l'absence des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une IRM pelvienne systématique de suivi pour permettre d'améliorer le pronostic.

8.7. Question 103 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus, la TEP-TDM au 18FDG systématique dans le suivi comparée à l'examen clinique seul permet-elle d'améliorer le pronostic ? (PICO 103)*

Recommandation 103

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus, les données actuelles de la littérature ne permettre pas d'émettre de recommandation sur l'intérêt de la TEP-TDM au 18FDG systématique dans le suivi pour en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

L'examen clinique dans le suivi d'une femme traitée pour un cancer du col de l'utérus est recommandé. La réalisation d'un scanner, d'une IRM ou d'une TEP-FDG reste optionnelle et n'est pas systématique dans le suivi.

Argumentaire

Il n'existe pas d'études dans la littérature évaluant l'impact de la TEP-TDM systématique dans le suivi, comparée à l'examen clinique seul, en termes de pronostic, permettant d'établir des recommandations.

Des études prospectives [556,557], mais également des méta-analyses [92,558] mettent en évidence une valeur pronostique de la TEP d'évaluation post-thérapeutique, après radio-chimiothérapie, corrélée à la survie globale et à la survie sans évènement.

Concernant le suivi, en ce qui concerne les performances de la TEP au 18FDG, plusieurs méta-analyses rapportent de très bonnes sensibilités de la TEP-FDG dans la détection de récidives locales et métastatiques à distance [559] (Chu et al. : sensibilité (Se) et spécificité (Sp) de 0,90 (0,80–0,96) et 0,99 (0,98–1,00) dans le diagnostic de récidive métastatique et 0,83 (0,69–0,93) et 0,96 (0,89–0,99) dans le diagnostic de récidive locale), avec notamment des performances qui sont équivalentes à l'IRM, et même meilleures en ce qui concerne les métastases à distance [560] (méta-analyse de Sistani et al. de 2021 : Se et Sp de la TEP 86 % et 95 %, versus de l'IRM 73 % et 96 % dans la détection de tumeur résiduelle – mais différence non significative ; Se et Sp de la TEP 97 % et 99 %, versus de l'IRM 31 % et 98 % dans la détection de métastases).

Par rapport à l'examen clinique, la TEP permet donc un diagnostic plus précoce des récidives de cancer du col de l'utérus. Néanmoins, à ce jour, aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été formellement mis en évidence en rapport avec le diagnostic précoce de récidive.

On peut citer l'étude de Bodurka-Bevers et al. [539] qui met en évidence une différence significative de survie globale médiane entre patientes asymptomatiques et symptomatiques au moment du diagnostic de la récidive (84 mois versus 31 mois), qui suggère que le diagnostic précoce pourrait avoir un impact sur la survie, mais dont on ne peut tirer de conclusions à ce jour devant cette étude rétrospective isolée de faible effectif. A contrario, dans l'étude récente de Chao et al. [540] incluant 264 patientes avec récidive de cancer du col de l'utérus, la survie globale et la survie sans évènements sont comparables, quel que soit le mode de diagnostic de la récidive (imagerie ou examen clinique notamment) et indépendamment de la présence ou non de symptômes.

Synthèse : chez des patientes ayant été traitées pour un cancer du col de l'utérus, il n'existe pas d'études dans la littérature évaluant l'impact sur le pronostic de la TEP-TDM systématique dans le suivi, comparée à l'examen clinique seul.

De multiples études mettent en évidence de façon concordante de bonnes performances de la TEP-TDM dans la détection de récidives locales ou métastatiques, permettant notamment la mise en évidence de façon précoce de récidives non symptomatiques. Néanmoins, le bénéfice en termes de survie de la mise en évidence précoce de ces récidives n'a pas été démontré à ce jour.

8.8. Question 104 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie (P), la combinaison du suivi par IRM lombo-pelvienne et TEP-TDM (I) comparée à l'examen clinique seul (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 104)*

Recommandation 104

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et n'ayant pas eu d'hystérectomie il est recommandé de réaliser un suivi combiné par IRM lombo-pelvienne et TEP-TDM afin de prédire et d'améliorer le pronostic. En particulier, il est recommandé de réaliser une IRM lombo-pelvienne une semaine après la fin de la radio-chimiothérapie concomitante et avant le début de la curiethérapie et une TEP-TDM dans les 6 mois suivants la fin du traitement.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Le type de suivi proposé chez les patientes traitées par radio-chimiothérapie concomitante sans chirurgie de clôture doit in fine se discuter sur la capacité des techniques d'imagerie à améliorer la survie de ces patientes.

Argumentaire

Concernant la TEP-TDM, une étude rétrospective portant sur 107 patientes avec stade de FIGO I-IVA initial traitées par radio-chimiothérapie a comparé le PET-CT réalisé chez des patientes asymptomatiques dans les 6 mois après traitement (65 %) ou après 6 mois à l'examen clinique (35 %).

Le *gold standard* était le diagnostic histologique en cas de récidive et la survie sans récidive (Peters et al., 2021) [561] Concernant la détection d'une récidive locorégionale, le PET-CT détectait 47,8 % des récidives contre seulement 28,6 % par l'examen clinique (p = 0,04). Concernant les récidives à distance, aucune différence significative n'existait entre PET-CT et examen clinique. Concernant l'amélioration de la survie, les patientes ayant bénéficié d'un PET-CT avaient une médiane de survie de 50,3 mois contre 24 mois pour les patientes n'ayant bénéficié que d'un examen clinique soit un risque relatif de 2 avec une différence de 26,3 mois (p = 0,015) pour une durée moyenne de récidive de 12 mois.

Concernant l'IRM lombo-pelvienne réalisée de façon systématique dans le suivi de patientes asymptomatiques, une étude rétrospective portant sur 185 patientes avec stade de FIGO IB2-IIA traitées par radio-chimiothérapie et curiethérapie a évalué le critère « diminution du volume tumoral en IRM de plus de 60 % » sur la survie globale et la survie sans récidive (Angeles et al., 2019 [552]). Dans cette étude, les IRM avaient été réalisées à 1,5T avant et une semaine après la fin de la radiothérapie avant la curiethérapie. Le *gold standard* reposait sur un suivi clinique pendant 3 ans. Le critère « diminution du volume tumoral en IRM de 60 % » présentait un HR = 0,48 (0,30–0,77) pour la survie sans récidive (p = 0,002) et un HR = 0,51 (0,29 à 0,88) pour la survie globale (p = 0,04).

De plus, une étude a évalué la valeur prédictive de critères en IRM et au PET-CT pour prédire en préthérapeutique la survie sans récidive et la survie globale des patientes. Cette étude unicentrique rétrospective portait sur 102 patientes avec cancer du col avancé avec une médiane de suivi 3 ans (Lucia et al., 2018 [562]). Cette étude évaluait plusieurs critères de radiomique et a conduit une validation externe de ces critères sur une partie de la population. Concernant la survie globale, l'entropie de l'ADC, l'intensité du rehaussement en IRM, le stade FIGO III-IV versus I-II permettait de différencier de façon significative les patientes selon leur survie globale avec des hasard ratio respectifs de : HR = 34,2 IC 95 % (13,9–84,3) $p < 0,0001$, HR = 16,6 IC 95 % (6–46,5) $p < 0,0001$, HR = 3,3 95 % (1,3–8,6) p = 0,0014. En revanche, un volume tumoral initial supérieur à 4,8 cm n'avait aucun impact sur la survie globale. Concernant la survie sans récidive, PET-GLNU seul ou associé à l'entropie de l'ADC, le stade FIGO III-IV versus I-II, la taille tumorale > 4,8 cm et le statut ganglionnaire permettaient de différencier les patientes selon leur survie sans récidive avec des hasard ratios respectifs de : HR = 33,1 95 % (10,3–106,1) $p < 0,0001$, HR = 76,9 95 % (10,3–106,1) $p < 0,0001$, HR = 3,3 95 % (1–11,3) p = 0,01, HR = 4,7 95 % (1,6–41,2) p = 0,003, HR = 3,4 95 % (1,2–9,6) p = 0,04. La performance des différentes variables pour prédire le taux de survie à 3 ans était supérieure pour la combinaison des PET et IRM (AUC = 0,95) par rapport aux autres critères de taille tumorale (AUC = 0,75) de stadification FIGO (AUC = 0,66) ou de statut ganglionnaire initial (AUC = 0,64).

Synthèse : la réalisation systématique d'une IRM une semaine après la fin de la radiothérapie et avant le début de la curiethérapie permet de prédire la survie sans récidive et la survie globale qui sont améliorées en cas de diminution du volume tumoral de plus de 60 % en IRM [552]. La réalisation systématique d'une imagerie par TEP-TDM chez une patiente ayant eu un cancer du col traité par radio-chimiothérapie exclusive sans hystérectomie dans les 6 mois post-thérapeutique permet d'améliorer la survie sans métastase (rapport de 2) (50 mois contre 24 mois) en détectant plus de récidives précoces locorégionales [561]. Il est important de réaliser également une IRM et une TEP-TDM préthérapeutiques pour pouvoir évaluer l'évolution dans le temps des différents critères et parce que les analyses radiomiques montrent une meilleure performance de la combinaison TEP et IRM que des autres techniques pour prédire le taux de survie à 3 ans.

8.9. Question 105 : *Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie (P), la combinaison du suivi par IRM pelvienne et TEP-TDM (I) comparée à l'examen clinique seul (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) (PICO 105)*

Recommandation 105

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus et ayant eu une hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la pratique d'un suivi combiné par IRM pelvienne et TEP-TDM pour en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le type de suivi proposé chez les patientes traitées par hystérectomie doit in fine se discuter sur la capacité des techniques d'imagerie à améliorer la survie de ces patientes.

Argumentaire

Il n'existe aucune étude dans la littérature ayant comparé l'impact pronostique de la combinaison du suivi par IRM pelvienne et TEP-TDM par rapport à celui de l'examen clinique seul dans la littérature permettant d'établir des recommandations.

Synthèse : les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'évaluer la place du suivi combiné par IRM pelvienne et TEP-TDM des patientes ayant été traitées pour un cancer du col et ayant bénéficié d'une hystérectomie dans le but d'en améliorer le pronostic.

8.10. Question 106 : Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus (P), une surveillance tous les 4 mois les deux premières années puis tous les 6 mois entre 2 et 5 ans puis annuellement (I) comparée à une surveillance moins fréquente (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 106)

Recommandation 106

Chez une femme ayant été traitée pour un cancer du col de l'utérus, il est recommandé de mettre en place une surveillance régulière et rapprochée les 5 premières années sans pouvoir recommander un rythme optimal pour cette surveillance.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Introduction

Les objectifs de la surveillance post-thérapeutique après cancer du col utérin (CCU) sont [563] : la détection et le traitement précoce des récidives, l'amélioration des performances médicales, la réassurance des patientes, la recherche d'autres lésions. Des publications récentes sont consacrées aux patientes ayant présenté une récidive après prise en charge d'un stade précoce :

- Chen et al. [564] ont analysé 167 récidives qui survenaient chez 139 patientes dans les 3 premières années, avec 5 récidives diagnostiquées après 5 ans de suivi ;
- Cibula et al. [565] ont proposé un modèle de calcul de risque annuel de récidive selon une combinaison de facteurs pronostiques issus de la lésion initiale ;
- dans la série de Taarnhoj et al. [566] 23 patientes sur 70 présentaient une récidive asymptomatique (29 %) avec un meilleur pronostic que celles qui présentaient une récidive symptomatique ;
- Cibula et al. [567] ont analysé les facteurs pronostiques liés à la récidive de 528 patientes avec récidive issues de la cohorte SCCAN (4343 patientes avec un stade T1a-b) :
  - le site anatomique pelvien de la récidive, et le délai long entre récidive et traitement initial,
  - le caractère symptomatique ou non de la récidive : la survie spécifique globale post-récidive était de 28,3 % chez les malades et de 55,3 % chez les sujets asymptomatiques avec des délais médians entre diagnostic de la récidive et décès de 20 mois et 56 mois ; pour écarter le biais d'exécution, les auteurs ont comparé le temps écoulé entre chirurgie initiale et décès entre les 2 groupes et ont retrouvé la différence significative en faveur des récidives symptomatiques.

Argumentaire

Il existe un consensus international sur le suivi des patientes traitées d'un cancer du col utérin comme en témoignent les recommandations de grandes sociétés savantes qui reposent principalement sur un avis d'experts [568–574].

Un article récent émanant d'une équipe japonaise [575] a mené un étude rétrospective unicentrique comparant 2 modalités de suivi (comprenant examen clinique, frottis à visée cytologique du fond vaginal, échographie abdomino-pelvienne et radiographie du thorax ou scanner TAP) exercées durant 2 périodes consécutives (1997–2007, groupe contrôle comprenant 154 patientes, et 2008–janvier 2009 incluant 109 patientes), ces modalités étant par ailleurs plus « exigeantes » que dans les recommandations occidentales :

- groupe contrôle : tous les mois la première année, tous les 2 mois la 2e année, tous les 3 mois la 3e année, tous les 4 mois la 4e année, tous les 6 mois la 5e année et tous les ans de 5 à 10 ans avec un suivi médian de 30 mois (6–80 mois) ;
- groupe cas : tous les 2 mois la première année, tous les 3 mois la 2e année, tous les 4 mois la 3e année, tous les 6 mois la 5e année, et pas de suivi de routine après 5 ans avec un suivi médian de 32 mois (5–80 mois).

La population était particulière avec une forte représentation de stades évolués et en conséquence une radiothérapie exclusive majoritairement indiquée et les différences entre les 2 groupes portaient sur le traitement des récidives et l'histologie avec une peu plus d'adénocarcinomes dans le groupe cas.

La récidive était définie par la présence d'une reprise évolutive après 3 mois et était traitée de manière classique (chirurgie, radiothérapie chimiothérapie et bévacizumab dans le groupe cas, ou soins palliatifs en cas de refus de soins de « rattrapage »).

Les principaux résultats sont les suivants :

- sans surprise, à 10 ans de suivi des coûts diffèrent : groupe contrôle = 6770 US $ versus 3800 US $ pour le groupe cas ;
- la très grande majorité des récidives survient dans les 2 groupes avant 3 ans (plus de 90 %) avec une différence non significative de temps médian de récidive en faveur du groupe contrôle (9 mois versus 12 mois) ;
- les récidives symptomatiques survenaient dans 35,8 % dans le groupe cas versus 31,2 % dans le groupe contrôle avec une survenue plus précoce que les récidives asymptomatiques (8 mois [3–93] versus 9,5 mois [3–74] dans le groupe contrôle et 9 mois [3–57] versus 12,5 [3–75]) dans le groupe cas sans que ces différences n'aient été statistiquement significatives.

Il n'était pas observé de différence significative entre les 2 groupes en termes de survie globale : 32 mois (groupe contrôle) versus 36 mois (groupe cas), ni en termes de survie post-récidive (16 mois versus 17 mois) et aucune différence n'était observée entre les récidives symptomatiques et asymptomatiques en termes de survie globale et post-récidive dans les 2 groupes.

Synthèse : un seul article répond à la question de la fréquence de la surveillance, et aucun ne tient compte du pronostic pour sérier la surveillance tant sur ses modalités que sur son rythme.

Le problème de l'intérêt du diagnostic précoce de la récidive en termes de pronostic ne peut être résolu par la littérature actuelle qui comporte 2 biais :

- le biais d'exécution (« lead time biais ») : l'évolution des lésions symptomatiques vs asymptomatiques serait identique mais leur diagnostic plus tardif diminuerait le temps connu jusqu'à l'évolution fatale ;
- le biais du temps d'évolution selon la biologie tumorale : les tumeurs symptomatiques pourraient être des formes histologiquement plus agressives.

Les recommandations portant sur le rythme de la surveillance sont essentiellement basées sur le fait que la majorité des récidives surviennent précocement (pendant les 2 à 3 premières années) et rarement au-delà de 5 ans, date à laquelle la surveillance doit être maintenue selon le rythme « habituel » en raison de l'étiopathogénie virale des cancers du col utérin avec un risque de localisations extracervicales et des facteurs de risque associés (tabagisme).

9. Champ 6 : prise en charge des récidives

9.1. **Question 107** : *Chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traitée initialement par chirurgie seule (P), le traitement par radio-chimiothérapie concomitante complété par une curiethérapie (I) par rapport à un autre traitement (C) permet-il d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 107)*

Recommandation 107

Chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traitée initialement par chirurgie seule, il est recommandé de réaliser un traitement par radio-chimiothérapie concomitante complétée par une curiethérapie.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Quatre-vingts pour cent des patientes avec un cancer du col sont opérées ; classiquement, en raison de facteurs de mauvais pronostic, 45 % (Landoni et al) [217] ont besoin d'un traitement adjuvant soit par radiothérapie ou radio-chimiothérapie. Historiquement, le nombre des patientes qui présentent une récidive pelvienne (centro ou latéro) est d'environ 10–30 % pour les stades précoces traités par chirurgie ; le vagin reste le site de récidive le plus fréquent. La chirurgie et la radiothérapie ont été évaluées de manière rétrospective avec des taux de survie après le traitement de rattrapage de 40 % pour certains cas.

Argumentaire

Dans un essai de phase II, Maneo et al. [576] évaluent 37 patientes ayant eu un traitement initial par chirurgie pour un cancer du col : vingt-huit patientes (80 %) avaient une maladie limitée au bassin et au vagin : dix avaient une récurrence dans le pelvis central uniquement, 14 avaient une atteinte des parois latérales du pelvis et quatre avaient une maladie limitée au vagin. Trois avaient une tumeur récurrente pelvienne plus para-aortique et quatre avaient seulement une atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques. Tt : rte (50 Gy) + ct (carbo-5Fu) + curie si la récurrence inclut le vagin (20 Gy). Résultats : Le suivi médian pour l'ensemble de la série est de 27 mois. La survie médiane pour l'ensemble du groupe de patientes est de 21 mois (intervalle 18–90) ; le taux de survie à deux ans pour toutes les patientes est de 44 %, le taux à trois ans est de 25 %. Le stade de la maladie primaire, le site de la récidive, l'intervalle entre le traitement primaire et la récidive, l'atteinte des ganglions lymphatiques et l'urétérohydronéphrose au moment de la récidive sont les facteurs ayant une importance statistiquement significative en ce qui concerne la survie. Les résultats les plus satisfaisants ont été observés parmi les patientes présentant une rechute vaginale ou pelvienne centrale, 10 sur 14 (71 %) sont en vie. L'atteinte des ganglions lymphatiques au moment de la rechute est synonyme du plus mauvais pronostic.

Lee et al. [577] ont rapporté le traitement par radio-chimiothérapie chez 47 patientes présentant une récidive d'un carcinome cervical après un traitement chirurgical premier exclusif. Douze patientes ont reçu un traitement par radio-chimiothérapie et par radiothérapie adjuvante. Dose : 45 Gy + boost de 20 Gy + curie pour 10 patientes avec une récidive vaginale. Au moment de l'analyse, 25 cas (53 %) présentaient une récidive locale, dont 9 avec une persistance évolutive. Quinze patientes (32 %) ont présenté des métastases. Le taux de survie global et le taux de survie sans maladie à 5 ans étaient respectivement de 44 % et 41 %. L'analyse multivariée a identifié les facteurs pronostiques suivants pour la survie globale : intervalle de temps ($p = 0{,}002$), taille de la tumeur récurrente (≤ 4 vs > 4 cm, $p = 0{,}014$), et statut du paramètre au moment de la chirurgie initiale ($p = 0{,}035$). Toxicité : L'incidence cumulative actuarielle à cinq ans de la toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire grave (grade 3 ou plus) était de 13 % et 7 %, respectivement avec 2 fistules.

Yan et al. [578] ont évalué la place de la radiothérapie chez 141 patientes traitées pour un cancer du col localisé par chirurgie initiale (32 patientes ont eu une RTE adjuvante) ; RTE + BT : 103 patientes ; RTE seule : 22 patientes ; BT exclusive : 16 patientes. Les taux estimés de SG, de SSP et de CL à 5 ans étaient respectivement de 81 %, 75 % et 87 %. La progression de la maladie au cours du suivi a été confirmée chez 32 patientes, parmi lesquelles 11 patientes ont connu une récidive locale, 17 patientes ont connu des métastases à distance et 4 patientes ont connu les deux. Facteurs pronostiques associés à la SG, à la SSP et à la CL : dans l'analyse multivariée, le type de récidive, les antécédents de radiothérapie et le stade au moment du diagnostic étaient des facteurs pronostiques indépendants de la SG. La récidive endovaginale ($p < 0{,}05$) était associée à une SG prolongée, tandis que l'invasion des organes environnants ($p < 0{,}05$), les antécédents de RT ($p < 0{,}05$) et le stade IIB au moment du diagnostic étaient des facteurs pronostiques négatifs de la SG. Vingt-deux (15,6 %) patientes ont présenté des complications tardives de grade ≥ 2. Des complications tardives de grade ≥ 4 ont été observées chez six patientes, et cinq d'entre-elles étaient des patientes ayant subi une ré-irradiation. Sept patientes ont présenté une fistule.

Thomas et al. [579] ont publié leur série de 41 patientes traitées par radio-chimiothérapie (52 Gy + 5FU) après récidive pelvienne pour un cancer du col opéré initialement. Seul facteur pronostique, nombre de cours de chimiothérapie. Onze-pour-cent toxicité intestinale grade 4 avec 1 décès.

Si on considère les NCCN guidelines cervical cancer 2022 [573], une récidive pelvienne après chirurgie indique une chirurgie ou RPCT.

Les ESTRO ESMO ESGO guidelines [571] préconisent : récidive pelvienne après chirurgie :

- *récidive centro-pelvienne* : la radio-chimiothérapie définitive associée à une curiethérapie adaptative guidée par l'image (IGABT) ; l'utilisation du boost par des techniques RTE (y compris la stéréotaxie) pour remplacer la curiethérapie n'est pas recommandée (grade D) ;
- *récidive de la paroi pelvienne* : la radio-chimiothérapie définitive est l'option privilégiée (grade D). Une chirurgie pelvienne étendue peut être envisagée chez des patientes hautement sélectionnées, à condition que la tumeur n'envahisse pas de manière importante la paroi pelvienne latérale. Les procédures combinées de chirurgie et de radiothérapie utilisant la radiothérapie peropératoire ou la curiethérapie sont une option si des marges chirurgicales libres ne sont pas réalisables (grade D). La radiothérapie ou la radio-chimiothérapie définitives suivies d'une radiothérapie stéréotaxique,

d'une curiethérapie interstitielle guidée par l'image ou d'une radiothérapie sont des options émergentes.

Synthèse : chez les patientes opérées initialement pour un cancer du col localisé, la prise en charge d'une récidive pelvienne doit être discutée au cas par cas en fonction de plusieurs facteurs : délai de récidive, récidive centrale ou au niveau de la paroi pelvienne et d'éventuels traitements reçus en plus de la chirurgie initiale (radiothérapie ± chimio et curie). Il s'agit de dossiers complexes à discuter au cas par cas en comités d'experts.

Dans les cas des récidives centrales, la radiothérapie et chimiothérapie concomitante avec curiethérapie semblent présenter des meilleurs taux de contrôle de la maladie comparés à la radiothérapie seule ou à la chimiothérapie.

9.2. Question 108 : Chez une femme ayant une récidive pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traitée initialement par radio-chimiothérapie concomitante (P), le traitement par chirurgie (I) par rapport à une chimiothérapie (C) permet-il d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 108)

Recommandation 108

Chez une femme ayant une récidive pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traité initialement par radio-chimiothérapie concomitante, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la place d'un traitement par chirurgie par rapport à une chimiothérapie afin d'améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

En cas de récidive post-radio-chimiothérapie concomitante, il faut prendre en compte à la fois les difficultés chirurgicales potentielles des résections complexes à visée curative, ainsi que les conséquences fonctionnelles éventuelles de telles exérèses larges, tout en adaptant la réflexion au terrain, à l'âge et aux comorbidités éventuelles de la patiente.

Le bilan d'extension locorégional et à distance doit être complet (IRM abdomino-pelvienne et PETscan au 18FDG) [580], ainsi que l'évaluation clinique de la patiente afin d'évaluer la résécabilité potentielle de la façon la plus fiable possible. La récidive doit être confirmée par un examen histologique.

Les patientes présentant de multiples métastases à distance ou une maladie locale multifocale avec une atteinte étendue de la paroi pelvienne ne sont généralement pas considérées comme des candidates à un traitement curatif.

Les facteurs pronostiques doivent être soigneusement évalués et mis en balance par rapport à la morbidité majeure induite par le traitement.

La patiente doit être soigneusement conseillée et informée, non seulement sur les options de traitement, mais également sur les bénéfices attendus, les risques et les conséquences éventuelles.

Argumentaire

Il n'existe dans la littérature que très peu de données comparatives.

Quatre cohortes comparatives ont été incluses dans notre travail, et la plupart ne retrouvent pas de différences en termes de survie sans récidive, ou de survie globale en faveur d'un traitement ou l'autre [581,582] pour les études comparatives concernant les récidives centro-pelviennes après-radio-chimiothérapie.

Pour les récidives latérales, l'étude de Park et al., 2021 qui a comparé une cohorte prospective chirurgicale et une cohorte rétrospective traitée médicalement par chimiothérapie retrouve une amélioration du délai sans traitement, délai sans progression, durée de survie sans récidive et survie globale (médiane 2,8 vs 0,9 ; 7,4 vs 4,1 ; 30,1 vs 16,9 mois ; $p \leq 0{,}05$) chez les patientes opérées avec intervalle avant récidive < 9,2 mois. Dans le groupe avec délai > 9,2 mois entre la prise en charge initiale et la récidive il n'y a pas de différence selon la thérapeutique [583].

Une étude de Ferrandina et al. en 2012 regroupant des récidives centrales ($n = 12$), et latérales ($n = 7$) retrouvait une différence significative de quelques mois (35 mois vs 8 mois, $p = 0{,}0001$) en faveur de la chirurgie, comparativement à la chimiothérapie ou à l'abstention thérapeutique [584].

Concernant les données observationnelles sur la réalisation de gestes chirurgicaux de type pelvectomie ou LEER (*laterally extended endopelvic resection*) en territoire irradié, les données de la littérature retrouvent en termes de survie globale à 5 ans après pelvectomie des taux variant de 26,7 % à 48 % [427,585–591]. Pour les données concernant spécifiquement les LEER, le taux de survie global à 5 ans varie entre 31,5 % et 49 % [586,592].

Concernant les complications induites par les gestes chirurgicaux, le taux de complications décrit dans la littérature s'échelonne entre 40 % et 83 % [585,587–589,591,593]. La mortalité périopératoire retrouvée est cependant, elle, peu décrite, ou très faible quand décrite.

À noter, plusieurs études descriptives retrouvent une corrélation entre la présence d'une résection chirurgicale complète avec marges de résection négatives comme facteur prédictif d'une augmentation de la survie [586–588].

Le délai de survenue de la récidive suite à la prise en charge initiale semble aussi impacter la survie : en effet Chiantera et al. [427] et Marnitz et al. [588] retrouvent une survie prolongée pour les patientes avec délai > 2 ans entre la prise en charge initiale et la récidive, et dans le sens contraire Mignot et al. retrouvent un impact négatif sur la survie pour les patientes avec délai < 1 an [594].

Synthèse : il n'existe que très peu de données comparatives concernant l'impact de la prise en charge chirurgicale versus la chimiothérapie pour les récidives centro ou latéro-pelviennes des cancers du col traités initialement par radio-chimiothérapie. Toutefois, la chirurgie par exentération pelvienne peut augmenter de façon mineure la survie et doit être donc proposée pour les récidives pelviennes centrales où il n'y a pas d'atteinte de la paroi latérale pelvienne et des ganglions extra-pelviens, avec comme objectif de pouvoir assurer une résection chirurgicale complète.

Une résection centro-pelvienne étendue latéralement peut également être envisagée pour une récidive qui s'étend à proximité ou implique la paroi latérale pelvienne. La morbidité de ces exérèses chirurgicales complexes reste cependant importante, et une évaluation globale des patientes ainsi qu'une information complète doit donc être délivrée.

Les résultats en termes de survie et de contrôle locorégional semblent corrélés au type d'exérèse en marges saines, et au délai écoulé depuis la radio-chimiothérapie première.

9.3. Question 109 : Chez une femme ayant une récidive ganglionnaire d'un cancer du col de l'utérus (P), le traitement par radio-chimiothérapie concomitante (I) par rapport à une chirurgie de type exérèse ganglionnaire (C) permet-il d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 109)

Recommandation 109

Chez une femme ayant une récidive ganglionnaire d'un cancer du col de l'utérus, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la réalisation d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante par rapport à une chirurgie de type exérèse ganglionnaire pour en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Dans la littérature, environ 20 à 40 % des patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus présenteront une récidive (Cho et al., 2019 [595]). Parmi les récidives, les récidives ganglionnaires sont relativement fréquentes puisque les récidives lombo-aortiques isolées représentent 3 à 10,5 % des sites de récurrences (Jeon et al., 2012 [596]), suivi des récidives ganglionnaires supraclaviculaires isolées.

Argumentaire

Concernant la prise en charge des récidives ganglionnaires isolées, il n'existe dans la littérature que deux études avec des données comparatives de plusieurs thérapeutiques.

Cho et al. en 2019 ont comparé plusieurs thérapeutiques chez des patientes présentant une récidive ganglionnaire lombo-aortique isolée, après un traitement initial par radiothérapie. Vingt-sept patientes bénéficiaient d'une radio-chimiothérapie, 6 d'une prise en charge chirurgicale, 5 d'une radiothérapie seule, et 29 d'une chimiothérapie. L'analyse de la survie à 3 ans n'a pas mis en évidence de différence significative entre les sous-groupes de patientes ($p = 0{,}272$) [595].

En 2012, Jeon et al. ont analysé une cohorte de 22 patientes présentant une récidive ganglionnaire extra-pelvienne isolée traitée par radiothérapie ou radio-chimiothérapie, après un traitement initial par chirurgie seule. Dix-huit patientes étaient traitées par radiothérapie, et 4 par radio-chimiothérapie. Il existait une amélioration significative de la survie sans récidive (8,3 % vs 64,8 % ; $p = 0{,}01$) dans le groupe radio-chimiothérapie [596].

Dans les données issues des études observationnelles, l'on observe une durée de survie globale à 5 ans très variable en cas de récidive ganglionnaire isolée extra-pelvienne, puisque celle-ci varie de 30,7 % à 78,8 % selon les études [592–599].

Concernant les facteurs pronostiques impactant la survie, nous retrouvons à nouveau l'impact du délai écoulé entre la prise en charge initiale et la récidive : celui-ci, bien que variable selon les études (de 9 mois à 36 mois) semble être corrélé avec une augmentation de la survie lorsqu'il est plus long [595,596,599,600].

Synthèse : en l'insuffisance des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement un traitement permettant la prise en charge des récidives ganglionnaires.

Par analogie avec la prise en charge initiale, les récidives ganglionnaires localisées en dehors de champs préalablement irradiés peuvent être traitées par radiothérapie externe, si possible en association avec une chimiothérapie concomitante. L'effet thérapeutique de la résection chirurgicale/debulking ganglionnaire n'est pas clair et doit, si possible, toujours être suivi d'une radiothérapie.

9.4. Question 110 : Chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traité initialement par radio-chimiothérapie (P), la ré-irradiation stéréotaxique éventuellement complétée par une chimiothérapie (I) par rapport à la chimiothérapie seule (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 111)

Recommandation 110

Chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traité initialement par radio-chimiothérapie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure sur la place de la ré-irradiation stéréotaxique éventuellement complétée par une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule dans le but d'améliorer le pronostic des patientes.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

La récidive centro-pelvienne après radio-chimiothérapie dans les cancers du col localement évolués est une situation clinique complexe qui nécessite d'un bilan complet par IRM, TEP et examen sous AG afin de définir le contexte et les rapports précis de cette récidive par rapport aux organes de voisinage (paroi pelvienne, vagin, ganglions inguinaux). Les recommandations européennes (ESTRO ESGO ESMO) [571] et américaines (NCCN) [573] sont en faveur de réaliser un traitement chirurgical par pelvectomie (antérieur, postérieur ou mixte) dans les cas où la récidive est centro-pelvienne. Dans les cas où la chirurgie n'est pas envisageable (étendue de la maladie, comorbidités de la patiente ou refus – vue l'envergure de l'intervention), une ré-irradiation avec une curiethérapie guidée par l'image en centre expert est une alternative.

Argumentaire

Kunos et al. [601] ont publié les cas de 6 patientes traitées par stéréotaxie après récidive centro-pelvienne d'un cancer gynécologique dont 1 seul cancer du col : 3 × 6,5 Gy avec Cyberknife ; NED à 4 mois de la fin du traitement ; décès 1 an plus tard sans maladie pelvienne.

Shenker et al. [602] ont réalisé une revue de la littérature en 2022 afin d'établir le rôle de la stéréotaxie dans le traitement primaire ou pour des récurrences dans les cancers gynécologiques ; ils n'ont pas trouvé d'articles ni de publications qui évaluent la place de la stéréotaxie dans les récidives centro-pelviennes après RPCT et curiethérapie sauf celle de kunos [601].

Synthèse : chez une femme ayant une récidive centro-pelvienne d'un cancer du col de l'utérus traité initialement par radio-chimiothérapie (P), la ré-irradiation stéréotaxique est une option marginale. Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure.

10. Champ 7 : situations particulières

10.1. Cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur une pièce d'hystérectomie

10.1.1. Question 111 : Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), la réalisation d'une IRM de stadification postopératoire dans un délai de moins de 6 semaines (I) par rapport à une IRM réalisée plus tard (C) permet-elle d'améliorer la valeur diagnostique de l'IRM ? (PICO 111)

Recommandation 111

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles ne permettent pas de savoir s'il existe un délai postopératoire optimal pour réaliser une IRM lombo-pelvienne de stadification afin d'en améliorer la valeur diagnostique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent des cancers de la femme dans le monde, après le cancer du sein, avec 470 000 nouveaux cas et 230 000 décès par an [603].

Chaque année, près de 3000 femmes développent un cancer du col de l'utérus et 1000 femmes en meurent dont 1100 décès sont évitables chaque année [604]. Le dépistage généralisé par la réalisation d'un frottis cervico-utérin a permis d'augmenter le taux de diagnostic précoce. La prise en charge sera chirurgicale, pour ces stades très précoces, et sera curatrice dans la plupart des cas. Malgré la campagne de dépistage dont la couverture est inférieure à 60 % [604] et reste

insuffisante, on rencontre encore des cancers du col de l'utérus diagnostiqués fortuitement sur pièce d'hystérectomie, réalisées pour des affections gynécologiques bénignes [605], situation fort heureusement rare mais problématique. Se pose alors la question de la conduite à tenir face à ces incidentalomes, quel examen pour la stadification postopératoire ?.

Synthèse : en l'absence de données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une IRM de stadification postopératoire dans un délai de moins de 6 semaines par rapport à une IRM réalisée plus tard afin d'améliorer la valeur diagnostique de l'IRM, en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur pièce d'hystérectomie.

10.1.2. **Question 112 :** *Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), la réalisation d'une TEP-TDM de stadification postopératoire dans un délai de moins de 4 semaines (I) par rapport à une TEP-TDM réalisée plus tard (C) permet-elle d'améliorer la valeur diagnostique de la TEP-TDM ? (PICO 112)*

Recommandation 112

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles ne permettent pas de savoir s'il existe un délai postopératoire optimal pour réaliser une TEP-TDM de stadification afin d'en améliorer la valeur diagnostique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent des cancers de la femme dans le monde, après le cancer du sein, avec 470 000 nouveaux cas et 230 000 décès par an [603].

Chaque année, près de 3000 femmes développent un cancer du col de l'utérus et 1000 femmes en meurent dont 1100 décès sont évitables chaque année [604]. Le dépistage généralisé par la réalisation d'un frottis cervico-utérin a permis d'augmenter le taux de diagnostic précoce. La prise en charge sera chirurgicale, pour ces stades très précoces, et sera curatrice dans la plupart des cas. Malgré la campagne de dépistage dont la couverture est inférieure à 60 % [604] et reste insuffisante, on rencontre encore des cancers du col de l'utérus diagnostiqués fortuitement sur pièce d'hystérectomie réalisées pour des affections gynécologiques bénignes [605], situation fort heureusement rare mais problématique. Se pose alors la question de la conduite à tenir face à ces incidentalomes, quant à l'examen à réaliser pour la stadification postopératoire.

Synthèse : en l'absence de données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement la réalisation d'une TEP-TDM de stadification postopératoire dans un délai de moins de 4 semaines par rapport à une TEP-TDM réalisée plus tard afin d'améliorer sa valeur diagnostique, en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur pièce d'hystérectomie.

10.1.3. **Question 113 :** *Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), une imagerie de stadification postopératoire (I) par rapport aux données exclusives de l'histologie de la pièce opératoire (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 113)*

Recommandation 113

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il n'est pas recommandé de réaliser une imagerie de stadification postopératoire, les données exclusives de l'histologie de la pièce opératoire étant suffisantes.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une imagerie de stadification postopératoire en complément des données exclusives de l'histologie de la pièce opératoire afin d'améliorer le pronostic de ces patientes.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Dans le cadre de la découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur l'analyse histologique d'une pièce d'hystérectomie, la question se pose de gestes éventuellement nécessaires au rattrapage de l'attitude thérapeutique optimale. Dans cette situation, la question d'une imagerie secondaire se pose pour la stadification des cancers de stade IA1 et 1A2.

Argumentaire

Il y a peu, voire pas de données de la littérature portant sur la stadification par imagerie post-hystérectomie en comparaison aux données exclusives de l'histologie de la pièce d'hystérectomie afin d'améliorer le pronostic des cancers du col de l'utérus de stades FIGO IA1-IA2 découverts fortuitement sur pièce opératoire. Les études portent essentiellement sur l'impact de l'évaluation ganglionnaire et la paramétrectomie sur l'amélioration du pronostic des cancers du col de l'utérus microscopique découverts fortuitement sur pièce d'hystérectomie, notamment une étude évaluant la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de la paramétrectomie pratiquée en cas de cancer du col de l'utérus micro invasif découvert fortuitement sur pièce d'hystérectomie comparativement aux patientes de même stade FIGO ayant bénéficié d'une radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante [605]. Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur 147 dossiers de patientes, chez lesquelles a été diagnostiqué un cancer du col de l'utérus microscopique sur pièce d'hystérectomie pour pathologie bénigne, entre 1989–2009. Les critères d'inclusion étaient : l'indication de l'hystérectomie, le résultat du frottis cervico-utérin, le type histologique et grade de la tumeur, présence de tumeur résiduelle sur la pièce d'hystérectomie, présence d'emboles lymphovasculaires, les résultats des procédures de diagnostic, le statut ganglionnaire après paramétrectomie, traitement adjuvant après paramétrectomie, récurrence, traitement des récidives et décès.

La paramétrectomie a été réalisée par laparotomie médiane pour 25 patientes et par laparoscopie chez 4 d'entre elles. La procédure chirurgicale était identique pour les 2 approches à type d'hystérectomie PIVER III. Deux groupes ont été comparés, un groupe paramétrectomie, un groupe radiothérapie/radio-chimiothérapie. La chimiothérapie reçue : deux patientes ont reçu paclitaxel/cisplatine, trois ont reçu 5-fluorouracile/cisplatine, et une a reçu vincristine/ifosfamide/cisplatine. L'étude a porté sur le calcul de la survie globale (OS) et la survie sans récidive (DFS) selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les stades FIGO retrouvés sur les pièces d'hystérectomie sont : IA1 chez 48 patientes (32,7 %), IA2 chez 7 patientes (4,8 %), IB1 chez 85 patientes (57,8 %), IB2 chez 4 patientes (2,7 %) et IIA chez

3 patientes (2,0 %). Sur les 48 patientes stade IA1 : 48 étaient en marges saines, type histologique squameux chez ces 48 patientes, aucune n'a bénéficié d'imagerie postopératoire, 6 patientes (12,5 %) étaient LVSI positive, aucune n'a bénéficié de traitement adjuvant, suivi médian de 158 mois, aucune n'a présenté de récidive. Sur les 99 patientes stade IA2–IIA : 26 n'ont reçu aucun traitement, y compris radiothérapie, radio-chimiothérapie concomitante ou RP (observation/groupe chimiothérapie), 44 patientes ont reçu une radiothérapie ou une radio-chimiothérapie concomitante (groupe RT/CCRT), 29 ont subi une RP (groupe RP) comme traitement définitif après hystérectomie simple.

L'étude conclut que pour les cancers du col de l'utérus stade IA1 occulte découverts après hystérectomie simple, les patientes peuvent bénéficier d'une surveillance simple, quel que soit le statut de LVSI. Pour les cancers de stade plus avancés (stade IA2-IIA), un traitement adjuvant, tel que radiothérapie, radio-chimiothérapie concomitante ou RP, est nécessaire car ces patientes présentent un risque accru de récidive et décès bien qu'elles aient reçu une chimiothérapie adjuvante après hystérectomie simple. La paramétrectomie serait préférable à la radiothérapie, ou à la radio-chimiothérapie concomitante du fait d'un taux plus faible de complications.

Synthèse : les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure à un bénéficie d'une imagerie chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique découvert de manière fortuite sur une pièce d'hystérectomie. Une imagerie de stadification postopératoire ne semble pas être justifiée en cas de cancer de stade IA1.

10.1.4. **Question 114 :** *Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique (I) par rapport à un traitement basé sur les données isolées de la pièce d'hystérectomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 114)*

Recommandation 114

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie il est recommandé de ne pas pratiquer une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique sans embole de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure au bénéfice de la réalisation d'une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 histologique avec emboles de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie il est recommandé de pratiquer une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Dans le cadre de la découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur l'analyse histologique d'une pièce d'hystérectomie, la question se pose de gestes éventuellement nécessaires au rattrapage de l'attitude thérapeutique optimale. Dans cette situation, la question de la stadification ganglionnaire chirurgicale se pose.

Argumentaire

Trois études ont évalué l'intérêt de l'évaluation du statut ganglionnaire en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur pièces d'hystérectomie.

L'objectif de la première étude [605] était d'évaluer la faisabilité et la morbidité d'une prise en charge chirurgicale cœlioscopique et vaginale combinée après découverte inopinée d'un cancer invasif du col utérin à la suite d'une hystérectomie simple. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur dossier clinique, de décembre 2000 à juillet 2005, incluant 10 patientes chez lesquelles a été posé le diagnostic de cancer du col de l'utérus invasif après une hystérectomie simple pour pathologie bégnine ou carcinome in situ. Les dossiers ont été discutés en RCP d'onco-gynécologie qui a conclu à une réévaluation ganglionnaire par voie cœlioscopique complétée par une colpectomie radicale via le même abord cœlioscopique associé à la voie vaginale si possible. Une radiothérapie et/ou curiethérapie adjuvante étaient proposées, si nécessaire, en fonction des données per- et post-opératoires. Les résultats s'exprimaient en termes de survie globale, morbidité et taux de récidive. L'âge moyen était de 41 ans. La voie d'abord était équivalente entre laparoscopique et vaginale. Le stade FIGO était IB1 chez 9 patientes et IB2 chez 1 patiente. Chez 6 patientes, le type histologique était un carcinome épidermoïde dont 1 avec emboles vasculaires, un adénocarcinome chez 2 patientes avec emboles vasculaires, 1 adénosquameux avec emboles vasculaires, un carcinome infiltrant à cellules vitreuses avec emboles vasculaires. Une stadification ganglionnaire cœlioscopique réalisée chez 8 patientes, avec colpectomie élargie complète pour 5 d'entre elles. Le curage pelvien était positif pour une patiente sur huit, avec curage lombo-aortique négatif. Cinq patientes ont reçu de la radiothérapie externe (RTE) et curiethérapie. L'étude observe un risque de récidive supérieur à 60 % entraîné par une hystérectomie (HT) simple en cas de cancer invasif et nécessitant un traitement adjuvant. Cette étude conclut donc, que l'évaluation chirurgicale des patientes atteintes d'un cancer invasif cervical découvert après hystérectomie simple est nécessaire pour connaître le statut réel de ces patientes et décider de l'indication d'un traitement adjuvant.

L'objectif de la seconde étude [124] consistait à tenter d'identifier 1 sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA2 à IB1 et de petites tumeurs ($\leq$ 2 cm) qui pourraient se prêter à une chirurgie moins radicale. Il s'agissait d'une étude rétrospective, sur dossier clinique, réalisée dans 9 hôpitaux Chinois. Les patientes incluses avaient bénéficié d'une HT radicale avec curage pelvien. L'analyse a porté sur l'invasion de l'isthme utérin, l'invasion vaginale, l'invasion paramétriale et l'atteinte ganglionnaire. L'étude a inclus 1632 patientes, la taille de la tumeur supérieure à 2 cm (mesurée en postopératoire) était un facteur prédictif indépendant d'invasion vaginale (p = 0,002), d'invasion paramétriale (p = 0,001) et d'invasion isthmique (p = 0,021). Le carcinome épidermoïde et l'invasion stromale superficielle étaient associés à une faible fréquence d'invasion isthmique (p < 0,001 pour les deux). Parmi les patientes atteintes d'adénocarcinome, l'invasion stromale profonde et l'atteinte de l'espace lymphovasculaire (LVSI) étaient indépendamment associées à l'invasion isthmique (p = 0,006 et p = 0,004, respectivement). L'étude conclut que la faisabilité d'une chirurgie moins radicale sans curage ganglionnaire chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus stade IA2-IB1 avec des facteurs de faible risque ne peut être garantie et nécessiterait des essais cliniques prospectifs à grande échelle.

Dans la troisième étude [606], l'objectif était d'identifier un sous-ensemble de patientes présentant un cancer du col de l'utérus invasif découvert fortuitement dans les suites d'une HT simple et dont l'issue était favorable, de la nécessité d'une RTE ou TTT adjuvant. Il s'agissait d'une étude rétrospective, réalisée dans 3 hôpitaux japonais, d'octobre 2003 à février 2012, sur dossiers cliniques de patientes atteintes d'un

cancer du col de l'utérus découvert fortuitement, 89 patientes étaient éligibles. Les données incluaient : la taille de la tumeur (inférieure ou supérieure à 2 cm), le degré d'invasion stromale (inférieure ou supérieure à 5 mm), l'atteinte ganglionnaire, le TTT adjuvant après HT qui comprenait un curage pelvien ± lombo-aortique, RTE ou radio-chimiothérapie concomitante. L'étude conclut que pour une tumeur inférieure ou égale à 2 cm, avec invasion stromale superficielle, sans atteinte ganglionnaire, et des marges saines sur la pièce d'HT, pourrait ne pas nécessiter de TTT adjuvant, mais cela nécessite une étude à plus grande échelle.

Synthèse : au total, chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 à IA2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, la stadification ganglionnaire chirurgicale systématique améliore le pronostic par rapport à un traitement basé uniquement sur les données isolées de la pièce d'hystérectomie pour les patientes ayant un cancer IA2 avec emboles.

10.1.5. **Question 115** *: Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 à IB3 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM (P), une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique (I) par rapport à un traitement basé sur les données de la pièce d'hystérectomie et de l'imagerie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 115)*

Recommandation 115

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de ne pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien que si les données de l'analyse histologique de la pièce opératoire n'indiquent pas une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB3 histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de ne pas pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien, la patiente devant recevoir une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Dans le cadre de la découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur l'analyse histologique d'une pièce d'hystérectomie, la question se pose de gestes éventuellement nécessaires au rattrapage de l'attitude thérapeutique optimale. Dans cette situation, la question de la stadification ganglionnaire se pose.

Argumentaire

Nous retrouvons trois études évaluant l'intérêt de l'évaluation du statut ganglionnaire en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur pièces d'hystérectomie.

L'objectif de la première étude [603] était d'évaluer la faisabilité et la morbidité d'une prise en charge chirurgicale cœlioscopique et vaginale combinée après découverte inopinée d'un cancer invasif du col utérin à la suite d'une hystérectomie simple. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur dossier clinique, de décembre 2000 à juillet 2005, incluant 10 patientes chez lesquelles a été posé le diagnostic de cancer du col de l'utérus invasif après une hystérectomie simple pour pathologie bégnine ou carcinome in situ (CIS). Les dossiers ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncogynécologie qui a conclu à une réévaluation ganglionnaire par voie cœlioscopique complétée par une colpectomie radicale via le même abord cœlioscopique associé à la voie vaginale si possible. une radiothérapie et/ou curiethérapie adjuvante étaient proposées, si nécessaire, en fonction des données per- et postopératoires. Les résultats s'exprimaient en termes de survie globale, morbidité et taux de récidive. L'âge moyen était de 41 ans, un frottis (FCU) a été retrouvé dans 9 cas sur 10 datant de moins de 1 an et pathologique chez 6 patientes (CIN 2–3, CCIS). La voie d'abord est équivalente entre voie laparoscopique et vaginale chez 5 patientes. Le stade FIGO est IB1 chez 9 patientes et IB2 chez une patiente. Chez 6 patientes, le type histologique est un carcinome épidermoïde dont un avec emboles vasculaires, un ADK chez 2 patientes avec emboles vasculaires, un adénosquameux avec emboles vasculaires, un carcinome infiltrant à cellules vitreuses avec emboles vasculaires. Une stadification ganglionnaire cœlioscopique réalisée chez 8 patientes, colpectomie élargie complète pour 5 d'entre elles. Le curage pelvien était positif pour une patiente sur huit, avec curage lombo-aortique négatif. Cinq patientes ont reçu de la RTE et curiethérapie. L'étude observe un risque de récidive supérieur à 60 % entraîné par une HT simple en cas de cancer invasif et nécessitant un traitement adjuvant. Cette étude conclut donc, que l'évaluation chirurgicale des patientes atteintes d'un cancer invasif cervical découvert après hystérectomie simple est nécessaire pour connaître le statut réel de ces patientes et décider de l'indication d'un traitement adjuvant.

L'objectif de la seconde étude [124] consistait à tenter d'identifier 1 sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA2 à IB1 et de petites tumeurs ($\leq$ 2 cm) qui pourraient se prêter à une chirurgie moins radicale. Il s'agissait d'une étude rétrospective, sur dossier clinique, dans 9 hôpitaux Chinois. Les patientes incluses avaient bénéficié d'une HT radicale avec curage pelvien. L'analyse a porté sur l'invasion de l'isthme utérin, l'invasion vaginale, l'invasion paramétriale et l'atteinte ganglionnaire. L'étude a inclus 1632 patientes, la taille de la tumeur supérieure à 2 cm (mesurée en postopératoire) était un facteur prédictif indépendant d'invasion vaginale (p = 0,002), d'invasion paramétriale (p = 0,001) et d'invasion isthmique (p = 0,021). Le carcinome épidermoïde et l'invasion stromale superficielle étaient associés à une faible fréquence d'invasion isthmique (p < 0,001 pour les deux). Parmi les patientes atteintes d'adénocarcinome, l'invasion stromale profonde et l'atteinte de l'espace lymphovasculaire (LVSI) étaient indépendamment associées à l'invasion isthmique (p = 0,006 et p = 0,004, respectivement). L'étude conclut que la faisabilité d'une chirurgie moins radicale sans curage ganglionnaire chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus stade IA2-IB1 avec des facteurs de faible risque nécessite des essais cliniques prospectifs à grande échelle.

Dans la troisième étude [606], l'objectif était d'identifier un sous-ensemble de patientes présentant un cancer du col de l'utérus invasif découvert fortuitement dans les suites d'une HT simple et dont l'issue était favorable, de la nécessité d'une RTE ou TTT adjuvant. Il s'agissait d'une étude rétrospective, dans 3 hôpitaux japonais, d'octobre 2003 à février 2012, sur dossiers cliniques de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus découvert fortuitement, 89 patientes étaient éligibles. Les données incluaient : la taille de la tumeur (inférieure ou

supérieure à 2 cm), le degré d'invasion stromale (inférieure ou supérieure à 5 mm), l'atteinte ganglionnaire, le TTT adjuvant après HT qui comprenait un curage pelvien ± lombo-aortique, RTE ou radio-chimiothérapie concomitante. L'étude conclut que pour une tumeur inférieure ou égale à 2 mm, avec invasion stromale superficielle, sans atteinte ganglionnaire, et des marges saines sur la pièce d'HT, pourrait ne pas nécessiter de TTT adjuvant, mais cela nécessite une étude à plus grande échelle.

Dans le cadre de la prise en charge adjuvante d'une patiente ayant eu initialement une prise en charge chirurgicale, deux études sont également à retenir.

La première est un essai prospectif randomisé publié par Sedlis et al. en 1999 ayant comparé la survie de 277 patientes ayant bénéficié du traitement chirurgical premier pour un cancer du col de stade IB de type épidermoïde, glandulaire ou mixte [371]. La chirurgie consistait en une hystérectomie totale élargie avec curage pelvien. Les patientes étaient incluses si elles présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : invasion stromale de plus d'un tiers de celui-ci et/ou présence d'emboles lymphovasculaires et/ou diamètre tumoral important (au moins 4 cm). Les patientes étaient randomisées entre l'administration d'une radiothérapie externe et une simple surveillance. L'administration d'une radiothérapie externe chez ces patientes étaient associée à une réduction significative du risque de récidive (RR : 0,53 ; $p = 0{,}008$) avec un taux de survie sans récidive de 79 % pour les patientes ayant reçu une radiothérapie versus 88 % pour celles n'ayant reçu aucun traitement complémentaire. Ce gain de survie était au prix d'une augmentation significative de la morbidité avec 6 % d'effets de grade ¾ dans le groupe radiothérapie contre 2,1 % dans l'autre.

La seconde étude publiée par Peters et al. en 2000 est également un essai prospectif randomisé ayant comparé la réalisation d'une radiothérapie externe seule avec une radiothérapie combinée à une chimiothérapie après une chirurgie première pour un cancer du col de stade IA2 à IIA de type épidermoïde, glandulaire ou mixte [375]. Les 268 patientes incluses avaient toutes eu une hystérectomie totale élargie associée à un curage pelvien premier et avaient un des critères d'éligibilité suivants : atteinte ganglionnaire et/ou atteinte des marges de résection et/ou atteinte paramétriale. Par rapport à une radiothérapie externe seule, la combinaison d'une radiothérapie avec une chimiothérapie était associée avec un gain significatif de survie sans récidive et de survie globale : HR : 2,01 ($p = 0{,}003$) et HR : 1,96 ($p = 0{,}007$), respectivement.

Ces deux essais prospectifs randomisés ont montré que la chirurgie seule ne pouvait être proposée aux patientes ayant un cancer du col de type épidermoïde, glandulaire ou mixte en cas de facteurs de mauvais pronostic, tels que retenus dans les critères d'inclusion. Ces critères sont aujourd'hui encore utilisés pour indiquer la réalisation d'une radiothérapie et chimiothérapie concomitante chez des patientes ayant eu un traitement chirurgical initial. Ils s'appliquent donc parfaitement aux patientes chez lesquelles un cancer du col est découvert de manière fortuite sur une pièce d'hystérectomie. Chez ces patientes, la découverte d'un des facteurs de mauvais pronostic retenus par Peters et Sedlis indique d'emblée la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante.

Synthèse : au total, la stadification ganglionnaire chirurgicale systématique améliore le pronostic en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus de stade IB1 et IB2 histologique comparativement à un traitement basé uniquement sur les données isolées de la pièce d'hystérectomie et de l'imagerie. Néanmoins, selon les critères thérapeutiques actuels, dans la situation où une radio-chimiothérapie concomitante et une curiethérapie sont indiquées sur les critères histologiques, et en particulier sur la taille tumorale (> 3 cm) et/ou sur l'existence de marges non saines, et/ou un envahissement de plus d'un tiers du stroma et/ou sur la présence d'emboles lymphovasculaires, il n'y aucun bénéfice en termes pronostiques à réaliser une stadification chirurgicale ganglionnaire pelvienne si la TEP-TDM ne retrouve pas d'atteinte ganglionnaire.

10.1.6. Question 116 : *Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIA ou plus de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM (P), une stadification ganglionnaire chirurgicale systématique (I) par rapport à un traitement basé sur les données isolées de la pièce d'hystérectomie et de l'imagerie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 116)*

Recommandation 116

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IIA ou plus histologique de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM postopératoire, il est recommandé de ne pas pratiquer une stadification ganglionnaire secondaire systématique par curage pelvien, la patiente devant recevoir une radio-chimiothérapie concomitante complétée d'une curiethérapie.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Dans le cadre de la découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur l'analyse histologique d'une pièce d'hystérectomie, la question se pose de gestes éventuellement nécessaires au rattrapage de l'attitude thérapeutique optimale. Dans cette situation, la question de la stadification ganglionnaire se pose.

Argumentaire

Nous retrouvons trois études ayant évalué spécifiquement l'intérêt de l'évaluation du statut ganglionnaire en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus sur pièces d'hystérectomie.

L'objectif de la première étude [603] est d'évaluer la faisabilité et la morbidité d'une prise en charge chirurgicale cœlioscopique et vaginale combinée après découverte inopinée d'un cancer invasif du col utérin à la suite d'une hystérectomie simple. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur dossier clinique, de décembre 2000 à juillet 2005, incluant 10 patientes chez lesquelles a été posé le diagnostic de cancer du col de l'utérus invasif après une hystérectomie simple pour pathologie bégnine ou CIS. Les dossiers ont été discutés en RCP d'onco-gynécologie qui conclut à une réévaluation ganglionnaire par voie cœlioscopique complétée par une colpectomie radicale via le même abord cœlioscopique associé à la voie vaginale si possible. Une radiothérapie et/ou curiethérapie adjuvante étaient proposées, si nécessaire, en fonction des données per- et postopératoires. Les résultats s'exprimaient en termes de survie globale, morbidité et taux de récidive. L'âge moyen était de 41 ans, un FCU a été retrouvé dans 9 cas sur 10 datant de moins de 1 an et pathologique chez 6 patientes (CIN 2-3, CCIS). La voie d'abord est équivalente entre laparoscopique et vaginale, chez 5 patientes. Le stade FIGO est IB1 chez 9 patientes et IB2 chez une patiente. Chez 6 patientes, le type histologique est un carcinome épidermoïde dont 1 avec emboles vasculaires, un ADK chez 2 patientes avec emboles vasculaires, 1 adénosquameux avec emboles vasculaires, un carcinome infiltrant à cellules vitreuses avec emboles vasculaires. Une stadification ganglionnaire cœlioscopique réalisée chez 8 patientes, colpectomie élargie complète pour 5 d'entre elles. Le curage pelvien était positif pour une patiente sur huit, avec curage lombo-aortique négatif. Cinq patientes ont reçu de la RTE et curiethérapie. L'étude observe un risque de récidive supérieur à 60 % entraîné par une HT simple en cas de cancer invasif et nécessitant un traitement adjuvant. Cette étude conclut donc, que l'évaluation chirurgicale des patientes atteintes d'un cancer invasif cervical découvert après hystérectomie simple est nécessaire pour connaître le

statut réel de ces patientes et décider de l'indication d'un traitement adjuvant.

L'objectif de la seconde étude [124] consistait à tenter d'identifier 1 sous-groupe de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA2 à IB1 et de petites tumeurs (≤ 2 cm) qui pourraient se prêter à une chirurgie moins radicale. Il s'agissait d'une étude rétrospective, sur dossier clinique, dans 9 hôpitaux Chinois. Les patientes incluses avaient bénéficié d'une HT radicale avec curage pelvien. L'analyse a porté sur l'invasion de l'isthme utérin, l'invasion vaginale, l'invasion paramétriale et l'atteinte ganglionnaire. L'étude a inclus 1632 patientes, la taille de la tumeur supérieure à 2 cm (mesurée en post-opératoire) était un facteur prédictif indépendant d'invasion vaginale ($p = 0{,}002$), d'invasion paramétriale ($p = 0{,}001$) et d'invasion isthmique ($p = 0{,}021$). Le carcinome épidermoïde et l'invasion stromale superficielle étaient associés à une faible fréquence d'invasion isthmique ($p < 0{,}001$ pour les deux). Parmi les patientes atteintes d'adénocarcinome, l'invasion stromale profonde et l'atteinte de l'espace lymphovasculaire (LVSI) étaient indépendamment associées à l'invasion isthmique ($p = 0{,}006$ et $p = 0{,}004$, respectivement). L'étude conclut que la faisabilité d'une chirurgie moins radicale sans curage ganglionnaire chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus stade IA2-IB1 avec des facteurs de faible risque, nécessitait des essais cliniques prospectifs à grande échelle.

Dans la troisième étude [606], l'objectif était d'identifier un sous-ensemble de patientes présentant un cancer du col de l'utérus invasif découvert fortuitement dans les suites d'une HT simple et dont l'issue était favorable, de la nécessité d'une RTE ou traitement (TTT) adjuvant. Il s'agissait d'une étude rétrospective, dans 3 hôpitaux japonais, d'octobre 2003 à février 2012, sur dossiers cliniques de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus découverts fortuitement, 89 patientes étaient éligibles. Les données incluaient : la taille de la tumeur (inférieure ou supérieure à 2 cm), le degré d'invasion stromale (inférieure ou supérieure à 5 mm), l'atteinte ganglionnaire, le TTT adjuvant après HT qui comprenait un curage pelvien ± lombo-aortique, RTE ou radio-chimiothérapie concomitante. L'étude conclut que pour une tumeur inférieure ou égale à 2 mm, avec invasion stromale superficielle, sans atteinte ganglionnaire, et des marges saines sur la pièce d'HT, pourrait ne pas nécessiter de traitement adjuvant, mais cela nécessite une étude à plus grande échelle.

Dans le cadre de la prise en charge adjuvante d'une patiente ayant eu initialement une prise en charge chirurgicale, deux études sont également à retenir.

La première est un essai prospectif randomisé publié par Sedlis et al. en 1999 ayant comparé la survie de 277 patientes ayant bénéficié du traitement chirurgical premier pour un cancer du col de stade IB de type épidermoïde, glandulaire ou mixte [371]. La chirurgie consistait en une hystérectomie totale élargie avec curage pelvien. Les patientes étaient incluses si elles présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : invasion stromale de plus d'un tiers de celui-ci et/ou présence d'emboles lymphovasculaires et/ou diamètre tumoral important (au moins 4 cm). Les patientes étaient randomisées entre l'administration d'une radiothérapie externe et une simple surveillance. L'administration d'une radiothérapie externe chez ces patientes étaient associée à une réduction significative du risque de récidive (RR : 0,53 ; $p = 0{,}008$) avec un taux de survie sans récidive de 79 % pour les patientes ayant reçu une radiothérapie versus 88 % pour celles n'ayant reçu aucun traitement complémentaire. Ce gain de survie était au prix d'une augmentation significative de la morbidité avec 6 % d'effets de grade ¾ dans le groupe radiothérapie contre 2,1 % dans l'autre.

La seconde étude publiée par Peters et al. en 2000 est également un essai prospectif randomisé ayant comparé la réalisation d'une radiothérapie externe seule avec une radiothérapie combinée à une chimiothérapie après une chirurgie première pour un cancer du col de stade IA2 à IIA de type épidermoïde, glandulaire ou mixte [375]. Les 268 patientes incluses avaient toute eu une hystérectomie totale élargie associée à un curage pelvien premier et avaient un des critères d'éligibilité suivants : atteinte ganglionnaire et/ou atteinte des marges de résection et/ou atteinte paramétriale. Par rapport à une radiothérapie externe seule, la combinaison d'une radiothérapie avec une chimiothérapie était associée avec un gain significatif de survie sans récidive et de survie globale : HR : 2,01 ($p = 0{,}003$) et HR : 1,96 ($p = 0{,}007$), respectivement.

Ces deux essais prospectifs randomisés ont montré que la chirurgie seule ne pouvait être proposée aux patientes ayant un cancer du col de type épidermoïde, glandulaire ou mixte en cas de facteurs de mauvais pronostic, tels que retenus dans les critères d'inclusion. Ces critères sont aujourd'hui encore utilisés pour indiquer la réalisation d'une radiothérapie et chimiothérapie concomitante chez des patientes ayant eu un traitement chirurgical initial. Ils s'appliquent donc parfaitement aux patientes chez lesquelles un cancer du col est découvert de manière fortuite sur une pièce d'hystérectomie. Chez ces patientes, la découverte d'un des facteurs de mauvais pronostics retenus par Peters et Sedlis indique d'emblée la réalisation d'une radio-chimiothérapie concomitante.

Synthèse : au total, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'identifier un bénéfice évident de la stadification ganglionnaire chirurgicale systématique en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de l'utérus de stade histologique IIA ou plus comparativement à un traitement basé uniquement sur les données isolées de la pièce d'hystérectomie et de l'imagerie. Néanmoins, selon les critères thérapeutiques actuels, une radio-chimiothérapie concomitante et une curiethérapie sont indiquées pour ces patientes. Il n'y a donc aucun bénéfice en termes pronostiques à réaliser une stadification chirurgicale ganglionnaire pelvienne.

10.1.7. Question 117 : Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), un traitement adjuvant [curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie] (I) par rapport à une abstention thérapeutique (C) améliore-t-il le pronostic ? (O) (PICO 117)

Recommandation 117

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant. L'attitude ne sera pas modifiée en fonction de la présence ou non d'emboles.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

La prise en charge des cancers du col à un stade précoce repose sur la réalisation d'une hystérectomie élargie associée à une exploration ganglionnaire. Mais, dans le cas de tumeurs infiltrant moins de 3 mm du chorion en profondeur et en l'absence d'embole, il est possible de proposer un traitement conservateur par simple exérèse chirurgicale sans traitement adjuvant, aux patientes désireuses de préserver leur fertilité. Dans les rares situations où l'on découvre un cancer du col de moins de 3 mm chez des patientes ayant eu une hystérectomie simple, se pose la question de savoir si elles ont reçu le traitement chirurgical optimal. L'objectif de cette question est de déterminer si un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie) après une hystérectomie non élargie est nécessaire en cas de découverte fortuite d'un cancer du col de moins de 3 mm.

Argumentaire

Une seule étude a rapporté la survie de 48 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA1 FIGO 2022 n'ayant pas reçu de

traitement adjuvant après hystérectomie simple [605]. Aucune patiente n'avait bénéficié d'une imagerie postopératoire et 6 présentaient des emboles sur la pièce d'hystérectomie simple (12,5 %). Aucun groupe contrôle n'était analysé et les auteurs ne rapportent aucune récidive après une durée médiane de suivi de 158 mois (range 34–235 mois).

Synthèse : chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA1 (FIGO 2022) de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, les données actuelles de la littérature concernant l'intérêt d'un traitement adjuvant sont très limitées. Néanmoins, aucune récidive n'a été identifiée dans une série de 48 patientes ayant eu un simple suivi post-chirurgical suggérant l'absence de bénéfice d'un traitement adjuvant dans ce cas précis.

10.1.8. Question 118 : *chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB1 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie) (I) par rapport à une abstention thérapeutique (C) améliore-t-il le pronostic ? (O) (PICO 118)*

Recommandation 118

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 sans emboles en marges saines de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant en cas d'évaluation ganglionnaire négative.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2 avec emboles en marges saines de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant en cas d'évaluation ganglionnaire négative.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB1 en marges saines de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie et ayant eu une TEP-TDM, il est recommandé de ne pas réaliser de traitement adjuvant en cas d'évaluation ganglionnaire par curage pelvien négative et d'invasion stromale inférieure à 10 mm.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

La prise en charge des cancers du col IA2 et IB1 repose classiquement sur un traitement chirurgical comportant un élargissement aux paramètres après évaluation ganglionnaire, que soit pratiquée une hystérectomie ou une trachélectomie chez les patientes souhaitant préserver leur fertilité. Un traitement adjuvant n'étant recommandé qu'en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou de marges atteintes sans possibilité de reprise chirurgicale. Les patientes chez lesquelles un cancer du col IA2 ou IB1 est découvert sur pièce d'hystérectomie simple courent théoriquement le risque d'être « sous-traitées » car n'ayant pas eu d'élargissement ni de stadification ganglionnaire. L'objectif de cette question est de déterminer si un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie) est nécessaire après une hystérectomie simple en cas de cancers du col IA2 et IB1 découverts fortuitement sur pièce d'hystérectomie.

Argumentaire

L'étude réalisée par Bai et al. [606] a rapporté la survie de 44 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IB1 FIGO 2022 traitées par hystérectomie simple sans traitement adjuvant. Aucun groupe contrôle n'était analysé et les auteurs ne rapportaient aucune récidive en l'absence de traitement adjuvant. Ces patientes étaient sélectionnées avec un statut ganglionnaire pelvien négatif (par le biais d'un curage pelvien), une invasion stromale inférieure à 5 mm et des berges saines sur la pièce d'hystérectomie.

L'étude de Pareja et al. (2018) [607] a rapporté la survie de 30 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA2 (9 patientes) ou IB1 (21 patientes) (FIGO 2022) avec une invasion stromale inférieure à 10 mm découverte sur pièce d'hystérectomie. Ces patientes ont toutes eu une reprise chirurgicale avec paramétrectomie, colpectomie supérieure et curage pelvien qui n'ont jamais montré de maladie résiduelle. Aucune n'a reçu de traitement adjuvant et parmi ces 30 patientes, une seule a récidivé (tumeur initiale de 10 mm avec invasion stromale de 4 mm et absence d'embole).

Synthèse : chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IB1 (FIGO 2022) de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie la réalisation d'un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou chimiothérapie) par rapport à une abstention thérapeutique n'améliore pas le pronostic.

10.1.9. Question 119 : *Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P), une curiethérapie (I) par rapport à une paramétrectomie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic ? (O) (PICO 119)*

Recommandation 119

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie en marges saines et ayant eu une TEP-TDM, en l'absence de critères de mauvais pronostic, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation d'une curiethérapie par rapport à une paramétrectomie dans le but d'en améliorer le pronostic.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie en marges non saines et ayant eu une TEP-TDM, il est recommandé de réaliser un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie concomitante.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Concernant la prise en charge des cancers du col IB2 identifiés avant prise en charge, il est possible d'adopter deux stratégies thérapeutiques. Soit de réaliser une curiethérapie utérovaginale après stadification ganglionnaire pelvienne puis dans un second temps, une hystérectomie avec élargissement aux paramètres. Soit de réaliser une hystérectomie élargie avec stadification ganglionnaire, suivie d'un traitement adjuvant en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou de marges atteintes sans possibilité de reprise chirurgicale. On peut ainsi considérer que les patientes, chez qui un cancer du col IB2 est diagnostiqué sur pièce d'hystérectomie simple, ont reçu un traitement sous-optimal en raison de l'absence d'élargissement aux paramètres, de l'absence d'évaluation ganglionnaire et de l'impossibilité de réaliser une curiethérapie préopératoire. L'objectif de cette question est de déterminer s'il est préférable de réaliser une curiethérapie « de

rattrapage » ou un élargissement aux paramètres après découverte fortuite d'un cancer du col IB2 sur pièce d'hystérectomie simple.

Argumentaire

Aucune étude comparant la curiethérapie par rapport à une paramétrectomie chez les patientes ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 (FIGO 2020) de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie n'est disponible.

Une étude réalisée par Narducci et al. [608] a comparé la survie de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus majoritairement au stade IB2 (stades allant de IA2 à IIB ancienne FIGO) traitées par paramétrectomie par rapport à une radiothérapie adjuvante (associée ou non à une chimiothérapie concomitante et/ou une curiethérapie). Dans le groupe paramétrectomie, cinq patientes sur 13 ont également bénéficié d'une radiothérapie adjuvante (associée ou non à une chimiothérapie concomitante ou une curiethérapie). S'il n'existait pas de différence significative pour la répartition des stades FIGO et les tailles moyennes des tumeurs entre les deux groupes, les stades étaient plus avancés et les tumeurs de plus grande taille dans le groupe sans paramétrectomie. Plus de récidives étaient observées dans le groupe traitement adjuvant sans paramétrectomie (7,7 % versus 43,8 % avec $p < 0{,}05$).

Des études observationnelles non comparatives ont rapporté le pronostic de patientes opérées d'une paramétrectomie avec colpectomie et curage ganglionnaire après un diagnostic de cancer du col sur pièce d'hystérectomie simple [603,609–615]. Les patientes diagnostiquées au stade FIGO IB1 ou IB2 (classification 2022) n'étaient pas toujours différentiables mais toutes les patientes présentaient une tumeur inférieure à 4 cm. Parmi ces patientes, 9 (8,7 %) présentaient une atteinte paramétriale ou vaginale supérieure après la restadification chirurgicale. Le taux de récidive variait entre 0 et 11 % avec un taux moyen de 5,8 % (6/103).

L'unique récidive dans l'étude de Lu et al. [609] concernait une patiente qui ne présentait pas d'atteinte ganglionnaire initiale et dont la paramétrectomie était en berges saines. Il s'agissait d'une tumeur squameuse avec présence d'emboles.

Les deux récidives décrites par Ayhan et al. [612] concernaient une patiente avec atteinte vaginale et une autre avec atteinte vaginale et paramétriale après reprise chirurgicale.

Dans l'étude de Gori et al. [615], une seule récidive a été rapportée. Elle concernait une patiente n'ayant pas de résidu tumoral ni d'atteinte ganglionnaire (le statut LVSI n'était pas précisé). Les deux patientes avec atteinte ganglionnaire et/ou atteinte paramétriale sont décédées (causes non précisées par les auteurs).

Les deux patientes ayant récidivé dans l'expérience de Leath et al. [613] ne présentaient pas d'atteinte ganglionnaire ni de résidu tumoral et le statut LVSI n'était pas précisé.

On notera en complément deux études ayant évalué la prise en charge adjuvante d'une patiente ayant eu initialement une prise en charge chirurgicale.

La première est un essai prospectif randomisé publié par Sedlis et al. en 1999 ayant comparé la survie de 277 patientes ayant bénéficié du traitement chirurgical premier pour un cancer du col de stade IB de type épidermoïde, glandulaire ou mixte [371]. La chirurgie consistait en une hystérectomie totale élargie avec curage pelvien. Les patientes étaient incluses si elles présentaient au moins un des facteurs de risque suivants : invasion stromale de plus d'un tiers de celui-ci et/ou présence d'emboles lymphovasculaires et/ou diamètre tumoral important (au moins 4 cm). Les patientes étaient randomisées entre l'administration d'une radiothérapie externe et une simple surveillance. L'administration d'une radiothérapie externe chez ces patientes était associée à une réduction significative du risque de récidive (RR : 0,53 ; $p = 0{,}008$) avec un taux de survie sans récidive de 79 % pour les patientes ayant reçu une radiothérapie versus 88 % pour celles n'ayant reçu aucun traitement complémentaire. Ce gain de survie était au prix d'une augmentation significative de la morbidité avec 6 % d'effets de grade ¾ dans le groupe radiothérapie contre 2,1 % dans l'autre.

La seconde étude publiée par Peters et al. en 2000 est également un essai prospectif randomisé ayant comparé la réalisation d'une radiothérapie externe seule avec une radiothérapie combinée à une chimiothérapie après une chirurgie première pour un cancer du col de stade IA2 à IIA de type épidermoïde, glandulaire ou mixte [375]. Les 268 patientes incluses avaient toutes eu une hystérectomie totale élargie associée à un curage pelvien premier et avaient un des critères d'éligibilité suivants : atteinte ganglionnaire et/ou atteinte des marges de résection et/ou atteinte paramétriale. Par rapport à une radiothérapie externe seule, la combinaison d'une radiothérapie avec une chimiothérapie était associée avec un gain significatif de survie sans récidive et de survie globale : HR : 2,01 ($p = 0{,}003$) et HR : 1,96 ($p = 0{,}007$), respectivement.

Ces deux essais prospectifs randomisés ont montré que la chirurgie seule ne pouvait être proposée aux patientes ayant un cancer du col de type épidermoïde, glandulaire ou mixte en cas de facteurs de mauvais pronostic, tels que retenus dans les critères d'inclusion. Ces critères sont aujourd'hui encore utilisés pour indiquer la réalisation d'une radiothérapie et chimiothérapie concomitante chez des patientes ayant d'abord eu un traitement chirurgical.

Synthèse : en l'absence de données dans la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une curiethérapie adjuvante ou une paramétrectomie pour améliorer le pronostic des patientes ayant un cancer du col stade IB2 découvert sur pièce d'hystérectomie simple. Cependant, dans le cas de la mise en évidence de critères de mauvais pronostic histologiques sur la pièce d'hystérectomie selon Peters et Sedlis un traitement par radio-chimiothérapie concomitante sera indiqué.

10.1.10. Question 120 : Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2-IIA de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie (P) un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante) (I) par rapport à une abstention thérapeutique (C) améliore-t-il le pronostic ? (O) (PICO 120)

Recommandation 120

Chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2-IIA (ancienne FIGO) de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie, il est recommandé de réaliser un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante) afin d'en améliorer le pronostic.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Concernant la prise en charge des cancers du col IB2 identifiés avant prise en charge, il est possible d'adopter deux stratégies thérapeutiques. Soit de réaliser une curiethérapie utérovaginale après stadification ganglionnaire pelvienne puis dans un second temps, une hystérectomie avec élargissement aux paramètres. Soit de réaliser une hystérectomie élargie avec stadification ganglionnaire, suivie d'un traitement adjuvant en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou de marges atteintes sans possibilité de reprise chirurgicale. Concernant la prise en charge des cancers du col IB3 ou IIA identifiés avant prise en charge, il est recommandé de réaliser une radio-chimiothérapie concomitante associée à une curiethérapie utérovaginale. On peut considérer que les patientes chez qui un cancer du col IB2 à IIA est diagnostiqué sur pièce d'hystérectomie simple ont reçu un traitement sous-optimal. L'objectif de cette question est de déterminer si la réalisation d'un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante) après hystérectomie simple est nécessaire en cas de découverte d'un cancer du col de stade IB2 à IIA.

Argumentaire

Aucune étude n'a spécifiquement rapporté le pronostic de patientes ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2 à IIA (FIGO 2022) de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie. Une étude a comparé la survie de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade IA2-IIA ancienne FIGO en fonction de la prise en charge après l'hystérectomie simple faisant le diagnostic de cancer du col [605]. Trois groupes ont été comparés : pas de traitement ou chimiothérapie (26 patientes), radiothérapie plus ou moins chimiothérapie concomitante (44 patientes) et paramétrectomie après curage pelvien (29 patientes). Les trois groupes étaient comparables pour toutes les caractéristiques tumorales en dehors du type histologique qui était plus souvent un adénocarcinome chez les patientes opérées par paramétrectomie et curage pelvien. Si les taux de récidive étaient comparables entre les groupes chirurgie (0 %) et radiothérapie externe (6,8 %) ($p = 0{,}199$), le taux était significativement plus élevé dans le groupe de patientes n'ayant reçu aucun traitement ou une chimiothérapie (36,4 %) ($p < 0{,}01$).

Une autre étude du registre de la SEER, rassemblant 2682 patientes, et utilisant le score de propension, a comparé l'impact d'une radiothérapie versus abstention en cas de cancer de col stades I et II majoritairement (98,2 %) découverts fortuitement sur hystérectomie simple [616]. Elle rapporte une meilleure survie globale en cas de radiothérapie complémentaire versus absence de radiothérapie complémentaire après le diagnostic de cancer du col sur pièce d'hystérectomie simple ($p = 0{,}046$).

L'étude de Münstedt et al. a comparé le pronostic de 208 patientes traitées par hystérectomie élargie ± radiothérapie adjuvante pour un cancer du col connu à 80 patientes traitées par hystérectomie simple plus radiothérapie adjuvante (combinant radiothérapie externe et curiethérapie) pour un cancer du col méconnu au moment de l'hystérectomie [617]. Les caractéristiques des patientes étaient peu détaillées (pour le stade FIGO en particulier) et les groupes n'étaient pas comparables pour plusieurs caractéristiques tumorales. Toutefois, le pronostic des patientes traitées par radiothérapie « de rattrapage » ne différait pas de celui des patientes traitées par hystérectomie élargie pour un cancer du col connu. Les survies globales et sans récidives étaient équivalentes.

La cohorte de Smith et al. rapporte une survie sans récidive de 96 % à 5 ans avec une seule récidive parmi les 25 patientes traitées par l'association radiothérapie externe et curiethérapie pour un cancer du col au stade FIGO I-II découvert sur pièce d'hystérectomie simple [618].

Synthèse : chez une patiente ayant un cancer du col de l'utérus de stade IB2-IIA (ancienne FIGO) de découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie simple, la réalisation d'un traitement adjuvant (curiethérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante) semble améliorer le pronostic par rapport à une abstention thérapeutique.

10.2. Cancer du col de l'utérus sur col restant post-hystérectomie subtotale

10.2.1. Question 121 : Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant (P), l'adaptation de la curiethérapie (I) par rapport à un traitement standardisé (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 121)

Recommandation 121

Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant, il est recommandé d'adapter la curiethérapie (intracavitaire et/ou interstitielle) par rapport à un traitement standardisé pour en améliorer le pronostic.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Selon les recommandations françaises et internationales [232,550,570] le traitement standard pour tous les cancers du col de stades localement avancés repose sur une radiothérapie externe, et une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine (RCTC), suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de complément. Les objectifs en curiethérapie sont de 60 Gray (Gy) minimum au CTV (Clinical Target Volume ou volume cible anatomo-clinique) dit à risque intermédiaire (= le col et des marges autour, comprenant l'extension tumorale initiale) et 80-85 Gy au CTV dit à haut risque (= le col, comprenant un éventuel résidu tumoral) dont 45 Gy délivrés en radiothérapie externe, et le reste en curiethérapie.

On distingue deux modalités de curiethérapie :

- **endocavitaire**, où la source radioactive passe par des vecteurs placés au sein d'organes creux, ici le vagin, l'orifice cervical, et la cavité utérine ;
- **interstitielle**, où la source radioactive passe par des vecteurs supplémentaires, ici des aiguilles peuvent être placées dans les paramètres pour traiter des lésions plus volumineuses et obtenir une meilleure dosimétrie.

La curiethérapie est délivrée à l'aide d'une source radioactive (le plus souvent iridium 192). Les techniques modernes permettent d'utiliser la curiethérapie en haut débit de dose (HDR). La capacité d'escalade de dose focale de la curiethérapie de haut débit de dose en complément d'irradiation a été démontrée et cette escalade de dose permet d'augmenter le contrôle local [619]. Les données de la littérature ont permis de mieux caractériser la place relative du débit de dose, de la dose totale et du volume traité dans le contrôle local de la maladie et dans l'incidence des complications.

Argumentaire

Le changement de volume du fait de l'hystérectomie sub-totale peut impacter la proximité des organes à protéger alors que les voies de drainages lymphatiques ni l'anatomie péricervicale (paramètres et organes de voisinage) ne semblent pas être impactées par l'hystérectomie sub-totale préalable.

Il convient de prendre en compte certaines spécificités de la curiethérapie en cas de cancer du col utérin sur col restant :

- d'une part, la proximité du côlon sigmoïde et du rectum par rapport à la tumeur du col de l'utérus, due à l'absence de corps utérin, doit être prise en compte avec soin dans la planification du traitement par curiethérapie. Ces patientes présentent donc un risque plus élevé d'exposition aux radiations de ces organes digestifs pendant la curiethérapie que les patientes dont l'utérus est intact [620]. Historiquement, la prescription de dose en curiethérapie pour le cancer du col de l'utérus était basée sur le point A (c'est-à-dire, le point situé à 2 cm crânialement et latéralement à l'ostium utérin externe). Ces dernières années, la curiethérapie tridimensionnelle guidée par l'image (3D-IGBT) utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie (TDM) s'est répandue, ce qui a permis de délivrer une dose suffisante à la tumeur tout en épargnant les tissus normaux [621,622] ; Cependant, la sécurité et l'efficacité de l'IGBT 3D pour le cancer sur col restant restent discutées [623] ;
- d'autre part, la proximité des anses grêles limite les possibilités d'escalade de dose au niveau du col utérin par curiethérapie intracavitaire ± interstitielle. Le pronostic semble donc potentiellement un peu moins bon.
- enfin, il existe un risque de perforation probablement plus important au moment de l'implantation justifiant l'utilisation de l'échographie abdominale dans le même temps pour limiter ce risque.

Dans une étude rétrospective portant sur 77 cas de cancer sur col restant, Hannoun-Lévi et al. rappellent la problématique de la

nouvelle disposition anatomique secondaire à l'hystérectomie subtotale soulevant les difficultés du placement d'une source endocervicale trop courte, le cas échéant, lors des applications de curiethérapie endocavitaire. Dans ce cas précis, les études dosimétriques indiquent une augmentation des volumes d'isodose de référence car l'absence de source endocervicale entraîne un vide entre les deux sources vaginales. Une isodose de référence importante couvrant bien le volume cible entraîne une surdose des organes critiques (vessie, rectum, intestin grêle), tandis qu'une isodose plus petite est liée à un risque accru de récidive locale. Cette problématique semble pouvoir être résolue en utilisant des aiguilles interstitielles mais les pratiques restent hétérogènes dans les centres réalisant de la curiethérapie.

Dans leur série, les auteurs rapportent un taux d'échec de la pose de la source endocervicale chez 4 patientes ($n = 4/77$) ; deux patientes ont présenté des complications de grade 2, 3 et 4 mais aucune récidive. Une patiente présentant une tumeur de stade IIB avec atteinte paramétriale proximale a été traitée par radiothérapie exclusive incluant une curiethérapie endocavitaire sans source endocervicale. Elle a développé une fistule recto-vaginale associée à une sténose sigmoïdienne et une complication urétrale. Chez cette patiente, une dose 50 Gy avait été délivrée lors de la radiothérapie externe puis une curiethérapie de 10 Gy avec un volume isodose de référence trop important (290 cm^3) [624].

En 1995, Pernot et al. ont rapporté que le volume de l'isodose de référence (60 Gy), était un facteur pronostique significatif pour les complications de grade 3 et de grade 4 lorsqu'il était supérieur à 200 cm^3 dans le cadre des cancers du col de l'utérus avec utérus « en place » [625].

En raison du faible nombre de patientes dans la série de Hannou-Lévi et al. [624], il est difficile d'établir des recommandations, mais il semble que la curiethérapie endocavitaire doit utiliser trois vecteurs, afin de faire passer la source radioactive, pour être efficace. Dans le cas contraire, il est probablement préférable de réaliser une curiethérapie interstitielle afin de traiter le volume optimal.

Synthèse : au total, même s'il n'existe aucune étude comparative, nous disposons d'études rétrospectives de cohortes permettant de penser que l'adaptation de la curiethérapie par rapport à un traitement standardisé permettrait d'améliorer le pronostic. La curiethérapie est obligatoire dans les cancers du col, y compris sur col restant. Elle permet une escalade de dose et cette escalade permet d'augmenter le contrôle local. Sa technique reste la même. Les volumes à irradier sont à adapter, mais les objectifs de dose restent les mêmes. Des précautions lors de sa réalisation doivent être prises pour limiter les complications liées aux modifications anatomiques locales en cas de cancer du col sur col restant.

10.2.2. Question 122 : Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant (P), l'adaptation de la radiothérapie (I) par rapport à un traitement standardisé (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 122)

Recommandation 122

Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant, il est recommandé d'adapter la radiothérapie par rapport à un traitement standardisé.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Concernant la radiothérapie externe, le traitement standardisé comprend une radiothérapie conformationnelle avec une modulation d'intensité avec une administration de 45 Gy au niveau pelvien. La radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) est particulièrement attractive dans les cancers du col utérin car elle permet de traiter un volume cible de forme complexe (col utérin, utérus, paramètres, vagin et aires ganglionnaires pelviennes), tout en limitant la dose aux organes à risque, en particulier digestifs, avec un impact clinique démontré sur la toxicité digestive [626].

Argumentaire

La radiothérapie est largement utilisée pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sur col restant, avec une radiothérapie externe pelvienne délivrant une dose de 40–50 Gy suivie d'une curiethérapie endocavitaire [624].

Dans une étude observationnelle descriptive de 213 cas de cancer sur col restant publiée en 1993, Barillo et al. ont rapporté des taux de complications de grade 1,2,3 et 4 en cas de radiothérapie externe exclusive respectivement de 42,5, 44, 12,5 et 1 % [627].

Dans une étude rétrospective portant sur 263 patientes atteintes d'un cancer sur col restant, Miller et al. ont rapporté un taux de complications de 30 % dont 9 (3,7 %) décès liés aux complications de l'irradiation. L'influence de la dose de radiation sur le taux de complications n'est pas bien définie, de nombreuses combinaisons de traitement différentes ayant été effectuées et répertoriées dans la littérature. Dans cette même série, les complications urinaires et digestives étaient plus fréquentes chez les patientes atteintes d'un cancer du col restant que chez celles atteintes d'un cancer avec utérus intact. Le fait que les anses grêles soient plus souvent impliquées dans les complications chez les patientes atteintes d'un carcinome sur col restant est attribué à trois facteurs : (1) l'accent mis sur la radiothérapie externe, (2) un phénomène adhérentiel post-chirurgical, et (3) l'absence de l'utérus (ayant un rôle « d'obstacle ou de bouclier »). L'adaptation de la radiothérapie peut permettre une amélioration du pronostic en termes de survie, comparable aux patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (survie similaire selon Miller et al.) tout en notant que l'antécédent chirurgical semble prédisposer les patientes à un risque plus élevé de complications liées à la radiothérapie [628]. Ces résultats sont discordants avec ceux de Silva et al. qui dans leur étude portant sur 14 cas, n'ont pas mis en évidence de complications liées à la radiothérapie chez les patientes traitées [629]. De plus, selon Hellmström et al. dans une étude rétrospective analysant 143 patientes atteintes de cancer sur col de l'utérus restant, les auteurs rapportent une limitation de l'administration de doses appropriées lors de la radiothérapie, pouvant être responsable d'un pronostic plus sombre [630].

Cependant, la radiothérapie exclusive semble donner des résultats similaires en termes de contrôle locorégional, de survie et de complications à stade égal pour le cancer sur col restant, par rapport au carcinome développé sur un « utérus en place » [624].

Synthèse : au total, il n'existe pas d'étude comparative ayant évalué l'impact d'une adaptation de la radiothérapie externe en cas de prise en charge d'un cancer du col sur col restant. Cependant, les variations anatomiques générées par l'antécédent d'hystérectomie sub-totale exposent les patientes à un risque de surdosage des organes à risque et donc de toxicité. L'adaptation du volume à irradier est nécessaire puisque la place occupée par l'utérus est désormais comblée par les structures digestives et urinaires et permettrait ainsi d'améliorer le pronostic en limitant la morbidité.

10.2.3. Question 123 : Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus sur col restant bénéficiant d'une radio-chimiothérapie concomitante (P), la réalisation d'une curiethérapie complémentaire (I) par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante seule avec boost RT (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 123)

Recommandation 123

Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant et bénéficiant d'une radio-chimiothérapie concomitante, il est recommandé de réaliser une curiethérapie complémentaire plutôt qu'un boost afin d'en améliorer le pronostic.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Le changement de volume du fait de l'hystérectomie sub-totale peut impacter la proximité des organes à protéger alors que les voies de drainages lymphatiques ni l'anatomie péricervicale (paramètres et organes de voisinage) ne semblent être impactées par l'hystérectomie sub-totale préalable.

Argumentaire

Dans une étude observationnelle descriptive de 213 cas de cancer sur col restant publiée en 1993, Barillo et al. ont comparé le pronostic des patientes traitées par radiothérapie externe seule (n = 42) avec celles traitées par radiothérapie externe et curiethérapie (n = 86), en termes de contrôle locorégional et de survie globale [627].

L'irradiation externe exclusive a été réalisée pour 22 % des stades II (n = 16/72), 40 % des stades III (n = 17/42), et 89 % des stades IV (n = 8/9) selon la classification FIGO 1971. Un traitement combinant une radiothérapie externe avec une curiethérapie a été réalisée pour 73,6 % des stades II (n = 53/72), 59,5 % des stades III (n = 25/42) et 11 % des stades IV (n = 1/9). La principale raison évoquée par les auteurs pour laquelle la curiethérapie n'avait pas été réalisée était les mauvaises conditions anatomiques locales en lien avec une atrophie vaginale marquée.

Les patientes présentant une maladie de stade II, avait significativement un meilleur contrôle locorégional lorsqu'elles bénéficiaient d'un traitement combinant la radiothérapie externe et la curiethérapie vs une irradiation externe exclusive (81,5 % vs 38,5 %, $p < 0{,}001$). Des différences similaires ont été observées en termes de survie globale à 5 ans (68 % vs 33 % ; $p < 0{,}001$).

Cela souligne l'importance du boost de curiethérapie qui permet de délivrer une dose totale plus élevée au volume cible. Comme ces deux groupes étaient comparables en ce qui concerne la distribution des stades et le volume tumoral (plus de 3 cm dans 46 % vs 44 %), cette étude a permis de mettre en évidence que de meilleurs résultats sont obtenus lorsque la curiethérapie faisait partie de la stratégie thérapeutique [627].

Synthèse : au total, chez les patientes présentant un cancer du col utérin sur col restant, les données de la littérature nous permettent de penser que la réalisation d'une curiethérapie complémentaire à une radio-chimiothérapie concomitante améliore le pronostic par rapport à une radio-chimiothérapie concomitante seule avec boost en radiothérapie. L'escalade de dose en curiethérapie est meilleure qu'avec un boost en radiothérapie externe.

10.2.4. **Question 124** *: Chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus sur col restant ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante (P), la réalisation d'une trachélectomie de clôture (I) par rapport à l'absence de réalisation de celle-ci (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (O) ? (PICO 124)*

Recommandation 124

Chez une patiente présentant un cancer du col de l'utérus sur col restant bénéficiant d'une radio-chimiothérapie concomitante suivie de curiethérapie en réponse complète, il est recommandé de ne pas réaliser de chirurgie de clôture.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Dans les cancers du col de l'utérus (avec utérus en place) de stade localement avancé, la chirurgie de clôture vise à améliorer le contrôle local de la maladie. Les données semblent peu concluantes en ce qui concerne la survie. Plusieurs études ont montré le bénéfice d'une chirurgie adjuvante permettant une amélioration de la survie sans récidive [403,631], voire de la survie globale [400,402]. Néanmoins, ces résultats prometteurs en termes de survie n'ont pas été confirmés dans une revue récente de la Cochrane [632].

D'autre part, la morbidité chirurgicale est importante chez ces patientes initialement traitées par radio-chimiothérapie concomitante, et curiethérapie avec des taux de complications per-, et postopératoires rapportés dans la littérature oscillant entre 10 et 25 % [377,633]. Il semblerait que la morbidité puisse être améliorée par l'utilisation d'un abord laparoscopique [550,619,633,634]. En 2019, Koh et al., dans les recommandations *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, suggèrent la possibilité de réalisation d'une chirurgie de clôture par hystérectomie chez les patientes dont l'étendue de la maladie ou l'anatomie utérine ne permet pas une couverture adéquate par la curiethérapie [550].

Argumentaire

Les principaux traitements du cancer du col utérin sur col restant sont la radiothérapie/curiethérapie et la trachélectomie radicale [634].

Dans l'étude de Hellström et al. portant sur 161 cas de cancer sur col restant, certaines patientes (nombre non précisé) ont bénéficié d'une curiethérapie puis d'une chirurgie de clôture (trachélectomie par voie vaginale associée à une lymphadénectomie pelvienne). Certains cas (nombre non précisé) de cancers récidivants après une irradiation externe ont également bénéficié d'une chirurgie de clôture [635]. Aucune donnée concernant le pronostic des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de clôture n'est précisée dans cette étude.

Dans l'étude de Barillot et al., 33 cas de cancers sur col restant ont été traités par radiothérapie et chirurgie dont 4 par chirurgie de clôture par trachélectomie après radiothérapie [627].

La stratégie thérapeutique choisie par les auteurs ne semblait pas avoir d'influence sur le contrôle locorégional. Néanmoins, les auteurs ont mis en évidence une augmentation majeure de la morbidité en cas de traitement combiné associant une radiothérapie suivie d'une chirurgie versus une radiothérapie exclusive (41 contre 12,5 % pour les complications G3 ; 11 contre 1 % pour les complications G4). Ces constatations ont amené les auteurs à privilégier un traitement par radiothérapie seule (irradiation externe plus curiethérapie) dans le traitement des cancers du col de l'utérus sur col restant [627].

Malheureusement aucune étude dans la littérature n'a évalué l'impact pronostique d'une trachélectomie de clôture par rapport à l'absence de réalisation de celle-ci chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus sur col restant ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante première.

Synthèse : compte tenu de l'absence de données dans la littérature, il n'y a pas d'argument pour dire qu'une trachélectomie de clôture par rapport à l'absence de réalisation de celle-ci chez une femme ayant un cancer du col de l'utérus sur col restant ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante première améliore le pronostic. Cepen-

dant, quelques auteurs rapportent de plus, une morbidité augmentée en cas de chirurgie de clôture chez des patientes ayant bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante néoadjuvante.

10.3. Cancer du col de l'utérus chez la femme âgée

10.3.1. Question 125 : Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de stade avancé (P), la radio-chimiothérapie (I) versus la radiothérapie seule (c) permet-elle d'améliorer le pronostic (ou la survie) O ? (PICO 125)

Recommandation 125

Chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col utérin localement avancé et capable de supporter une chimiothérapie, il est recommandé de réaliser une radio-chimiothérapie concomitante plutôt qu'une radiothérapie seule pour améliorer la survie globale et la survie sans récidive.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Il existe environ 2800 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus par an avec un peu moins de 900 décès par an en France, pays où un dépistage est organisé jusqu'à 65 ans. Le premier pic d'incidence du cancer du col de l'utérus est aux environs de 45 ans mais il existe un second pic d'incidence entre 60 et 70 ans [636]. Environ 30 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans mais comptant pour 53 % des décès par cancer du col [637–639]. La survie spécifique liée au cancer à 5 ans est de 38 % pour la population de plus de 75 ans contre 66 % (65–75 ans) à 82 % (15–44 ans) pour toutes les autres tranches d'âge (Invs 2008). Les données des autres pays occidentaux sont proches, par exemple la base de données américaines SEER montre que 21 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans [640].

Les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du col utérin sont diagnostiquées à un stade plus avancé que les personnes plus jeunes : 54,8 % à un stade FIGO IB2-IVA et 33 % à un stade FIGO IVB pour les personnes de plus de 65 ans contre 33,7 % et 8,0 % pour les moins de 45 ans en France [639]. Sur la base américaine SEER, on retrouve des chiffres à 42 % et 22 % respectivement pour les plus de 65 ans et 34 % et 13 % pour les moins de 65 ans, respectivement [640].

Pour les patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé (stade IB2-IVA de la FIGO), seulement 29,2 % des patientes de plus de 65 ans reçoivent le traitement recommandé (i.e., radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie) contre 51,9 % à 66,1 % pour les différentes tranches d'âge de moins de 65 ans en France [639]. En miroir pour les stades précoces (traitement recommandé : chirurgie) et les stades métastatiques (FIGO IVB) (traitement recommandé : chimiothérapie), les pourcentages du respect des recommandations sont plus concordants entre les tranches d'âge [639].

Plusieurs essais randomisés ont montré le bénéfice de l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie seule dans les cancers du col localement avancés. La revue de la Cochrane de 2010 confirme ce bénéfice avec un gain en survie sans récidive de 8 % et un gain en survie globale de 6 % à 5 ans [373]. Les chimiothérapies à base de platine ou non sont efficaces, sans supériorité de l'une par rapport à l'autre. Le protocole le plus fréquent est à base de cisplatine (40 mg/m^2 de manière hebdomadaire). Cependant, la majorité des patientes incluses dans ces essais avait moins de 65 ans.

Pour les cancers du col localement avancés, le traitement recommandé est la radio-chimiothérapie concomitante (RCC) suivie d'une curiethérapie. L'objet de la présente PICO est de déterminer si la radio-chimiothérapie versus la radiothérapie apporte un bénéfice dans la population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé.

Argumentaire

La réalisation de l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie semble faisable chez les personnes âgées mais dépend de l'état de fragilité (les comorbidités ou les vulnérabilités) de la patiente. Il n'existe pas d'étude randomisée réalisée dans une population de personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé comparant la radio-chimiothérapie versus la radiothérapie seule. Seules 3 études rétrospectives de cohorte ont permis d'appréhender la question PICO spécifiquement dans le contexte des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus.

Seule une étude prospective, randomisée, multicentrique spécifique à la population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus pourrait permettre de répondre à la question de manière plus robuste.

Dans la littérature, nous avons retrouvé 3 études qui traitent de la radio-chimiothérapie concomittante (RCC) versus radiothérapie dans le cancer du col utérin localement avancé chez les personnes âgées et donc en lien avec la question PICO.

La première étude est publiée en 2017 par Wang et al. [641]. Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte chinoise de 2006 à 2014 qui a inclus 73 patientes de plus de 70 ans, 24 ont reçu de la RCC et 49 de la radiothérapie exclusive. En termes de faisabilité de la RCC, 11 patientes ont reçu plus de 4 cycles de chimiothérapie, et 13 patientes moins de 4 cycles du fait de toxicités (hématologiques pour 4 patientes, gastro-intestinales pour 4 patientes, rénales pour 1 patiente et refus de poursuivre pour 4 autres patientes). L'incidence des toxicités hématologiques étaient de 16,3 % pour le groupe radiothérapie seule et 62,5 % pour le groupe RCC ($p < 0{,}001$). L'utilisation de la RCC (vs radiothérapie seule) est un facteur indépendant (analyse multivariée) d'amélioration de la survie globale, spécifique par cancer et de survie sans récidive. Le taux de survie globale à 3 ans était ainsi de 54,3 % pour la radiothérapie seule et 83,1 % pour la RCC, la survie spécifique à 3 ans de 56,8 % et 87,1 % et la survie sans récidive de 57,6 % et 83,3 %, respectivement.

La deuxième étude a été publiée en 2018 par Cushman T et al. [642]. Il s'agit d'une analyse de cohorte rétrospective américaine sur la « National Cancer Database ». Entre 2004 et 2013, les critères d'inclusion étaient la réalisation d'une radiothérapie (seule ou associée à de la chimiothérapie) en postopératoire chez des patientes atteintes d'un cancer du col mais pour qui on notait des marges atteintes, une atteinte ganglionnaire ou une atteinte paramétriale. Il s'agissait donc d'une indication de « rattrapage » d'un traitement chirurgical. Cent soixante-six patientes de plus de 70 ans ont été incluses dont 62 ont reçu de la radiothérapie seule et 104 de la RCC. Les 2 cohortes n'étaient pas homogènes en termes oncologique avec plus d'atteinte ganglionnaire ou paramétriale dans le bras RCC ($p = 0{,}004$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale dans les 2 cohortes : médiane de survie de 56,1 mois (IC 95 % = 36,1–76) pour la radiothérapie seule et 43,5 mois (05 % IC = 36,3–50,6) pour la RCC ($p = 0{,}314$). Il n'y avait pas d'information disponible sur la toxicité des traitements.

La 3^{e} étude est publiée en 2019 par You K et al. [643]. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de 2004 à 2015 qui a inclus 246 patientes de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du col localement évolué, 108 patientes avec radiothérapie seule et 138 avec RCC. Les 2 cohortes étaient similaires sauf pour l'âge moyen : 68 ans (65–75) pour le groupe RCC et 71 ans (65–84) pour le groupe radiothérapie seule, $p = 0{,}035$. Le taux de survie globale à 5 ans était de 72,9 % pour la radiothérapie et 82,2 % pour la RCC ($p = 0{,}016$) et le taux de survie sans récidive était de 58,2 % pour la radiothérapie et 75,5 % pour la RCC ($p = 0{,}028$). La RCC était associée significativement en multivarié à une meilleure survie sans récidive (HR 0,482,

IC 95 % (0,255–0,910), $p = 0,024$). La toxicité hématologique et digestive était significativement supérieure dans le groupe RCC.

Synthèse : la RCC augmente la survie des patientes âgées de plus de 65 ans ou 70 ans atteintes d'un cancer du col localement avancé par rapport à la radiothérapie seule. L'ajout de la chimiothérapie augmente la toxicité, notamment hématologique, du traitement par rapport à la radiothérapie, empêchant parfois la réalisation de la totalité du protocole de chimiothérapie. L'enjeu est donc de sélectionner les patientes âgées capables de recevoir la RCC par rapport à la radiothérapie seule sans une morbidité excessive. Il n'y a pas de publication spécifique au cancer du col localement avancé sur une évaluation gériatrique préalable permettant de sélectionner les patientes pour la RCC ou la radiothérapie seule. On peut citer le score CRASH, qui intègre des variables gériatriques pour permettre d'estimer le risque de complications hématologiques ou non hématologiques de la chimiothérapie, indépendamment du type de cancer [644]. Si la chimiothérapie est contre-indiquée, la radiothérapie seule reste une option valide.

10.3.2. Question 126 : *Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de stade précoce (P), la chirurgie (hystérectomie élargie) (I) versus la radiothérapie seule (c) permet-elle d'améliorer le pronostic (ou la survie) O ? (PICO 126)*

Recommandation 126

Chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col utérin précoce et sans fragilité, il est recommandé une prise en charge identique à celle d'une patiente jeune plutôt qu'une radiothérapie pelvienne et curiethérapie afin d'améliorer la survie globale et sans récidive.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Chez une patiente âgée avec vulnérabilité atteinte d'un cancer du col utérin précoce, il est recommandé de privilégier la radiothérapie, plutôt qu'une chirurgie pour améliorer la survie.

RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Introduction

Il existe environ 2800 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus par an avec un peu moins de 900 décès par an en France, pays où un dépistage est organisé jusqu'à 65 ans. Le premier pic d'incidence du cancer du col de l'utérus est aux environs de 45 ans mais il existe un second pic d'incidence entre 60 et 70 ans [636]. Environ 30 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans mais comptant pour 53 % des décès par cancer du col [637–639]. La survie spécifique liée au cancer à 5 ans est de 38 % pour la population de plus de 75 ans contre 66 % (65–75 ans) à 82 % (15–44 ans) pour toutes les autres tranches d'âge (Invs 2008). Les données des autres pays occidentaux sont proches, par exemple la base de données américaine SEER montre que 21 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans [640].

Les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du col utérin sont diagnostiquées à un stade précoce (< FIGO IB2) dans 12,2 % des cas en France [639] ou dans 36 % des cas sur la base américaine SEER [640].

Le traitement recommandé pour les cancers du col utérin précoce est l'hystérectomie élargie. La voie d'abord élective était la voie mini-invasive jusqu'à la publication de la LACC study en 2018. La voie mini-invasive diminue la morbidité périopératoire de manière significative par rapport à la voie d'abord par laparotomie [645,646]. La LACC study publiée en 2018 a montré une diminution de la survie sans récidive (taux de survie sans récidive à 5 ans : 86 % versus 96 %, $p < 0,05$) et de la survie globale (taux de survie globale à 3 ans de 93,8 % versus 99 %, HR = 6, IC 95 % 1,77–20,3) de manière significative de la voie mini-invasive par rapport à la voie par laparotomie [263]. Dans la LACC study avec une moyenne d'âge de 46 ans dans les 2 bras, il y avait très peu de patientes âgées de plus de 70 ans. Ces 2 critères de jugement (moins de complications périopératoires mais une moins bonne survie globale pour la voie mini-invasive) sont à discuter particulièrement pour les patientes âgées. En effet, dans une cohorte américaine de 8199 patientes, Georges et al. ont montré que les patientes de plus de 70 ans (versus les patientes de moins de 50 ans) ont, après une hystérectomie élargie par laparotomie pour cancer du col, plus de complications peropératoire (9,1 %, vs 4,8 %, $p = 0,0003$), du site opératoire (17,5 % vs 10,9 %. $p < 0,0001$) et médicales (19,5 % vs 9,9 % $p < 0,0001$). Pour ces 2 tranches d'âge, il existe des difficultés de sortie d'hospitalisation pour 12,3 % versus 0,5 % des patientes ($p < 0,0001$) et également un risque de mortalité périopératoire de 30 fois supérieur pour les patientes de plus de 70 ans versus moins de 50 ans ($p < 0,0001$) [647]. Ainsi, pour choisir la voie d'abord chirurgicale (cœlioscopie versus laparotomie) chez une personne de plus de 70 ans, le chirurgien est partagé entre le risque d'un décès en périopératoire augmenté versus un risque à moyen terme d'une moins survie globale et donc de mortalité par cancer.

Argumentaire

Concernant la place du curage pelvien ou du prélèvement du ganglion sentinelle pelvien dans la sous-population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col précoce, les données sont inexistantes hormis leur faisabilité. L'essai Senticol I a montré une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative du ganglion sentinelle par rapport au curage pelvien avec moins de morbidité, ce qui est particulièrement intéressant chez les personnes âgées [237].

Concernant la place de la radiothérapie dans le traitement du cancer du col précoce, il n'y a pas de publication spécifique aux personnes âgées. On trouve plusieurs publications randomisant la radiothérapie versus chirurgie dans le cancer du col précoce (FIGO IB à FIGO IIa) (5 publications après 2000) montrant des survies similaires pour les tumeurs de moins de 4 cm. La morbidité post-thérapeutique est significativement supérieure dans le bras chirurgie, mais souvent un traitement adjuvant par radiothérapie était associé à la chirurgie [372,648–651]. La radiothérapie est donc une bonne alternative à la chirurgie pour une patiente âgée atteinte d'un cancer du col précoce qui serait inopérable du fait de contre-indications anesthésiques par exemple.

Plusieurs études rétrospectives indiquent que la chirurgie chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col utérin est faisable au prix d'une morbidité plus importante que pour des patientes plus jeunes [647,652,653]. La radiothérapie est également faisable et acceptable chez une personne âgée atteinte d'un cancer du col utérin [641–643].

Il n'existe pas d'étude réalisée dans une population de personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade précoce randomisant la chirurgie versus la radiothérapie. Il n'existe que des études de cohorte montrant que la chirurgie est faisable chez les personnes âgées au prix d'une morbidité plus élevées que pour les patientes plus jeunes.

Seule une étude prospective, randomisée, multicentrique spécifique à la population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus précoce pourrait permettre de répondre à la question de la place de la chirurgie (et de sa voie d'abord) versus radiothérapie.

Pour appréhender la question PICO sur la place de la chirurgie versus radiothérapie pour les patientes âgées atteintes d'un cancer du col précoce, il n'a pas été identifié de publications permettant de répondre à la question. Il existe simplement des données de cohorte indiquant que la chirurgie ou la radiothérapie sont faisables dans cette tranche d'âge. Si une chirurgie est décidée pour une patiente âgée

atteinte d'un cancer du col précoce, la voie d'abord entre voie mini-invasive (robotique ou non) versus laparotomie est à discuter particulièrement : la laparotomie entraîne un surrisque de mortalité périopératoire (et d'autres complications) chez une personne âgée et la voie mini-invasive entraîne une diminution de la survie globale et donc de mortalité par cancer à moyen terme.

Synthèse : il n'est pas possible de répondre à la question PICO avec les données actuelles de la littérature. Pour une patiente âgée en bon état général et atteinte d'un cancer du col précoce, il n'y a pas lieu, a priori, de modifier la prise en charge par rapport aux recommandations d'une patiente plus jeune. En cas de fragilité et de chirurgie possible, la voie mini-invasive offre des avantages certains de contrôle des morbidités périopératoires et notamment de diminution de la mortalité. En cas de grande fragilité ou vulnérabilités chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col précoce, une radiothérapie exclusive est une bonne option permettant un contrôle très satisfaisant de la maladie oncologique.

10.3.3. **Question 127 :** *Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de stade avancé (P), la réalisation d'une curiethérapie en complément de la radio-chimiothérapie ou de la radiothérapie (I) versus la radio-chimiothérapie ou la radiothérapie seule (c) permet-elle d'améliorer le pronostic (ou la survie) O ?*

Recommandation 127

Chez une patiente âgée atteinte d'un cancer du col utérin localement avancé, il est recommandé de réaliser une curiethérapie en plus de la radio-chimiothérapie ou de la radiothérapie seule pour améliorer la survie globale, la survie spécifique au cancer et la survie sans récidive.

RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Introduction

Il existe environ 2800 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus par an avec un peu moins de 900 décès par an en France, pays où un dépistage est organisé jusqu'à 65 ans. Le premier pic d'incidence du cancer du col de l'utérus est aux environs de 45 ans mais il existe un second pic d'incidence entre 60 et 70 ans [636]. Environ 30 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans mais comptant pour 53 % des décès par cancer du col [637–639]. La survie spécifique liée au cancer à 5 ans est de 38 % pour la population de plus de 75 ans contre 66 % (65–75 ans) à 82 % (15–44 ans) pour toutes les autres tranches d'âge (Invs 2008). Les données des autres pays occidentaux sont proches, par exemple la base de données américaine SEER montre que 21 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans [640].

Les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du col utérin sont diagnostiquées à un stade plus avancé que les personnes plus jeunes : 54,8 % à un stade FIGO IB2-IVA et 33 % à un stade FIGO IVB pour les personnes de plus de 65 ans contre 33,7 % et 8,0 % pour les moins de 45 ans en France [639]. Sur la base américaine SEER, on retrouve des chiffres à 42 % et 22 % respectivement pour ces stades pour les plus de 65 ans et 34 % et 13 % pour les moins de 65 ans, respectivement pour ces mêmes stades [640].

Pour les patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé (Stade IB2-IVA de la FIGO), seulement 29,2 % des patientes de plus de 65 ans reçoivent le traitement recommandé (i.e., rachio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie) contre 51,9 % à 66,1 % pour les différentes tranches d'âge de moins de 65 ans en France [639]. En miroir pour les stades précoces (traitement recommandé : chirurgie) et les stades métastatiques (FIGO IVB) (traitement recommandé : chimiothérapie), les pourcentages du respect des recommandations sont plus concordants entre les tranches d'âge [639].

L'absence de curiethérapie est associée à une moins bonne survie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (OR du risque de décès : 1,86, $p < 0{,}01$) à tout âge [361]. Grâce à la curiethérapie, il existe un excellent contrôle local de la maladie avec l'absence de récidive du cancer dans 91 % des cas à 3 ans, avec une faible toxicité et un impact moyen sur la qualité de vie (à tout âge) [654].

L'un des facteurs associés à l'absence de curiethérapie est l'âge : 70 % d'utilisation après 70 ans contre 87 % avant l'âge de 40 ans dans les essais clinique du GOG [655] dans la base SEER, la curiethérapie est utilisée pour 70 % des patientes de moins de 50 ans, 58,9 % pour les patientes de 70–79 ans et 46,3 % pour les patientes de plus de 80 ans atteintes d'un cancer du col localement avancé [656], où son utilisation diminue de 11 % pour les 60–69 ans, de 20 % pour les 70–79 ans et de 40 % pour les plus de 80 ans [657].

Dans une revue de la littérature publiée par Venkatesulu B. et al. en 2017 [658], 24 publications ont été identifiées sur les cancers du col et patientes âgées rassemblant 14 479 patientes de plus de 60 ans. La curiethérapie n'a été rapportée (i.e., utilisée) que dans 19 publications et donc non utilisée dans 5 publications, par crainte des complications. Dans les séries qui rapportent l'utilisation de la curiethérapie, 30 % des patientes n'ont pas reçu de curiethérapie [657]. Les causes de non-réalisation de la curiethérapie étaient des raisons techniques pour 48,7 % des cas, des comorbidités pour 69,4 % des cas et refus de la patiente dans 38,3 % des cas [658]. Les raisons d'une curiethérapie non techniquement réalisable sont la taille tumorale et l'absence d'accouchement par les voies naturelles [659]. Si les comorbidités de la patiente contre-indiquent l'anesthésie, la curiethérapie peut être réalisée par prémédication seule, sans anesthésie [656].

Il n'existe pas d'étude randomisée réalisée dans une population de personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé comparant la curiethérapie versus l'absence de curiethérapie.

Seule une étude prospective, randomisée, multicentrique spécifique à la population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus pourrait permettre de répondre à la question de manière plus robuste.

Argumentaire

Pour appréhender la question PICO sur le bénéfice de la curiethérapie pour un cancer du col utérin chez une patiente âgée, une série rétrospective française a été identifiée évaluant l'utilisation de la curiethérapie chez 113 patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du col utérin [660]. Deux autres séries plus anciennes ont été identifiées : Chen et al. (publiée en 2003) ont comparé 179 patientes de moins de 70 ans à 79 patientes des plus de 70 ans [661] et Lindegaard J et al. (publié en 2000) ont rapporté une série de 114 patientes de plus de 70 ans [662].

Magné et al. rapportent en 2009 une étude de cohorte rétrospective unicentrique de 113 patientes de plus de 70 ans, atteintes de cancer du col de l'utérus et traitées avec curiethérapie, recrutées de 1997 à 2006 [660]. La médiane d'âge de la population était de 76 ans (70 à 79 ans). Des comorbidités étaient trouvées dans 25,7 % de la population. La curiethérapie a été réalisée après radio-chimiothérapie concomittante dans 72 % des cas et pour une tumeur de 2 à 4 cm dans 28 % des cas. Les auteurs ont enregistré des complications rectales, intestinales (grêle), et urinaire dans 22 %, 4 % et 14 % des cas. Il est rapporté un décès sur une diarrhée majeure avec choc hémodynamique. Le taux de survie sans récidive et globale à 3 ans était de 81 % (IC 95 %, 72–88) et 88 % (IC 95 %, 77–92). Le taux de récidive locale à 3 ans est de 89,9 % (IC 95 %, 78,2–93,1 %). La conclusion des auteurs est que la curiethérapie est bien tolérée et permet un excellent contrôle local de la maladie, y compris chez les personnes âgées.

Lindegaard J. et al. rapportent en 2000 des résultats similaires sur une série de 114 patientes [662].

Chen et al. ont comparé les survies entre 179 patientes de moins de 70 ans à 79 patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du col

utérin [661]. Les schémas de traitement comportaient une radiothérapie pelvienne suivie d'une curiethérapie à haut débit de dose. Les survies sans récidives et spécifiques au cancer ne montraient pas de différence significative dans les 2 groupes d'âge à stade égal de la maladie. Douze sur 79 (15,0 %) patientes de plus de 70 ans et 14/179 (7,8 %) des patientes de moins de 70 ans ont développé des complications rectales de grade 3-4 ($p = 0,12$), et 7/79 (8,9 %) de plus de 70 ans et 10/179 (5,6 %) de moins de 70 ans ont développé des complications de l'intestin grêle de grade 3-4 ($p = 0,34$) [661].

Synthèse : la curiethérapie augmente la survie des patientes âgées de plus de 70 ans atteintes d'un cancer du col avancé par rapport à l'absence de curiethérapie avec un contrôle de la maladie tumorale similaire aux patientes plus jeunes. La curiethérapie est moins réalisée chez les patientes de plus de 70 ans du fait de raisons techniques (absence d'accouchement par les voies naturelles ou liée à la taille tumorale) pour 48,7 % des cas, des comorbidités de la patiente pour 69,4 % des cas et refus de la patiente dans 38,3 % des cas.

10.3.4. Question 128 : Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de stade avancé (P), le curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification (I) versus l'absence de curage (c) permet-il d'améliorer le pronostic (ou la survie) (O) ? (PICO 128)

Recommandation 128

Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de stade avancé, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur la pratique du curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification versus l'absence de curage afin d'améliorer le pronostic ou la survie. Pour ces patientes, la décision de la réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique doit être prise au cas par cas en s'appuyant sur la balance bénéfice-risque.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Il existe environ 2800 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus par an avec un peu moins de 900 décès par an en France, pays où un dépistage est organisé jusqu'à 65 ans. Le premier pic d'incidence du cancer du col de l'utérus est aux environs de 45 ans, mais il existe un second pic d'incidence entre 60 et 70 ans [636]. Environ 30 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans avec 53 % des décès dus à cette pathologie [637–639]. La survie spécifique liée au cancer à 5 ans est de 38 % pour la population de plus de 75 ans contre 66 % (65–75 ans) à 82 % (15–44 ans) pour toutes les autres tranches d'âge (Invs 2008). Les données des autres pays occidentaux sont proches, par exemple la base de données américaine SEER montre que 21 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans [640].

Les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du col utérin sont diagnostiquées à un stade plus avancé que les personnes plus jeunes : 54,8 % à un stade FIGO IB2-IVA et 33 % à un stade FIGO IVB pour les personnes de plus de 65 ans contre 33,7 % et 8,0 % pour les moins de 45 ans en France [639]. Sur la base américaine SEER, on retrouve des chiffres à 42 % et 22 % respectivement pour les plus de 65 ans et 34 % et 13 % pour les moins de 65 ans, respectivement [640].

Pour les patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé (stade IB2-IVA de la FIGO), seulement 29,2 % des patientes de plus de 65 ans reçoivent le traitement recommandé (i.e., radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie) contre 51,9 % à 66,1 % pour les différentes tranches d'âge de moins de 65 ans en France [639]. En miroir pour les stades précoces (traitement recommandé : chirurgie) et les stades métastatiques (FIGO IVB) (traitement recommandé : chimiothérapie), les pourcentages du respect des recommandations sont plus concordants entre les tranches d'âge [639].

Pour les cancers du col localement avancés, le traitement recommandé est la radio-chimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie. En option, il est possible de réaliser une lymphadénectomie pré-thérapeutique (pré-RCC) lombo-aortique ± pelvienne pour évaluer l'envahissement ganglionnaire notamment lombo-aortique afin de guider les champs d'irradiation. L'objet de la présente PICO est de déterminer si la lymphadénectomie lombo-aortique ± pelvienne apporte un bénéfice dans la population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé par rapport à l'absence de lymphadénectomie.

Le curage lombo-aortique ± pelvien pour la stadification préthérapeutique d'un cancer du col localement avancé ne se conçoit que par voie mini-invasive (cœlioscopie classique ou robot-assistée), le plus souvent par voie rétropéritonéale (plutôt que transpéritonéale) [185]. La réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique a une certaine morbidité et est potentiellement encore plus morbide chez les personnes âgées. Les personnes âgées ont des comorbidités cardio-vasculaires et respiratoires pouvant compromettre le maintien du Trendelenburg nécessaire à la réalisation du geste technique [663]. Par ailleurs, la présence d'une athérosclérose, plus fréquente chez les personnes âgées, peut augmenter les complications d'un curage. L'alternative possible au curage pour la stadification ganglionnaire peut être la réalisation d'une TEP-TDM dont un risque de faux négatif est de 9 % en l'absence d'hypermétabolisme ganglionnaire pelvien et de 22 % en cas d'hypermétabolisme ganglionnaire pelvien [185].

Argumentaire

Il n'existe pas d'étude randomisée réalisée dans une population de personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé comparant le curage lombo-aortique versus l'absence de curage lombo-aortique. Ici une seule étude rétrospective de faible effectif a permis d'appréhender la question PICO. Seule une étude prospective, randomisée, multicentrique pourrait permettre de répondre à la question de manière plus robuste.

Dans la littérature, nous avons retrouvé une seule étude qui traite de la place de la lymphadénectomie préthérapeutique dans le cancer du col chez les personnes âgées et donc en lien avec la question PICO. Il s'agit d'une étude rétrospective polonaise unicentrique publiée par Koper K. et al. [664]. Dans cette étude, 75 femmes ont été incluses entre 2008 et 2013. Elles avaient un diagnostic de cancer du col utérin localement avancé (supérieur ou égal à IB2 de la FIGO) et ont toutes bénéficié d'une RCC puis d'une curiethérapie. La lymphadénectomie était réalisée avant la RCC. La lymphadénectomie était pelvienne uniquement pour 21 patientes et pelvienne et lombo-aortique pour 54 patientes. En cas de lymphadénectomie lombo-aortique, elle était réalisée uniquement jusqu'au niveau de la mésentérique inférieure. Dans cette série, 22 patientes avaient plus de 62 ans et donc 53 patientes de moins de 62 ans. La réalisation d'un curage lombo-aortique et pelvien améliorait la survie de manière indépendante à 5 ans par rapport à un curage pelvien seul (aOR 0,52 [0,28–0,98] $p = 0,04$) dans l'ensemble de la cohorte. Les patientes de plus de 62 ans avaient une survie globale significativement plus faible que les patientes plus jeunes. Dans cette étude, il n'a pas été montré d'analyse de survie par sous-groupe d'âge (moins et plus de 62 ans) en fonction du type de lymphadénectomie réalisée. Dans cette étude il n'est pas rapporté non plus la morbidité du curage préthérapeutique. De même, il n'existe aucune donnée sur une éventuelle évaluation onco-gériatrique préalable.

Cette étude est donc une étude de qualité de preuve très faible, évaluant la place de la lymphadénectomie chez une cohorte très faible de patientes âgées atteintes d'un cancer du col localement avancé (22 patientes de plus de 62 ans), sans bras de comparaison dans une population de femmes âgées sans lymphadénectomie. Cette étude montre simplement que la lymphadénectomie est faisable dans cette

population sans apporter de preuve de son bénéfice dans ce sous-groupe de patientes âgées.

Dans une autre étude, Gallotta et al. ont évalué la faisabilité du curage lombo-aortique par voie robotique dans les cancers gynécologiques chez les patientes âgées de plus de 65 ans [665]. Dans cette étude, il y avait 25 patientes atteintes d'un cancer du col utérin (23 de 65 à 75 ans et 2 de plus de 75 ans). Cette étude montre la faisabilité du curage lombo-aortique par voie cœlioscopique robot-assistée pour 16 patientes de 65 à 75 ans et 4 de plus de 75 ans sans différence significative en termes de complications périopératoires.

Dans une revue de la littérature ciblant les patientes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus, Kissel et al. indiquaient en 2020 que l'indication de lymphadénectomie lombo-aortique chez les personnes âgées atteintes d'un cancer de l'ovaire est une indication au cas par cas à prendre dans un contexte de staff multidisciplinaire [666].

Synthèse : la place de la lymphadénectomie lombo-aortique ± pelvienne est déjà controversée chez les patientes jeunes (moins de 65 ans) atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé [199], avec des données contradictoires sur les bénéfices en survie, (même en utilisant un algorithme s'appuyant sur la TEP-TDM) [161]. Les données publiées sur le bénéfice de la lymphadénectomie lombo-aortique ± pelvienne chez les personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé sont quasiment inexistantes. En l'absence de données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement une lymphadénectomie lombo-aortique ou non pour la prise en charge d'une patiente âgée (plus de 65 ans) atteinte d'un cancer du col de l'utérus localement avancé. Il existe une plus forte morbidité en cas de réalisation d'une lymphadénectomie lombo-aortique préthérapeutique qu'en l'absence de celle-ci. Il n'est pas possible d'établir quel est le souhait des patientes entre ces deux stratégies.

10.3.5. Question 129 : Chez une patiente âgée (i.e., de plus de 70 ans ou 75 ans) atteinte d'un cancer du col de l'utérus (P), une évaluation gériatrique préthérapeutique (I) versus l'absence d'évaluation gériatrique (c) permet-elle d'améliorer le pronostic (ou la survie) (O) ? (PICO 129)

Recommandation 129

Chez une patiente âgée (i.e., plus de 70 ans) atteinte d'un cancer du col utérin, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure dans le contexte spécifique du cancer du col à l'intérêt d'une évaluation gériatrique préthérapeutique.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Il existe environ 2800 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus par an avec un peu moins de 900 décès par an en France, pays où un dépistage est organisé jusqu'à 65 ans. Le premier pic d'incidence du cancer du col de l'utérus est aux environs de 45 ans mais il existe un second pic d'incidence entre 60 et 70 ans [636]. Environ 30 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans mais comptant pour 53 % des décès par cancer du col [637–639]. La survie spécifique liée au cancer à 5 ans est de 38 % pour la population de plus de 75 ans contre 66 % (65–75 ans) à 82 % (15–44 ans) pour toutes les autres tranches d'âge (Invs 2008). Les données des autres pays occidentaux sont proches, par exemple la base de données américaine SEER montre que 21 % des cancers du col utérin sont diagnostiqués après 65 ans [640].

Les personnes âgées de plus de 65 ans atteintes d'un cancer du col utérin sont diagnostiquées à un stade plus avancé que les personnes plus jeunes : 54,8 % à un stade FIGO IB2-IVA et 33 % à un stade FIGO IVB pour les personnes de plus de 65 ans contre 33,7 % et 8,0 % pour les moins de 45 ans en France [635]. Sur la base américaine SEER, on retrouve des chiffres à 42 % et 22 % respectivement pour ces stades pour les plus de 65 ans et 34 % et 13 % pour les moins de 65 ans, respectivement pour ces mêmes stades [640].

Pour les patientes atteintes d'un cancer du col utérin localement avancé (Stade IB2-IVA de la FIGO), seulement 29,2 % des patientes de plus de 65 ans reçoivent le traitement recommandé (i.e., radio-chimiothérapie concomittante et curiethérapie) contre 51,9 % à 66,1 % pour les différentes tranches d'âge de moins de 65 ans en France [639]. En miroir pour les stades précoces (traitement recommandé : chirurgie) et les stades métastatiques (FIGO IVB) (traitement recommandé : chimiothérapie), les pourcentages du respect des recommandations sont plus concordants entre les tranches d'âge [639].

L'évaluation onco-gériatrique préthérapeutique d'une patiente âgée permet d'évaluer les fragilités d'une patiente, qui sont un facteur de risque de mortalité et de complications de la séquence thérapeutique nécessaire au traitement du cancer. L'évaluation onco-gériatrique s'intéresse aux comorbidités, à l'autonomie, à l'environnement social, aux performances cognitives et à l'état nutritionnel de la patiente. Cette évaluation permet de classer les patientes en patientes non fragiles à traiter normalement, en patientes vulnérables et en patiente fragiles. Aucune étude spécifique au cancer du col utérin n'est disponible permettant de positionner l'évaluation onco-gériatrique chez une patiente âgée dans ce contexte. Il n'existe que des études évaluant l'intérêt de l'évaluation onco-gériatrique dans des cohortes de patientes atteintes de différents types de cancer. Deux études seulement ont montré que l'évaluation gériatrique a modifié la stratégie thérapeutique chez une patiente âgée dans 20 à 38 % des cas, notamment quand la patiente est dénutrie, quand il existe une altération du score ADL ou quand il existe des signes de dépression [667,668]. On peut également citer le score CRASH, qui intègre des variables gériatriques pour permettre d'estimer le risque de complications hématologiques ou non hématologiques de la chimiothérapie, indépendamment du type de cancer [644] et pouvant guider l'utilisation ou non de la chimiothérapie en cas de radiothérapie sur un cancer du col localement avancé.

Il n'existe pas de donnée pour savoir si l'évaluation gériatrique préthérapeutique a permis de modifier les taux de complications périopératoires ou la survie de manière significative dans une cohorte de patientes âgées atteintes d'un cancer en général ou d'un cancer du col utérin en particulier.

L'évaluation onco-gériatrique est faisable de manière générale (dans un contexte de cancer du col ou non). L'accès à une consultation onco-gériatrique peut parfois être difficile en fonction des contraintes de soins.

Il n'existe pas d'étude réalisée dans une population de personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus pour la place d'une évaluation onco-gériatrique. Les seules données de preuve sont issues d'études de cohorte mélangeant plusieurs types de cancer. Seule une étude prospective, randomisée, multicentrique spécifique à la population des personnes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus pourrait permettre de répondre à la question de manière plus robuste sur l'intérêt d'une évaluation onco-gériatrique sur la prévention de la morbidité péri-thérapeutique et l'amélioration de la survie.

Argumentaire

Pour appréhender la question PICO sur le bénéfice de l'évaluation onco-gériatrique préthérapeutique pour un cancer du col utérin chez une patiente âgée, il n'a pas été identifié d'étude spécifique aux patientes atteintes d'un cancer du col utérin. Seules des études de cohorte de patientes atteintes de plusieurs types de cancer montrent que le plan thérapeutique prévu a été modifié dans 20 à 38 % des cas, sans élément permettant d'affirmer que cette modification a permis d'améliorer les complications péri-thérapeutiques ou la survie.

Synthèse : au total, l'évaluation onco-gériatrique préthérapeutique chez une patiente âgée atteinte d'un cancer permet de modifier le schéma thérapeutique initialement prévu. Il n'existe pas de littérature spécifique au cancer du col permettant d'authentifier un gain sur les complications péri-thérapeutiques ou la survie. Les arguments utilisés pour orienter vers une consultation d'onco-gériatrie restent applicables, en particulier si la femme est âgée de plus de 75 ans ou si score G8 < 14.

10.3.6. **Question 130** *: Chez une patiente avec un prolapsus atteinte d'un cancer du col de l'utérus (P), la chirurgie (hystérectomie pour ablation de la tumeur) (I) versus la radiothérapie (C) permet-elle d'améliorer le pronostic (ou la survie) O ? (PICO 130)*

Recommandation 130

Chez une patiente avec un prolapsus atteinte d'un cancer du col de l'utérus, les données actuelles de la littérature ne permettent pas d'émettre de recommandation sur le bénéfice de la chirurgie (hystérectomie pour ablation de la tumeur) comparée à la radiothérapie afin d'améliorer le pronostic ou la survie de ces patientes.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Introduction

Le prolapsus (hernie de l'utérus et du vagin au travers de la filière génitale) est une condition fréquente. Il est estimé que 11 % des femmes auront recours à la chirurgie pour prolapsus ou incontinence urinaire dans leur vie [669]. La coexistence d'un prolapsus et d'un cancer du col de l'utérus est une situation rare, dont l'incidence est estimée entre 0,14 % et 1 % [670]. Cette situation survient le plus souvent chez une patiente âgée, avec souvent des comorbidités associées, complexifiant la prise en charge.

Dans ce cas particulier d'une patiente avec un cancer du col utérin sur un prolapsus génital, il n'y a pas de standard de traitement évident : certains experts défendent la radiothérapie dans cette indication et d'autres la chirurgie. L'objet de la présente PICO est de déterminer si dans le cadre d'un cancer du col utérin diagnostiqué sur un prolapsus extériorisé, la chirurgie permet un meilleur bénéfice en termes de survie par rapport à la radiothérapie.

La chirurgie chez une patiente atteinte d'un cancer du col utérin diagnostiqué sur un prolapsus utérin est a priori faisable (plusieurs cas cliniques dans la littérature) mais il existe une somme de cas particuliers rendant cette applicabilité peu reproductible. Cette faisabilité chirurgicale dépend de l'extension locale du cancer et l'atteinte des viscères adjacentes (vessie/rectum) et aussi de l'état général de la patiente (capacité anesthésique) mais cet état est le plus souvent compatible avec un geste sous anesthésie locorégionale.

La radiothérapie est également réalisable (plusieurs cas cliniques dans la littérature) mais il existe une somme de cas particuliers rendant cette applicabilité peu reproductible. Cette faisabilité de la radiothérapie dépend notamment de la capacité à réintégrer le prolapsus dans la filière génitale, ceci de manière prolongée pour permettre le balisage de la tumeur de manière reproductible lors de chaque séance de radiothérapie.

Argumentaire

Il n'existe pas d'étude randomisée réalisée dans une population de personnes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sur un prolapsus génital, ni même de cohorte publiée suffisante. Il n'existe qu'une seule revue de la littérature compilant les cas cliniques publiés et permettant d'appréhender la question PICO.

Une étude prospective, randomisée, multicentrique paraît illusoire à développer pour répondre à la question posée par la PICO compte tenu de la faiblesse du nombre de cas de la situation clinique (cancer du col utérin et prolapsus) et de la multitude de cas de figure clinique existants (prolapsus réintégrable ou non, comorbidité de la patiente, extension du cancer…). Un registre colligeant de manière exhaustive les différents cas de patientes prises en charge pourrait permettre de répondre en partie à la question posée par la PICO.

Il existe une somme de cas cliniques publiés dans la littérature rapportant l'expérience d'un centre dans le traitement d'un cas de cancer du col de l'utérus soit par radiothérapie soit par chirurgie, le plus souvent avec succès. Il existe une revue de la littérature publiée en 2016 par Matsuo K. et al. qui collige ces cas [671]. Cette revue de la littérature a identifié 157 articles dont 40 rapportent à la fois les modalités de prise en charge et les données de survie de ces patientes. Ces 40 articles concernent 78 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec un prolapsus complètement extériorisé dont 91 % sont publiés avant l'année 2000. La moyenne d'âge des patientes était de 63,7 ans (±13,3). Le cancer du col utérin était à un stade avancé au moment du diagnostic le plus souvent : la taille tumorale moyenne était de 8,9 cm (±5,7) avec 68,8 % des patientes avec une taille tumorale de plus de 4 cm lors du diagnostic. Le stade FIGO était supérieur ou égal à IB2 dans 45 % des cas mais dans 42 % des cas le stade FIGO n'était pas clairement rapporté (noté stade FIGO I sans plus de précision).

Le traitement réalisé était une radiothérapie seule dans 38,5 % des cas, une chirurgie seule dans 33,3 % des cas, l'association d'une chirurgie et d'une radiothérapie (dans cet ordre ou inversement) dans 28,2 % des cas. Quand une radiothérapie a été réalisée, elle était associée à une curiethérapie sauf dans le cas où l'hystérectomie était réalisée avant la radiothérapie. Concernant la chirurgie, elle était réalisée par voie vaginale dans 68,8 % des cas (33/48). Le geste d'hystérectomie était soit une hystérectomie simple soit une hystérectomie élargie. Un lymphadénectomie a été associée dans 14,6 % des cas.

Concernant la survie, les taux de survie sans récidive à 5 ans pour la chirurgie vs radiothérapie vs radiothérapie + chirurgie vs chirurgie + radiothérapie étaient de 85,1 %, 83,3 %, 81,4 % et 90,5 % (NS) respectivement, et le taux de survie globale spécifique au cancer de 70,6 %, 86,7 %, 85,6 % et 34,5 % (NS). En comparant les séquences thérapeutiques intégrant la chirurgie (chirurgie seule ou chirurgie avant ou après radiothérapie) versus radiothérapie seule, il existe une différence significative en multivariée pour la survie globale spécifique au cancer en faveur de la chirurgie : HR 0,32, IC 95 % 0,11–0,94, $p = 0{,}039$.

Concernant les modalités de traitement du prolapsus, celles-ci étaient peu rapportées dans les différents cas de la littérature, de même que leur devenir (récidive ou non).

La morbidité des différents traitements réalisés (chirurgie ou radiothérapie ou association) n'était pas rapportée dans cette revue de la littérature.

Depuis la publication de Matsuo K et al. en 2016, il existe une autre série de cas sur l'association cancer du col utérin et prolapsus publiée par Bacalbasa N et al. en 2020 en plus de quelques rares cas cliniques [672]. Cette série roumaine rapporte 11 cas de patientes avec cancer du col utérin sur prolapsus pris en charge entre 2014 et 2020. La moyenne d'âge de la population était de 68 ans et une parité moyenne de 5 enfants. Les 11 patientes ont été opérées par une hystérectomie avec lymphadénectomie par voie haute (après radiothérapie pour les 5 patientes ayant un diagnostic de cancer du col localement avancé). En termes de morbidité postopératoire, on note 3 cas de complications de grade 2 (infections urinaires le plus souvent). Cette publication de cohorte observationnelle ne rapporte pas de données de survie.

Les données publiées sur la place de la chirurgie ou de la radiothérapie chez les personnes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sur un prolapsus sont rares et de niveau très faible (compilation de cas cliniques, pas de données de cohorte, même sur de petites cohortes). Chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sur prolapsus, la chirurgie associée ou non à la

radiothérapie semble permettre une meilleure survie globale spécifique que la radiothérapie seule chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sur prolapsus. Il est difficile d'évaluer la balance entre ces deux traitements en termes de complication ou de souhait des patientes.

Synthèse : chez une patiente atteinte d'un cancer du col utérin sur un prolapsus (P), il n'est pas possible d'émettre une recommandation de prise en charge. La prise en charge dépend de plusieurs facteurs : prolapsus réintégrable ou non, stade avancé ou non, et de l'état général de la patiente.

Déclaration de liens d'intérêts

Henri Azaïs communique ponctuellement et fait partie du comité d'experts GSK, fait partie du comité d'experts IQVIA/SERB.

Sofiane Bendifallah est formateur conférencier pour INTUITIVE Surgical, orateur pour Gédeon Richter.

Geoffroy Canlorbe est formateur conférencier pour INTUITIVE Surgical.

Cyrus Chargari participe à des boards pour GSK, EISAI, MSD, recherche comme investigateur pour des essais thérapeutiques soutenus par TherAgulX et Roche, aide aux déplacements par IPSEN et Bayer.

Laurence Gladieff a perçu des honoraires institutionnels par GSK, Astra-Zeneca, MSD, PHARMAAND, REGENERON et une aide aux déplacements congrès par GSK, MSD, ABBVIE.

Cyrille Huchon est conférencier pour GSK et Gédéon Richter, et consultant pour Medtronic.

Martin Koskas a été conférencier pour Intuitive en 2021–2022, proctoring pour Intuitive en 2021–2022 et est conférencier pour GSK depuis février 2022.

Jean Levêque a été pour MSD vaccin de 2015 à 2020.

Alejandra Martinez a été conférencier pour MSD, GSK et ESAI.

Antoine Netter a été consultant pour Gédéon Richter en 2021–2022.

Charles-André Philip a été consultant colorants chirurgicaux pour Provephram en 2021–2022.

Pascal Rousset a effectué une intervention pour Bracco en mars 2022 ; il est conseiller pour Ziwig depuis 2021 et conseiller pour EDAP TMS France depuis juin 2022.

Isabelle Thomassi, est membre du board EUSOBI, présidente de la SIFEM, lecture rémunérées et participation ponctuelle à un board : General Electric, Siemens, Canon, Bard, Hologic, Guerbet, Fujifilm, Bracco, Bayer, iCAD, Incepto, GSK.

Cyril Touboul a été ou est consultant pour Intuitive, Besins, AB Medica, Conmed, AstraZeneca, GSK, MSD, General Electrics, Canon, Bionest, TBWA-ADELPHY.

Pauline Asseeva, Jean-Luc Brun, Xavier Carcopino, Pauline Chauvet, Abel Cordoba, Hélène Courcier, Yohann Dabi, Marion de Berti, Thomas Gaillard, Tristan Gauthier, Witold Gertych, Olivier Graesslin, Yohan Kerbage, Enora Laas, Aymeline Lacorre, Vincent Lavoué, Lise Lecointre, Fabrice Lecuru, François Margueritte, Paul-Jean Maternowski, Patrice Mathevet, Imane Menouer, Camille Mimoun, Anthony Moureau, Lobna Ouldamer, Claire Sanson déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Supplément en ligne. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur http://www.sciencedirect.com et https://doi.org/10.1016/j.gofs.2025.07.005.

Références

[1] Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z, et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 [Internet]. Bull Epidemiol Hebd (Paris). 2023;12–13:189–204 [Disponible sur : http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/12-13/2023_12-13_1.html (Consulté le 11/04/2025)]

[2] Institut national du cancer. Panorama des cancers en France – édition 2024 [Internet]. Paris, France: Institut national du cancer; 2024 Disponible sur : https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024. (Consulté le 11/04/2025).

[3] HAS. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 [internet]. Paris, France: HAS; 2019, Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2806160/fr/evaluation-de-la-recherche-des-papillomavirus-humains-hpv-en-depistage-primaire-des-lesions-precancereuses-et-cancereuses-du-col-de-l-uterus-et-de-la-place-du-double-immuno-marquage-p16/ki67. (Consulté le 11/04/2025).

[4] HAS. Recommandation sur l'élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons [Internet]. Paris, France: HAS; 2019, Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons. (Consulté le 11/04/2025).

[5] Santé publique France. Bilan de la campagne de vaccination contre les infections a papillomavirus humain (HPV) menée au collège dans les classes de 5e au cours de l'année scolaire 2023–2024 en France [Internet]. Paris, France: Santé publique France; 2025, Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-papillomavirus/documents/enquetes-etudes/bilan-de-la-campagne-de-vaccination-contre-les-infections-a-papillomavirus-humain-hpv-menee-au-college-dans-les-classes-de-5e-au-cours-de-l-annee. (Consulté le 11/04/2025).

[6] Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med. 2020;383(14):1340–8, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917338

[7] Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet. 2021;398(10316):2084–92, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4

[8] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129–35, http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12749

[9] Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria É, Deneux-Tharaux C, Huchon C, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : révision méthodologique du processus d'élaboration. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020;48(1):3–11, http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.028

[10] Postema S, Pattynama PM, van den Berg-Huysmans A, Peters LW, Kenter G, Trimbos JB. Effect of MRI on therapeutic decisions in invasive cervical carcinoma. Direct comparison with the pelvic examination as a preperative test. Gynecol Oncol. 2000;79(3):485–9, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.5986

[11] Ozsarlak O, Tjalma W, Schepens E, Corthouts B, Op de Beeck B, Van Marck E, et al. The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. Eur Radiol. 2003;13(10):2338–45, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-003-1928-2

[12] Hricak H, Gatsonis C, Chi DS, Amendola MA, Brandt K, Schwartz LH, et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. J Clin Oncol. 2005;23(36):9329–37, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.0354

[13] Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. J Clin Oncol. 2006;24(36):5687–94, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.07.4799

[14] Chung HH, Kang SB, Cho JY, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer? Jpn J Clin Oncol. 2007;37(5):370–5, http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hym036

[15] Bleker SM, Bipat S, Spijkerboer AM, van der Velden J, Stoker J, Kenter GG. The negative predictive value of clinical examination with or without anesthesia versus magnetic resonance imaging for parametrial infiltration in cervical cancer stages IB1 to IIA. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(1):193–8, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827a4ad8

[16] Kraljević Z, Visković K, Ledinsky M, Zadravec D, Grbavac I, Bilandzija M, et al. Primary uterine cervical cancer: correlation of preoperative magnetic resonance imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings. Coll Antropol. 2013;37(2):561–8.

[17] Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2013;23:2005–18.

[18] Zhang W, Chen C, Liu P, Li W, Hao M, Zhao W, et al. Impact of pelvic MRI in routine clinical practice on staging of IB1-IIA2 cervical cancer. Cancer Manag Res. 2019;11:3603–9, http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S197496

[19] Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz IM, Haie-Meder C, Fokdal L, Sturdza A, et al. Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging – an analysis from the EMBRACE study. Gynecol Oncol. 2020;159(1):136–41, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.007

[20] Sodeikat P, Lia M, Martin M, Horn LC, Höckel M, Aktas B, et al. The importance of clinical examination under general anesthesia: improving parametrial

assessment in cervical cancer patients. Cancers (Basel). 2021;13(12):2961, http://dx.doi.org/10.3390/cancers13122961
[21] Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. Eur Radiol. 2001;11(9):1828–33, http://dx.doi.org/10.1007/s003300000774
[22] Choi SH, Kim SH, Choi HJ, Park BK, Lee HJ. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study. J Comput Assist Tomogr. 2004;28(5):620–7, http://dx.doi.org/10.1097/01.rct.0000138007.77725.0a
[23] Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Sefre F, Babar S, Younis MTS, Naz S, et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? Gynecol Oncol. 2006;101(2):244–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.10.012
[24] Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreienberg R, Kurzeder C. Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation? Ann Surg Oncol. 2008;15(10):2856–61, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0088-7
[25] Amendola MA, Hricak H, Mitchell DG, Snyder B, Chi DS, Long HJ, et al. Utilization of diagnostic studies in the pretreatment evaluation of invasive cervical cancer in the United States: results of intergroup protocol ACRIN 6651/GOG 183. J Clin Oncol. 2005;23(30):7454–9, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.5397
[26] Van Nagell JR, Harralson JD, Roddick JW. The effect of examination under anesthesia on staging accuracy in cervical cancer. Am J Obstet Gynecol. 1972;113(7):938–41, http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(72)90660-6
[27] Charakorn C, Thadanipon K, Chaijindaratana S, Rattanasiri S, Numthavaj P, Thakkinstian A. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2018;150(1):190–200, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.03.056
[28] Ogino I, Nakayama H, Okamoto N, Kitamura T, Inoue T. The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2006;16(3):1094–100, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00449.x
[29] Ryu HK, Baek JS, Kang WD, Kim SM. The prognostic value of squamous cell carcinoma antigen for predicting tumor recurrence in cervical squamous cell carcinoma patients. Obstet Gynecol Sci. 2015;58(5):368–76, http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2015.58.5.368
[30] Ngan HY, Cheng GT, Yeung WS, Wong LC, Ma HK. The prognostic value of TPA and SCC in squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 1994;52(1):63–8, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1994.1012
[31] Chen HY, Hsu CT, Lin WC, Tsai HD, Chang WC. Prognostic value of p53 expression in stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Obstet Invest. 2000;49(4):266–71, http://dx.doi.org/10.1159/000010257
[32] Choi YS, Yi CM, Sin JI, Ye GW, Shin IH, Lee TS. Impact of hemoglobin on survival of cervical carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy is dependent on lymph node metastasis findings by magnetic resonance imaging. Int J Gynecol Cancer. 2006;16(5):1846–54, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00666.x
[33] Huang YF, Shen MR, Hsu KF, Cheng YM, Chou CY. Clinical implications of insulin-like growth factor 1 system in early-stage cervical cancer. Br J Cancer. 2008;99(7):1096–102.
[34] Huang EY, Hsu HC, Sun LM, Chanchien CC, Lin H, Chen HC, et al. Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen after definitive radiotherapy with or without concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(4):1105–13.
[35] Lee DW, Kim YT, Kim JH, Kim S, Kim SW, Nam EJ, et al. Clinical significance of tumor volume and lymph node involvement assessed by MRI in stage IIB cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiation therapy. J Gynecol Oncol. 2010;21(1):18–23.
[36] Kudaka W, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Asato K, Nakamoto T, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. Int J Clin Oncol. 2013;18(5):916–21.
[37] Li J, Wu MF, Lu HW, Chen Q, Lin ZQ, Wang LJ. Pretreatment serum lactate dehydrogenase is an independent prognostic factor for patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Cancer Med. 2016;5(8):1863–72.
[38] Yang S, Gao Y, Sun J, Xia B, Liu T, Zhang H, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery as an alternative treatment to concurrent chemoradiotherapy for young premenopausal patients with FIGO stage IIB squamous cervical carcinoma. Tumor Biol. 2015;36(6):4349–56.
[39] Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kowalska M. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease. Tumour Biol. 2016;37(1):1271–8.
[40] Kyung MS, Kim HB, Seoung JY, Choi IY, Joo YS, Lee MY, et al. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. Oncol Lett. 2015;9(5):2218–24.
[41] Åvall-Lundqvist EH, Sjövall K, Nilsson BR, Eneroth PHE. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. Eur J Cancer. 1992;28(10):1695–702.
[42] Juang CM, Wang PH, Yen MS, Lai CR, Ng HT, Yuan CC. Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2000;76(1):103–6.
[43] Jang H, Chun M, Cho O, Heo JS, Ryu HS, Chang SJ. Prognostic factors and treatment outcome after radiotherapy in cervical cancer patients with isolated para-aortic lymph node metastases. J Gynecol Oncol. 2013;24(3):229–35.
[44] Li J, Cheng H, Zhang P, Dong Z, Tong HL, Han JDJ, et al. Prognostic value of combined serum biomarkers in predicting outcomes in cervical cancer patients. Clin Chim Acta. 2013;424:292–7.
[45] Takatori E, Shoji T, Omi H, Kagabu M, Miura F, Takeuchi S, et al. Analysis of prognostic factors for patients with bulky squamous cell carcinoma of the uterine cervix who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy. Int J Clin Oncol. 2015;20(2):345–50.
[46] Benito V, Lubrano A, Pérez-Regadera JF, Torné A, Gil-Moreno A, Tejerizo-Garcia Á, et al. Postreatment squamous cell carcinoma antigen as a survival prognostic factor in patients with locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. The SEGO Spain-GOG group. Gynecol Oncol. 2021;162(2):407–12.
[47] Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Itai Y. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol. 2002;100(4):781–7.
[48] Li X, Zhou J, Huang K, Tang F, Zhou H, Wang S, et al. The predictive value of serum squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical cancer who receive neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: a single-institute study. PLoS One. 2015;10(4):e0122361.
[49] Salvatici M, Achilarre MT, Sandri MT, Boveri S, Vanna Z, Landoni F. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) during follow-up of cervical cancer patients: role in the early diagnosis of recurrence. Gynecol Oncol. 2016;142(1):115–9.
[50] Maiman M, Feuer G, Fruchter RG, Shaw N, Boyce J. Value of squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 1989;34(3):312–6.
[51] Ferrandina G, Macchia G, Legge F, Deodato F, Forni F, Digesù C, et al. Squamous cell carcinoma antigen in patients with locally advanced cervical carcinoma undergoing preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome. Oncology. 2008;74(1–2):42–9.
[52] Kim TE, Park BJ, Kwack HS, Kwon JY, Kim JH, Yoon SC. Outcomes and prognostic factors of cervical cancer after concurrent chemoradiation. J Obstet Gynaecol Res. 2012;38(11):1315–20.
[53] Zhou G, Chen X, Tang F, Zhou J, Wang Y, Wang Z. The value of diffusion-weighted imaging in predicting the prognosis of stage IB-IIA cervical squamous cell carcinoma after radical hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(2):361–6.
[54] Woo S, Atun R, Ward ZJ, Scott AM, Hricak H, Vargas HA. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2020;30(10):5560–77, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-06909-3
[55] Klerkx WM, Veldhuis WB, Spijkerboer AM, van den Bosch MA, Mali WP, Heintz AP, et al. The value of 3.0Tesla diffusion-weighted MRI for pelvic nodal staging in patients with early stage cervical cancer. Eur J Cancer. 2012;48(18):3414–21, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.06.022
[56] Liu B, Gao S, Li S. A comprehensive comparison of CT, MRI, positron emission tomography or positron emission tomography/CT, and diffusion weighted imaging-MRI for detecting the lymph nodes metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis based on 67 studies. Gynecol Obstet Invest. 2017;82(3):209–22, http://dx.doi.org/10.1159/000456006
[57] Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. Eur Radiol. 2020;30(3):1405–18, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06461-9
[58] Kuang F, Yan Z, Wang J, Rao Z. The value of diffusion-weighted MRI to evaluate the response to radiochemotherapy for cervical cancer. Magn Reson Imaging. 2014;32(4):342–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.007
[59] Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R, Delouche A, Delarbre B, Lambaudie E, Houvenaeghel G, et al. Value of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging in the detection of pathologic complete response in cervical cancer after neoadjuvant therapy: a retrospective observational study. Radiology. 2017;284(2):432–42, http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2017161299
[60] Zheng X, Guo W, Dong J, Qian L. Prediction of early response to concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: value of multi-parameter MRI combined with clinical prognostic factors. Magn Reson Imaging. 2020;72:159–66, http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2020.06.014
[61] Thomeer MG, Vandecaveye V, Braun L, Mayer F, Franckena-Schouten M, de Boer P, et al. Evaluation of T2-W MR imaging and diffusion-weighted imaging for the early post-treatment local response assessment of patients treated conservatively for cervical cancer: a multicentre study. Eur Radiol. 2019;29(1):309–18, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5510-3
[62] Valentini AL, Miccò M, Gui B, Giuliani M, Rodolfino E, Telesca AM, et al. The PRICE study: the role of conventional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in assessment of locally advanced cervical cancer patients administered by chemoradiation followed by radical surgery. Eur Radiol. 2018;28(6):2425–35, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5233-x
[63] Gui B, Miccò M, Valentini AL, Cambi F, Pasciuto T, Testa A, et al. Prospective multimodal imaging assessment of locally advanced cervical cancer patients administered by chemoradiation followed by radical surgery-the "PRICE" study 2: role of conventional and DW-MRI. Eur Radiol. 2019;29(4):2045–57, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5768-5
[64] Harry VN, Persad S, Bassaw B, Parkin D. Diffusion-weighted MRI to detect early response to chemoradiation in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol Rep. 2021;38:100883, http://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2021.100883

[65] Lakhman Y, Akin O, Park KJ, Sarasohn DM, Zheng J, Goldman DA, et al. Stage IB1 cervical cancer: role of preoperative MR imaging in selection of patients for fertility-sparing radical trachelectomy. Radiology. 2013;269(1):149–58, http://dx.doi.org/10.1148/radiol.13121746
[66] Woo S, Kim HS, Chung HH, Kim SY, Kim SH, Cho JY. Early stage cervical cancer: role of magnetic resonance imaging after conization in determining residual tumor. Acta Radiol. 2016;57(10):1268–76, http://dx.doi.org/10.1177/0284185115620948
[67] Roh HJ, Go EB, Kim KB, Lee JH, Lee SH. The diagnostic accuracy and postoperative outcomes of cervical cancer patients for MR-invisible or MR-visible diagnosis of combined T2- and diffusion-weighted 3T MRI using the external phased-array receiver. Anticancer Res. 2019;39(12):6945–56, http://dx.doi.org/10.21873/anticanres.13916
[68] Park JJ, Kim CK, Park BK. Prediction of disease progression following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer: value of post-treatment diffusion-weighted imaging. Eur Radiol. 2016;26(9):3272–9, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-4156-7
[69] Marconi DG, Fregnani JH, Rossini RR, Netto AK, Lucchesi FR, Tsunoda AT, et al. Pre-treatment MRI minimum apparent diffusion coefficient value is a potential prognostic imaging biomarker in cervical cancer patients treated with definitive chemoradiation. BMC Cancer. 2016;16:556, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2619-0
[70] Zhang Q, Guo J, Ouyang H, Chen S, Zhao X, Yu X. Added-value of dynamic contrast-enhanced MRI on prediction of tumor recurrence in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. Eur Radiol. 2022;32(4):2529–39, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-08279-w
[71] Qin F, Pang H, Ma J, Zhao M, Jiang X, Tong R, et al. Combined dynamic contrast enhanced MRI parameter with clinical factors predict the survival of concurrent chemo-radiotherapy in patients with 2018 FIGO IIICr stage cervical cancer. Eur J Radiol. 2021;141:109787, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109787
[72] Gladwish A, Milosevic M, Fyles A, Xie J, Halankar J, Metser U, et al. Association of apparent diffusion coefficient with disease recurrence in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical chemotherapy and radiation therapy. Radiology. 2016;279(1):158–66, http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150400 < /DOI >
[73] Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, Gui B, Gigli S, Vinci V, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. Eur Radiol. 2021;31(10):7802–16, http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07632-9
[74] Hack AP, Zweemer RP, Jonges TN, van der Leij F, Gerestein CG, Peters M, et al. Prognostic impact of waiting time between diagnosis and treatment in patients with cervical cancer: a nationwide population-based study. Gynecol Oncol. 2022;165(2):339–46, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.03.006
[75] Jhawar S, Hathout L, Elshaikh MA, Beriwal S, Small W Jr, Mahmoud O. Adjuvant chemoradiation therapy for cervical cancer and effect of timing and duration on treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(5):1132–41, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.03.045
[76] Nanthamongkolkul K, Hanprasertpong J. Longer waiting times for early stage cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy are associated with diminished long-term overall survival. J Gynecol Oncol. 2015;26(4):262–9, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2015.26.4.262
[77] Perri T, Issakov G, Ben-Baruch G, Felder S, Beiner ME, Helpman L, et al. Effect of treatment delay on survival in patients with cervical cancer: a historical cohort study. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1326–32, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000211
[78] Umezu T, Shibata K, Kajiyama H, Yamamoto E, Mizuno M, Kikkawa F. Prognostic factors in stage IA-IIA cervical cancer patients treated surgically: does the waiting time to the operation affect survival? Arch Gynecol Obstet. 2012;285(2):493–7, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-1966-y
[79] Matsuo K, Novatt H, Matsuzaki S, Hom MS, Castaneda AV, Licon E, et al. Wait-time for hysterectomy and survival of women with early-stage cervical cancer: a clinical implication during the coronavirus pandemic. Gynecol Oncol. 2020;158(1):37–43, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.019
[80] Chen CP, Kung PT, Wang YH, Tsai WC. Effect of time interval from diagnosis to treatment for cervical cancer on survival: a nationwide cohort study. PLoS One. 2019;14(9):e0221946, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221946
[81] Noh KW, Kim B, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, et al. Effect of waiting time from pathological diagnosis to definitive concurrent chemoradiation for cervical cancer on overall survival. Cancer Res Treat. 2022;54(1):245–52, http://dx.doi.org/10.4143/crt.2021.023
[82] Ramey SJ, Asher D, Kwon D, Ahmed AA, Wolfson AH, Yechieli R, et al. Delays in definitive cervical cancer treatment: an analysis of disparities and overall survival impact. Gynecol Oncol. 2018;149(1):53–62, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.010
[83] Shen SC, Hung YC, Kung PT, Yang WH, Wang YH, Tsai WC. Factors involved in the delay of treatment initiation for cervical cancer patients: a nationwide population-based study. Medicine (Baltimore). 2016;95(33):e4568, http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004568
[84] Yu W, Kou C, Bai W, Yu X, Duan R, Zhu B, et al. The diagnostic performance of PET/CT scans for the detection of para-aortic metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: a meta-analysis. PLoS One. 2019;14(7):e0220080, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0220080
[85] Jung W, Park KR, Lee KJ, Kim K, Lee J, Jeong S, et al. Value of imaging study in predicting pelvic lymph node metastases of uterine cervical cancer. Radiat Oncol J. 2017;35(4):340–8, http://dx.doi.org/10.3857/roj.2017.00206
[86] Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. J Nucl Med. 2010;51(3):360–7, http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.066217
[87] Driscoll DO, Halpenny D, Johnston C, Sheehy N, Keogan M. 18F-FDG-PET/CT is of limited value in primary staging of early stage cervical cancer. Abdom Imaging. 2015;40(1):127–33, http://dx.doi.org/10.1007/s00261-014-0194-x
[88] Lv K, Guo HM, Lu YJ, Wu ZX, Zhang K, Han JK. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. Nucl Med Commun. 2014;35(12):1204–11, http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000198
[89] Bansal V, Damania K, Sharma AR. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in evaluation of pelvic and para-aortic nodal involvement in early stage and operable cervical cancer: comparison with surgicopathological findings. Indian J Nucl Med. 2011;26(4):177–80, http://dx.doi.org/10.4103/0972-3919.106699
[90] Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, et al. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. Jpn J Clin Oncol. 2015;45(1):26–34, http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyu161
[91] Chou HH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Ma SY, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. J Clin Oncol. 2006;24(1):123–8, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.5964
[92] Zhao Q, Feng Y, Mao X, Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET-computed tomography in cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(7):1184–90, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31829ee012
[93] Han L, Wang Q, Zhao L, Feng X, Wang Y, Zou Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of pretreatment fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography parameters in patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. Diagnostics (Basel). 2021;11(7):1258, http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11071258
[94] Sarker A, Im HJ, Cheon GJ, Chung HH, Kang KW, Chung JK, et al. Prognostic implications of the SUVmax of primary tumors and metastatic lymph node measured by 18F-FDG PET in patients with uterine cervical cancer: a meta-analysis. Clin Nucl Med. 2016;41(1):34–40, http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000001049
[95] Kim BS, Kim IJ, Kim SJ, Nam HY, Pak KJ, Kim K, et al. The prognostic value of the metabolic tumor volume in FIGO stage IA to IIB cervical cancer for tumor recurrence: measured by F-18 FDG PET/CT. Nucl Med Mol Imaging. 2011;45(1):36–42, http://dx.doi.org/10.1007/s13139-010-0062-8
[96] Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. Ann Surg Oncol. 2011;18(8):2302–9, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-1583-9
[97] Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, 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(9):1928–34, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25739
[98] Carré A, Sellier J, Kamga AM, Dabakuyo S, Rouffiac M, Coutant C. Stadification ganglionnaire lombo-aortique dans les cancers du col de stade supérieur ou égal à IB2 : comparaison des performances du PETscan au 18FDG et du curage lombo-aortique à partir des données du registre des cancers gynécologiques de Côte d'Or de 2003 à 2016. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021;49(9):677–83, http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.01.013
[99] Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol. 2014;21(1):3–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.007
[100] Martinez A, Voglimacci M, Lusque A, Ducassou A, Gladieff L, Dupuis N, et al. Tumour and pelvic lymph node metabolic activity on FDG-PET/CT to stratify patients for para-aortic surgical staging in locally advanced cervical cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(5):1252–60, http://dx.doi.org/10.1007/s00259-019-04659-z
[101] Uzan C, Gouy S, Desroque D, Pomel C, Duvillard P, Balleyguier C, et al. Analysis of a continuous series of 34 young patients with early-stage cervical cancer selected for a vaginal radical trachelectomy: should "staging" conization be systematically performed before this procedure? Int J Gynecol Cancer. 2013;23(2):331–6, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31827ef759
[102] Vetter MH, Smrz S, Gehrig PA, Peng K, Matsuo K, Davidson BA, et al. Pathologic and clinical tumor size discordance in early-stage cervical cancer: does it matter? Gynecol Oncol. 2020;159(2):354–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.004
[103] Bai H, Cao D, Yuan F, Wang H, Xiao M, Chen J, et al. Accuracy of conization procedure for predicting pathological parameters of radical hysterectomy in stage Ia2-Ib1 (≤ 2 cm) cervical cancer. Sci Rep. 2016;6(1):25992, http://dx.doi.org/10.1038/srep25992
[104] Bidus MA, Caffrey AS, You WB, Amezcua CA, Chernofsky MR, Barner R, et al. Cervical biopsy and excision procedure specimens lack sufficient predictive value for lymph-vascular space invasion seen at hysterectomy for cervical

cancer. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(2), http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.02.017 [151.e1–4].
[105] Wong ASM, Li WH, Cheung TH. Predictive factors for residual disease in hysterectomy specimens after conization in early-stage cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;199:21–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.020
[106] Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. Gynecol Oncol. 1994;54(2):175–9, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1994.1189
[107] Casarin J, Buda A, Bogani G, Fanfani F, Papadia A, Ceccaroni M, et al. Predictors of recurrence following laparoscopic radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a multi-institutional study. Gynecol Oncol. 2020;159(1):164–70, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.508
[108] Casarin J, Bogani G, Papadia A, Ditto A, Pinelli C, Garzon S, et al. Preoperative conization and risk of recurrence in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a multicenter study. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(1):117–23, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.04.015
[109] Gennari P, Tchaikovski S, Mészáros J, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, Toth G, et al. Protective effect of pre-operative conization in patients undergoing surgical treatment for early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2022;166(1):57–60, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.05.014
[110] Bizzarri N, Pedone Anchora L, Kucukmetin A, Ratnavelu N, Korompelis P, Carbone V, et al. Protective role of conization before radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: a propensity-score matching study. Ann Surg Oncol. 2021;28(7):3585–94, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-021-09695-4
[111] Li J, Gong X, Li P, Ouyang X, Chang X, Tang J. Preoperative conization may have a positive impact on survival in early-stage cervical cancer: a propensity-matched study. Oncol Res Treat. 2021;44(12):710–8, http://dx.doi.org/10.1159/000519646
[112] Benoit L, Koual M, Nguyen-Xuan HT, Balaya V, Nos C, Montero-Macías R, et al. Does a pre-operative conization improve disease-free survival in early-stage cervical cancer? Arch Gynecol Obstet. 2021;303(1):231–9, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05798-7
[113] Klapdor R, Hertel H, Delebinski L, Hillemanns P. Association of preoperative cone biopsy with recurrences after radical hysterectomy. Arch Gynecol Obstet. 2022;305(1):215–22, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06145-0
[114] Kim SI, Choi BR, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, et al. Cervical conization before primary radical hysterectomy has a protective effect on disease recurrence in early cervical cancer: a two-center matched cohort study according to surgical approach. Gynecol Oncol. 2022;164(3):535–42, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.023
[115] Uppal S, Gehrig PA, Peng K, Bixel KL, Matsuo K, Vetter MH, 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;38(10):1030–40, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03012
[116] Bogani G, Ditto A, Chiappa V, Pinelli C, Sonetto C, Raspagliesi F. Primary conization overcomes the risk of developing local recurrence following laparoscopic radical hysterectomy in early stage cervical cancer. Int J Gynecol Obstet. 2020;151(1):43–8, http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13260
[117] Chacon E, Manzour N, Zanagnolo V, Querleu D, Núñez-Córdoba JM, Martin-Calvo N, et al. SUCCOR cone study: conization before radical hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(2):117–24, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2021-002544
[118] Manzour N, Chiva L, Chacón E, Martin-Calvo N, Boria F, Minguez JA, et al. SUCCOR risk: design and validation of a recurrence prediction index for early-stage cervical cancer. Ann Surg Oncol. 2022;29(8):4819–29, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-022-11671-5
[119] Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, et al. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. Gynecol Oncol. 1996;63(1):4–9, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1996.0268
[120] Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, Tergas AI, Boyd L, Wright JD. Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(6):735–43, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000849
[121] Wenzel HHB, Van Kol KGG, Nijman HW, Lemmens VEPP, Van der Aa MA, Ebisch RMF, et al. Cervical cancer with ≤ 5 mm depth of invasion and > 7 mm horizontal spread — is lymph node assessment only required in patients with LVSI? Gynecol Oncol. 2020;158(2):282–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.705
[122] Mohamud A, Høgdall C, Schnack T. Prognostic value of the 2018 FIGO staging system for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2022;165(3):506–13, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.02.017
[123] Murakami I, Fujii T, Kameyama K, Iwata T, Saito M, Kubushiro K, et al. Tumor volume and lymphovascular space invasion as a prognostic factor in early invasive adenocarcinoma of the cervix. J Gynecol Oncol. 2012;23(3):153, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2012.23.3.153
[124] Bai H, Yuan F, Wang H, Chen J, Cui Q, Shen K. The potential for less radical surgery in women with stage IA2-IB1 cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2015;130(3):235–40, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.03.042
[125] Milam MR, Frumovitz M, dos Reis R, Broaddus RR, Bassett RL, Ramirez PT. Preoperative lymph-vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007;106(1):12–5, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.04.010
[126] Zhao W, Yang Q. Lymph-vascular space invasion in patients with stages IA2-IIA2 cervical cancer treated with laparoscopic versus open radical hysterectomy. Cancer Manag Res. 2021;13:1179–86, http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S292477
[127] Gulseren V, Kocaer M, Gungorduk O, Ozdemir I, Gokcu M, Mart E, et al. Preoperative predictors of pelvic and para-aortic lymph node metastases in cervical cancer. J Can Res Ther. 2019;15(6):1231, http://dx.doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_467_17
[128] Ronsini C, Anchora LP, Restaino S, Fedele C, Arciuolo D, Teodorico E, et al. The role of semiquantitative evaluation of lympho-vascular space invasion in early stage cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2021;162(2):299–307, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.002
[129] Balaya V, Guani B, Mereaux J, Magaud L, Pache B, Bonsang-Kitzis H, et al. Can conization specimens predict sentinel lymph node status in early-stage cervical cancer? A SENTICOL Group study. Cancers (Basel). 2021;13(21):5423, http://dx.doi.org/10.3390/cancers13215423
[130] Minig L, Fagotti A, Scambia G, Salvo G, Patrono MG, Haidopoulos D, et al. Incidence of lymph node metastases in women with low-risk early cervical cancer (< 2 cm) without lymph-vascular invasion. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):788–93, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001236
[131] Moro F, Gui B, Arciuolo D, Bertoldo V, Borzi R, Romeo P, et al. Fusion imaging of ultrasound and MRI in the assessment of locally advanced cervical cancer: a prospective study. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(4):456–65, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000902
[132] Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, Mantoan H, Duque MR, Badiglian-Filho L, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? Gynecol Oncol. 2017;146(1):16–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.514
[133] For the Groupe de Recherche FRANCOGYN, Dabi Y, Willecocq C, Ballester M, Carcopino X, Bendifallah S, et al. Identification of a low risk population for parametrial invasion in patients with early-stage cervical cancer. J Transl Med. 2018;16(1):163, http://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1531-6
[134] Smith B, McCann GA, Phillips G, Backes FJ, O'Malley DM, Cohn DE, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: can conization specimens help identify patients at low risk for parametrial involvement? Gynecol Oncol. 2017;144(2):290–3, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.029
[135] Ma C, Zhang Y, Li R, Mao H, Liu P. Risk of parametrial invasion in women with early stage cervical cancer: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(3):573–80, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-017-4597-0
[136] Benoit L, Balaya V, Guani B, Bresset A, Magaud L, Bonsang-Kitzis H, et al. Nomogram predicting the likelihood of parametrial involvement in early-stage cervical cancer: avoiding unjustified radical hysterectomies. J Clin Med. 2020;9(7):E2121, http://dx.doi.org/10.3390/jcm9072121
[137] Gemer O, Eitan R, Gdalevich M, Mamanov A, Piura B, Rabinovich A, et al. Can parametrectomy be avoided in early cervical cancer? An algorithm for the identification of patients at low risk for parametrial involvement. Eur J Surg Oncol. 2013;39(1):76–80, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.10.013
[138] Li C, Yang S, Hua K. Nomogram predicting parametrial involvement based on the radical hysterectomy specimens in the early-stage cervical cancer. Front Surg. 2021;8:759026, http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2021.759026
[139] Herr D, König J, Heilmann V, Koretz K, Kreienberg R, Kurzeder C. Prognostic impact of satellite-lymphovascular space involvement in early-stage cervical cancer. Ann Surg Oncol. 2009;16(1):128–32, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0185-7
[140] Pol FJM, Zusterzeel PLM, van Ham MAPC, Kuijpers DAT, Bulten J, Massuger LFAG. Satellite lymphovascular space invasion: an independent risk factor in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2015;138(3):579–84, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.035
[141] Marchiolè P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. Gynecol Oncol. 2005;97(3):727–32, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.01.004
[142] Singh P, Tripcony L, Nicklin J. Analysis of prognostic variables, development of predictive models, and stratification of risk groups in surgically treated FIGO early-stage (IA-IIA) carcinoma cervix. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(1):115–22, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822fa8bb
[143] Liang MR, Zeng SY, Jiang W, Li L, Zhong ML, Huang OP. Treatment and outcome of stage I Al squamous carcinoma of the cervix: a clinicopathologic study of 346 cases. Eur J Gynaecol Oncol. 2016;37(6):775–80.
[144] Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin – eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. Ann Oncol. 2003;14(10):1511–7, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdg412
[145] Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, Gould NS, Wright JD, Cohn DE, et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? Gynecol Oncol. 2004;95(1):70–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.07.027
[146] Silva-Filho AL, Reis FM, Traiman P, Pedrosa MS, Miranda D, Triginelli SA. Clinicopathological features influencing pelvic lymph node metastasis and vaginal and parametrial involvement in patients with carcinoma of the cervix. Gynecol Obstet Invest. 2005;59(2):92–6, http://dx.doi.org/10.1159/000082522
[147] Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H, et al. Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. Ann Surg Oncol. 2008;15(9):2581–8, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-0014-z

[148] Weyl A, Illac C, Lusque A, Leray H, Vaysse C, Martinez A, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion in early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(10):1493–9, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001274
[149] Akıllı H, Tohma YA, Günakan E, Küçükyıldız İ, Tunç M, Haberal NR, et al. Factors affecting parametrial involvement in cervical cancer patients with tumor size ≤ 4 cm and selection of low-risk patient group. J Turkish German Gynecol Assoc. 2021;22(1):37–41, http://dx.doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2020.2020.0153
[150] Xie X, Song K, Cui B, Jiang J, Zhang Y, Wang B, et al. Significance of the factors associated with parametrial involvement in stage IB to IIA cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(5):939–43, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000688
[151] Lee SH, Cho KJ, Ko MH, Cho HY, Lee KB, Lim S. Factors associated with parametrial involvement in patients with stage IB1 cervical cancer: who is suitable for less radical surgery? Obstet Gynecol Sci. 2018;61(1):88, http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.88
[152] Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Seki N, Hongo A, Hiramatsu Y. Factors associated with parametrial involvement in stage IB1 cervical cancer and identification of patients suitable for less radical surgery. Gynecol Oncol. 2011;122(3):491–4.
[153] Comerci G, Bolger BS, Flannelly G, Maini M, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. Int J Gynecol Cancer. 1998;8(1):23–6, http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1438.1998.09754.x
[154] Xu C, Ma T, Sun H, Li X, Gao S. Markers of prognosis for early stage cervical cancer patients (stage IB1, IB2) undergoing surgical treatment. Front Oncol. 2021;11:659313, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.659313
[155] Yan W, Qiu S, Ding Y, Zhang Q, Si L, Lv S, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion in patients with early stage cervical cancer in Jilin, China: a retrospective study. Medicine. 2019;98(40):e17301, http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000017301
[156] Balaya V, Guani B, Magaud L, Bonsang-Kitzis H, Ngô C, Mathevet P, et al. Validation of the 2018 FIGO classification for cervical cancer: lymphovascular space invasion should be considered in IB1 stage. Cancers (Basel). 2020;12(12):3554, http://dx.doi.org/10.3390/cancers12123554
[157] Yin S, Ma SN, Zhang YQ, Shi TY, Xiang LB, Ren YL, et al. Surgical and oncological outcomes of an improved nerve-sparing radical hysterectomy technique: 6 years of experience at two centres. Surg Oncol. 2018;27(3):380–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.015
[158] Li D, Xu X, Yan D, Yuan S, Ni J, Lou H. Prognostic factors affecting survival and recurrence in patients with early cervical squamous cell cancer following radical hysterectomy. J Int Med Res. 2020;48(4), http://dx.doi.org/10.1177/0300060519889741 [300060519889741].
[159] Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yüce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(2):286–92, http://dx.doi.org/10.1111/j.1048-891X.2004.014212.x
[160] Thelissen AAB, Jürgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, Peters M, Gerestein CG, Zweemer RP, et al. Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2022;164(3):667–74, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.026
[161] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. J Clin Oncol. 2013;31(24):3026–33, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.47.3520
[162] De Cuypere M, Lovinfosse P, Goffin F, Gennigens C, Rovira R, Duch J, et al. Added value of para-aortic surgical staging compared to 18F-FDG PET/CT on the external beam radiation field for patients with locally advanced cervical cancer: an ONCO-GF study. Eur J Surg Oncol. 2020;46(5):883–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.496
[163] Gouy S, Seebacher V, Chargari C, Terroir M, Grimaldi S, Ilenko A, et al. False negative rate at 18F-FDG PET/CT in para-aortic lymphnode involvement in patients with locally advanced cervical cancer: impact of PET technology. BMC Cancer. 2021;21(1):135, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-07821-9
[164] Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, et al. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. Oncologist [Internet]. 2011;16(7):1021–7, http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0007
[165] Martinez A, Angeles MA, Querleu D, Ferron G, Pomel C. How should we stage and tailor treatment strategy in locally advanced cervical cancer? Imaging versus para-aortic surgical staging. Int J Gynecol Cancer [Internet]. 2020;30(9):1434–43, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001351
[166] 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(9):1954–63, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23400
[167] Lai C, Huang K, Hong J, Lee C, Chou H, Chang T, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2003;89(1):160–7, http://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00064-7
[168] Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(12):1855–61, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001973
[169] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol. 2018;9:48–60, http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001
[170] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane database Syst Rev. 2010;(1):CD008285, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008285
[171] Li KP, Deng XZ, Wu T. Surgical outcomes of transperitoneal para-aortic lymphadenectomy compared with extraperitoneal approach in gynecologic cancers: a systematic review and meta-analysis. Front Surg. 2021;8:779372, http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2021.779372
[172] Akladios C, Ronzino V, Schrot-Sanyan S, Afors K, Fernandes R, Baldauf JJ, et al. Comparison between transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(2):268–74, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.10.011
[173] Salhi Y, Gaillard T, Huchon C, Mezzadri M, Marchand E, Cornelis F, et al. Curage lombo-aortique et cancers gynécologiques pelviens : cœlioscopie rétroperitonéale ou transpéritonéale ? Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021;49(11):838–43, http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.05.004
[174] Naoura I, Laas E, Beytout C, Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Contribution du score de propension pour comparer la lymphadénectomie lombo-aortique par voies transpéritonéale et rétropéritonéale mono- ou multitrocarts. Bull Cancer (Paris). 2016;103(4):320–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.01.009
[175] Beytout C, Laas E, Naoura I, Bendifallah S, Canlorbe G, Ballester M, et al. Single-port extra- and transperitoneal approach for paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancers: a propensity-adjusted analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23(3):952–8, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4874-8
[176] Kerbage Y, Kakkos A, Kridelka F, Lambaudie E, Bats AS, Hébert T, et al. Lomboaortic lymphadenectomy in gynecological oncology: laparotomy, laparoscopy or robot-assisted laparoscopy? Ann Surg Oncol. 2020;27(10):3891–7, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-08471-0
[177] Prodromidou A, Machairas N, Spartalis E, Kostakis ID, Iavazzo C, Moris D, et al. Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic lymphadenectomy for gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis. Anticancer Res. 2018;38(8):4677–81, http://dx.doi.org/10.21873/anticanres.12773
[178] Capozzi VA, Sozzi G, Monfardini L, Di Donna MC, Giallombardo V, Lo Balbo G, et al. Transperitoneal versus extraperitoneal laparoscopic aortic lymph nodal staging for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2021;47(9):2256–64, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.036
[179] Chargari C, Mazeron R, Dunant A, Gouy S, Petit C, Maroun P, et al. Impact of primary para-aortic lymphadenectomy on distant failure in locally advanced cervical cancer patients treated in the era of image-guided adaptive brachytherapy. Clin Exp Metastasis. 2016;33(8):775–85, http://dx.doi.org/10.1007/s10585-016-9817-7
[180] Mezquita G, Muruzabal JC, Perez B, Aguirre S, Villafranca E, Jurado M. Para-aortic plus pelvic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a single institutional experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;236:79–83, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.02.033
[181] Díaz-Feijoo B, Acosta Ú, Torné A, Gil-Ibáñez B, Hernández A, Domingo S, et al. Laparoscopic debulking of enlarged pelvic nodes during surgical para-aortic staging in locally advanced cervical cancer: a retrospective comparative cohort study. J Minim Invasive Gynecol. 2022;29(1):103–13, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2021.06.027
[182] Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;105(2):304–11, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.012
[183] Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Andújar M, Pinar B, Medina N, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in the staging of locally advanced cervical cancer: is it a feasible procedure at a peripheral center? Int J Gynecol Cancer. 2012;22(2):332–6, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31823c241b
[184] Leblanc E, Katdare N, Narducci F, Bresson L, Gouy S, Morice P, et al. Should systematic infrarenal para-aortic dissection be the rule in the pretherapeutic staging of primary or recurrent locally advanced cervix cancer patients with a negative preoperative para-aortic PET imaging? Int J Gynecol Cancer. 2016;26(1):169–75, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000588
[185] Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. Lancet Oncol. 2012;13(5):e212–20, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70011-6
[186] Shah M, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Herzog TJ, et al. Therapeutic role of lymphadenectomy for cervical cancer. Cancer. 2011;117(2):310–7, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25408
[187] Rossi PJ, Horowitz IR, Johnstone PAS, Jani AB. Lymphadenectomy for patients with cervical cancer: is it of value? J Surg Oncol. 2009;100(5):404–6, http://dx.doi.org/10.1002/jso.21330

[188] del Pino M, Fusté P, Pahisa J, Rovirosa À, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, et al. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(9):1675–83, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000000
[189] Cho WK, Kim YJ, Kim H, Kim YS, Park W. Significance of para-aortic lymph node evaluation in patients with FIGO IIIC1 cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 2020;50(10):1150–6, http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyaa091
[190] Ditto A, Martinelli F, Lo Vullo S, Reato C, Solima E, Carcangiu M, et al. The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution. Ann Surg Oncol. 2013;20(12):3948–54, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-013-3067-6
[191] Estape R, Lambrou N, Diaz R, Estape E, Dunkin N, Rivera A. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. Gynecol Oncol. 2009;113(3):357–61, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.009
[192] Socolov RV, Raudrant D, Golfier F, Socolov D, Vaudoyer F. Laparoscopy versus laparotomy for pelvic and lombo-aortic lymphadenectomy. A 11-year experience. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2005;109(4):804–9.
[193] Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, Heller PB, Whittington RR, DiSaia PJ, et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). Gynecol Oncol. 1989;33(3):283–9, http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(89)90513-1
[194] Souadka A, Gouy S, Debaere T, Duclos J, Lumbroso J, Haie-Meder C, et al. Curage lombo-aortique dans le cancer du col de l'utérus avancé : morbidité et impact sur les délais de prise en charge. Gynecol Obstet Fertil. 2012;40(3):153–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.01.001
[195] Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. Cancer. 1998;82(11):2241–8, http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2241::aid-cncr20>3.0.co;2-t
[196] Olthof EP, Wenzel H, van der Velden J, Spijkerboer AM, Bekkers R, Beltman JJ, et al. Treatment of bulky lymph nodes in locally advanced cervical cancer: boosting versus debulking. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(7):861–8, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2022-003357
[197] Wei LC, Li X, Zhang Y, Dang YZ, Li WW, Li JP, et al. Individualized pelvic lymphadenectomy should follow neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97(14):e0331, http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000010331
[198] Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, McCourt C, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: impact on stage migration and survival. Gynecol Oncol. 2020;157(3):639–43, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.027
[199] Pomel C, Martinez A, Bourgin C, Beguinot M, Benoit C, Naik R, et al. Survival effect of laparoscopic para-aortic staging in locally advanced cervical cancer: a retrospective cohort analysis. BJOG. 2017;124(7):1089–94, http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14492
[200] Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4), http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.026 [503.e1–7].
[201] Delara R, Yang J, Buckner-Petty S, Magtibay P, Butler K. Surgical or imaging lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2020;31(6):e79, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e79
[202] Azaïs H, Ghesquière L, Petitnicolas C, Borghesi Y, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, et al. Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2017;147(2):340–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.012
[203] Petitnicolas C, Azaïs H, Ghesquière L, Tresch-Bruneel E, Cordoba A, Narducci F, et al. Morbidity of staging inframesenteric paraaortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer compared with infrarenal lymphadenectomy. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(3):575–80, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000921
[204] Gil-Moreno A, Magrina JF, Pérez-Benavente A, Díaz-Feijoo B, Sánchez-Iglesias JL, García A, et al. Location of aortic node metastases in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;125(2):312–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.02.008
[205] Díaz-Feijoo B, Franco S, Torné A, Benito V, Hernández A, Lago V, et al. Implications of extraperitoneal paraaortic lymphadenectomy to the left renal vein in locally advanced cervical cancer. A Spanish multicenter study. Gynecol Oncol. 2020;158(2):287–93, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.004
[206] Matsuo K, Shimada M, Matsuzaki S, Machida H, Nagase Y, Saito T, et al. Significance of malignant peritoneal cytology on the survival of women with early-stage cervical cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. J Clin Med. 2019;8(11):1822, http://dx.doi.org/10.3390/jcm8111822
[207] Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Lee JY, Lee SJ, Oh IK, et al. The impact of positive peritoneal cytology on prognosis in patients with cervical cancer: a meta-analysis. Br J Cancer. 2015;113(4):595–602, http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.266
[208] Ditto A, Martinelli F, Carcangiu M, Lorusso D, Raspagliesi F. Peritoneal cytology as prognostic factor in cervical cancer. Diagn Cytopathol. 2015;43(9):705–9, http://dx.doi.org/10.1002/dc.23296
[209] Kuji S, Hirashima Y, Komeda S, Tanaka A, Abe M, Takahashi N, et al. The relationship between positive peritoneal cytology and the prognosis of patients with FIGO stage I/II uterine cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2014;25(2):90–6, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2014.25.2.90
[210] Kurita T, Matsuura Y, Koi C, Kagami S, Kawagoe T, Hachisuga T. The relationship between positive peritoneal cytology and the prognosis of patients with uterine cervical cancer. Acta Cytol. 2015;59(2):201–6, http://dx.doi.org/10.1159/000382068
[211] Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeilard E, Caravati-Jouvenceaux A, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol. 2013;129(1):222–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.033
[212] Bilek K, Ebeling K, Leitsmann H, Seidel G. Radical pelvic surgery versus radical surgery plus radiotherapy for stage Ib carcinoma of the cervix uteri. Preliminary results of a prospective randomized clinical study. Arch Geschwulstforsch. 1982;52(3):223–9.
[213] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol. 2006;65(1):169–76, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.10.019
[214] Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2003;43(2):148–51, http://dx.doi.org/10.1046/j.0004-8666.2003.00040.x
[215] Bjelic-Radisic V, Jensen PT, Vlasic KK, Waldenstrom AC, Singer S, Chie W, et al. Quality of life characteristics inpatients with cervical cancer. Eur J Cancer. 2012;48(16):3009–18, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.011
[216] Park SY, Bae DS, Nam JH, Park CT, Cho CH, Lee JM, et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. Cancer. 2007;110(12):2716–25, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23094
[217] Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350(9077):535–40, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2
[218] Barter JF, Soong SJ, Shingleton HM, Hatch KD, Orr JWJ. Complications of combined radical hysterectomy-postoperative radiation therapy in women with early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 1989;32(3):292–6, http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(89)90627-6
[219] Hogan WM, Littman P, Griner L, Miller CL, Mikuta JJ. Results of radiation therapy given after radical hysterectomy. Cancer. 1982;49(6):1278–85, http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19820315)49:6<1278::aid-cncr2820490634>3.0.co;2-r
[220] Rettenmaier MA, Casanova DM, Micha JP, Moran MF, Ramsanghani NS, Syed NA, et al. Radical hysterectomy and tailored postoperative radiation therapy in the management of bulky stage 1B cervical cancer. Cancer. 1989;63(11):2220–3, http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19890601)63:11<2220::aid-cncr2820631127>3.0.co;2-m
[221] Cibula D, Dostalek L, Hillemanns P, Scambia G, Jarkovsky J, Persson J, et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. Eur J Cancer. 2021;143:88–100, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.037
[222] Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;124(3):496–501, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.037.é
[223] Richard SD, Krivak TC, Castleberry A, Beriwal S, Kelley JL, Edwards RP, et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. Gynecol Oncol. 2008;109(1):43–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.12.002
[224] Derks M, Groenman FA, van Lonkhuijzen LRCW, Schut PC, Westerveld H, van der Velden J, et al. Completing or abandoning radical hysterectomy in early-stage lymph node – positive cervical cancer: impact on disease-free survival and treatment-related toxicity. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(5):1015–20, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000974
[225] Tuipae S, Wongsuwan C. Outcomes of complete radical hysterectomy in early-stage cervical cancer patients with intra-operative detection of nodal metastases. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. 2013;96 Suppl. 3:S35–41.
[226] Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Ohta Y, Fujita M, et al. The prognostic significance of multiple pelvic node metastases in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy plus adjuvant chemoradiotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(3):490–7, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e31823c369b
[227] Ziebarth AJ, Smith H, Killian ME, Nguyen NA, Durst JK, Subramaniam A, et al. Completed versus aborted radical hysterectomy for node-positive stage IB cervical cancer in the modern era of chemoradiation therapy. Gynecol Oncol. 2012;126(1):69–72, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.046
[228] Potter ME, Alvarez RD, Shingleton HM, Soong SJ, Hatch KD. Early invasive cervical cancer with pelvic lymph node involvement: to complete or not to complete radical hysterectomy? Gynecol Oncol. 1990;37(1):78–81, http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(90)90312-9
[229] Suprasert P, Srisomboon J, Charoenkwan K, Siriaungul S, Khunamornpong S, Siriaree S, et al. Outcomes of abandoned radical hysterectomy in patients with stages IB-IIA cervical cancer found to have positive nodes during the operation.

Int J Gynecol Cancer. 2005;15(3):498–502, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.15315.x
[230] Gray HJ, Seifert E, Sal Y, Rosas VG, Nicandri KF, Koh WJ, et al. The abandoned radical hysterectomy for cervical cancer: clinical predictors and outcomes. Obstet Gynecol Int. 2010;2010:743794, http://dx.doi.org/10.1155/2010/743794
[231] Bremer GL, van der Putten HWHM, Dunselman GAJ, de Haan J. Early stage cervical cancer: aborted versus completed radical hysterectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992;47(2):147–51, http://dx.doi.org/10.1016/0028-2243(92)90045-z
[232] Cibula D, Potter R, Planchamp F, Fischerova D, Meder CH, Kohler C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(4):641–55, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001216
[233] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. 2018;143(S2):22–36, http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12611
[234] Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2005;98(2):281–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.04.016
[235] Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, Grégoire J, Renaud MC, Têtu B, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. Gynecol Oncol. 2011;122(2):269–74, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.002
[236] Eiriksson L, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2012;119(2):129–33, http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03134.x
[237] Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, 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, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0432
[238] Darlin L, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Måsbäck A, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. Gynecol Oncol. 2010;117(2):266–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.01.035
[239] Gianoni M, Mathevet P, Uzan C, Bats AS, Magaud L, Boutitie F, et al. Does the sentinel lymph node sampling alone improve quality of life in early cervical cancer management? Front Surg. 2020;7:31, http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2020.00031
[240] Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). Eur J Cancer. 2021;148:307–15, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.009
[241] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1.2020: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):660–6, http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0027
[242] Mathevet P, Guani B, Ciobanu A, Lamarche EM, Boutitie F, Balaya V, et al. Histopathologic validation of the sentinel node technique for early-stage cervical cancer patients. Ann Surg Oncol. 2021;28(7):3629–35, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-09328-2
[243] Cibula D, Kocian R, Plaikner A, Jarkovsky J, Klat J, Zapardiel I, et al. Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre, observational trial of patients with cervical cancer: the SENTIX trial. Eur J Cancer. 2020;137:69–80, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.034
[244] Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2000;79(3):411–5, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.5999
[245] Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2001;80(2):254–7, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.6041
[246] Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. Obstet Gynecol. 2000;96(1):135–8, http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00831-0
[247] Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. J Clin Oncol. 2002;20(3):688–93, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.688
[248] Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. Gynecol Oncol. 2003;89(1):84–7, http://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00059-3
[249] Bats AS, Clément D, Larousserie F, Lefrère-Belda MA, Faraggi M, Froissart M, et al. Sentinel lymph node biopsy improves staging in early cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007;105(1):189–93, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.11.021
[250] Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix – clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. Int J Gynecol Cancer. 2006;16(1):294–7, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00354.x
[251] 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, http://dx.doi.org/10.1002/jso.1158 [discussion 237-240].
[252] Niikura H, Okamoto S, Otsuki T, Yoshinaga K, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(7):1244–50, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e318263f06a
[253] Briganti A, Chun FKH, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol. 2006;50(5):1006–13, http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2006.08.015
[254] Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. Obstet Gynecol. 2014;124(2 Pt 1):307–15, http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000372
[255] Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3–5 years following endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2014;133(2):314–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.003
[256] Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1380 patients undergoing radical retropubic prostatectomy between 1993 and 2006. J Urol. 2008;179(3):923–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2007.10.072 [discussion 928-929].
[257] Yuan SH, Liang XF, Jia WH, Huang JL, Wei M, Deng L, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph node metastases in cervical cancer using squamous cell carcinoma antigen. Clin Cancer Res. 2008;14(17):5571–8, http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0346
[258] Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RCM, Gebrim LH, Oliani AH. Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. Int J Gynaecol Obstet. 2016;133(1):69–75, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.019
[259] Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. Lancet. 2001;357(9249):15–20, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03566-2
[260] Ji-Hong L, Hua T, He H, Yan-Fang L, Xiao-Jun C, Chun-Yan W, et al. Sentinel lymph node biopsy versus pelvic lymphadenectomy in cervical cancer: the PHENIX-I trial [oral communication]. Seattle, US: Congrès ESGO Seattle; 2025 [unpublished].
[261] Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(7):1463–77, http://dx.doi.org/10.1007/s00259-014-2732-8
[262] Balaya V, Mathevet P, Magaud L, Bonsang-Kitzis H, Delomenie M, Montero Macias R, et al. Predictive factors of unexpected lymphatic drainage pathways in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2019;154(1):102–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.008
[263] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1895–904, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1806395
[264] Plante M, Renaud MC, Têtu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2003;91(3):494–503, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.08.024
[265] Balaya V, Bresset A, Guani B, Magaud L, Montero Macias R, Delomenie M, et al. Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2020;156(1):93–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.027
[266] Bricou A, Barranger E, Uzan S, Darai E. Anaphylactic shock during the sentinel lymph node procedure for cervical cancer. Gynecol Oncol. 2009;114(2):375–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.04.027
[267] Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PL, Bekkers RL. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. Gynecol Oncol. 2015;139(3):559–67, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.076
[268] Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes-a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3749–56, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5236-x
[269] Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;110(3 Suppl. 2):S17–20, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.03.012
[270] Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1394–403.
[271] Salvo G, Ramirez PT, Levenback CF, Munsell MF, Euscher ED, Soliman PT, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(1):96–101, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.005
[272] Di Martino G, Crivellaro C, De Ponti E, Bussi B, Papadia A, Zapardiel I, et al. Indocyanine green versus radiotracer with or without blue dye for sentinel lymph node mapping in stage > IB1 cervical cancer (> 2 cm). J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(6):954–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.05.011
[273] Li P, Feng S, Zhou G, Zhang L, Sheng X, Li D. Clinical study of sentinel lymph node detection to evaluate pelvic lymph node metastasis to determine the

prognosis of patients with early cervical cancer. Appl Bionics Biomech. 2022;2022:8394049, http://dx.doi.org/10.1155/2022/8394049
[274] Baeten IGT, Hoogendam JP, Jeremiasse B, Braat AJAT, Veldhuis WB, Jonges GN, et al. Indocyanine green versus technetium-99m with blue dye for sentinel lymph node detection in early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Cancer Rep (Hoboken). 2022;5(1):e1401, http://dx.doi.org/10.1002/cnr2.1401
[275] Ulain Q, Han L, Wu Q, Zhao L, Wang Q, Tuo X, et al. Indocyanine green can stand alone in detecting sentinel lymph nodes in cervical cancer. J Int Med Res. 2018;46(12):4885–97, http://dx.doi.org/10.1177/0300060518803041
[276] Wang L, Liu S, Xu T, Yuan L, Yang X. Sentinel lymph node mapping in early-stage cervical cancer: meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(34):e27035, http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000027035
[277] Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. Eur J Surg Oncol. 2015;41(1):1–20, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2014.09.010
[278] Tanaka T, Terai Y, Ashihara K, Tsunetoh S, Akagi H, Yamada T, et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery for uterine cervical cancer using 99m-technetium-tin colloid, indocyanine green, and blue dye. J Gynecol Oncol. 2017;28(2):e13, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e13
[279] Lührs O, Ekdahl L, Lönnerfors C, Geppert B, Persson J. Combining indocyanine green and Tc99-nanocolloid does not increase the detection rate of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer compared to Indocyanine Green alone. Gynecol Oncol. 2020;156(2):335–40, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.026
[280] Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). Gynecol Oncol. 2015;137(1):34–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.548
[281] Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? Gynecol Oncol. 2006;103(1):53–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.027
[282] Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? Gynecol Oncol. 2002;84(1):145–9, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2001.6493
[283] Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. Cancer. 2007;110(6):1281–6, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22899
[284] Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. Obstet Gynecol. 2009;114(1):93–9, http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ab474d
[285] Strnad P, Robova H, Skapa P, Pluta M, Hrehorcak M, Halaska M, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;109(2):280–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.02.004
[286] Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, Gardner GJ, Zivanovic O, Abu-Rustum NR, et al. Less versus more radical surgery in stage IB1 cervical cancer: a population-based study of long-term survival. Gynecol Oncol. 2018;150(1):44–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.571
[287] Wu J, Logue T, Kaplan SJ, Melamed A, Tergas AI, Khoury-Collado F, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(4):348–358.e5, http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.041
[288] Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, Humberto Fregnani J, Lopes A, Perrotta M, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(10):1317–25, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2021-002921
[289] Pluta M, Rob L, Charvat M, Chmel R, Halaska M Jr, Skapa P, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. Gynecol Oncol. 2009;113(2):181–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.02.005
[290] Sun H, Cao D, Shen K, Yang J, Xiang Y, Feng F, et al. Piver type II vs. type III hysterectomy in the treatment of early-stage cervical cancer: midterm follow-up results of a randomized controlled trial. Front Oncol. 2018;8:568, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00568
[291] Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer. N Engl J Med. 2024;390(9):819–29, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2308900
[292] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol. 1974;44(2):265–72.
[293] Landoni F, Maneo A, Zapardiel I, Zanagnolo V, Mangioni C. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. Eur J Surg Oncol. 2012;38(3):203–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2011.12.017
[294] Ilijas M. Proposal of a modified (FIGO 1985) classification of stages I and II cancer of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 1992;47(2):210–5, http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(92)90108-u
[295] Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. Gynecol Oncol. 2001;80(1):3–12, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.6010
[296] Lu H, Li J, Wang L, Zhou H, Liu Y, Wang D, et al. Is ovarian preservation feasible in early-stage adenocarcinoma of the cervix? Med Sci Monit. 2016;22:408–14, http://dx.doi.org/10.12659/msm.897291
[297] Hu T, Wu L, Xing H, Yang R, Li X, Huang K, et al. Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective study and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2013;20(3):881–90, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2632-8
[298] Yamamoto R, Okamoto K, Yukiharu T, Kaneuchi M, Negishi H, Sakuragi N, et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib-IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. Gynecol Oncol. 2001;82(2):312–6, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2001.6277
[299] Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, Nawa A, Suzuki Y, Nakamura S, et al. A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2001;82(3):504–9, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2001.6316
[300] Jiao XB, Hu J, Zhu LR. The safety of ovarian preservation in early-stage adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma of uterine cervix: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(8):1510–4, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000780
[301] Xie X, Song K, Cui B, Jiang J, Yang X, Kong B. A comparison of the prognosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in stage IB-IIA cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2018;23(3):522–31, http://dx.doi.org/10.1007/s10147-017-1225-8
[302] Matsuo K, Machida H, Shoupe D, Melamed A, Muderspach LI, Roman LD, et al. Ovarian conservation and overall survival in young women with early-stage cervical cancer. Obstet Gynecol. 2017;129(1):139–51, http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001754
[303] Xu HY, Tang X, Ding J, Qiu J, Zhang X, Hua K. Ovarian conservation is associated with better survival in young patients with T1N0M0 cervical adenocarcinoma: a population-based study. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(3):775–84, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4674-z
[304] Lyu J, Sun T, Tan X. Ovarian preservation in young patients with stage I cervical adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(8):1513–20, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000231
[305] Bizzarri N, Pedone Anchora L, Kucukmetin A, Ratnavelu N, Korompelis P, Fedele C, et al. Risk of ovarian recurrence after ovarian conservation in early-stage cervical cancer treated with radical surgery: a propensity match analysis. Eur J Surg Oncol. 2021;47(8):2158–65, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.009
[306] Matsuo K, Shimada M, Mikami M. Ovarian conservation for young women with clinical stage IB-IIB cervical cancer in Japan. J Gynecol Oncol. 2017;28(4):e60, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e60
[307] Chen J, Wang R, Zhang B, Lin X, Wei J, Jia Y, et al. Safety of ovarian preservation in women with stage I and II cervical adenocarcinoma: a retrospective study and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(4):460.e1–460.e13, http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.023
[308] Touhami O, Omar T, Plante M, Marie P. Should ovaries be removed or not in (early-stage) adenocarcinoma of the uterine cervix: a review. Gynecol Oncol. 2015;136(2):384–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.12.011
[309] Park J, Kim YJ, Song MK, Nam JH, Park SY, Kim YS, et al. Definitive chemoradiotherapy versus radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy in women with early-stage cervical cancer presenting with pelvic lymph node metastasis on pretreatment evaluation: a propensity score matching analysis. Cancers (Basel). 2021;13(15):3703, http://dx.doi.org/10.3390/cancers13153703
[310] Liu P, Lin L, Kong Y, Huo Z, Zhu L, Bin X, et al. Comparison of survival outcomes between radio-chemotherapy and radical hysterectomy with postoperative standard therapy in patients with stage IB1 to IIA2 cervical cancer: long-term oncological outcome analysis in 37 Chinese hospitals. BMC Cancer. 2020;20(1):189, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-6651-8
[311] Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Wang Y, Zhou J. Comparison of survival outcomes between radical hysterectomy and definitive radiochemotherapy in stage IB1 and IIA1 cervical cancer. Cancer Manag Res. 2017;9:813–9, http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S145926
[312] Jang TK, Shin SJ, Chung H, Kwon SH, Cha SD, Lee E, et al. A retrospective comparison of outcome in IB2 and IIA cervical cancer patients treated with primary concurrent chemoradiation versus radical hysterectomy with or without tailored adjuvant therapy. Obstet Gynecol Sci. 2017;60(6):549–57, http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.6.549
[313] Nama V, Angelopoulos G, Twigg J, Murdoch JB, Bailey J, Lawrie TA. Type II or type III radical hysterectomy compared to chemoradiotherapy as a primary intervention for stage IB2 cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:CD011478, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011478.pub2
[314] Yan RN, Zeng Z, Liu F, Zeng YY, He T, Xiang ZZ, et al. Primary radical hysterectomy vs. chemoradiation for IB2-IIA cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(5):e18738, http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000018738
[315] Hsieh HY, Huang JW, Lu CH, Lin JC, Wang L. Definite chemoradiotherapy is a competent treatment option in FIGO stage IB2 cervical cancer compared with radical surgery ± neoadjuvant chemotherapy. J Formos Med Assoc. 2019;118(1 Pt 1):99–108, http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.015
[316] Bradbury M, Founta C, Taylor W, Kucukmetin A, Naik R, Ang C. Pathological risk factors and outcomes in women with stage IB2 cervical cancer treated with

primary radical surgery versus chemoradiotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(8):1476–83, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000513
[317] Zivanovic O, Alektiar KM, Sonoda Y, Zhou Q, Iasonos A, Tew WP, et al. Treatment patterns of FIGO stage IB2 cervical cancer: a single-institution experience of radical hysterectomy with individualized postoperative therapy and definitive radiation therapy. Gynecol Oncol. 2008;111(2):265–70, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.050
[318] Ryu HS, Kang SB, Kim KT, Chang KH, Kim JW, Kim JH. Efficacy of different types of treatment in FIGO stage IB2 cervical cancer in Korea: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1005). Int J Gynecol Cancer. 2007;17 (1):132–6, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00803.x
[319] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021;155 Suppl. 1:28–44, http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13865
[320] Odetto D, Puga MC, Saadi J, Noll F, Perrotta M. Minimally invasive radical hysterectomy: an analysis of oncologic outcomes from Hospital Italiano (Argentina). Int J Gynecol Cancer. 2019;29(5):863–8, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000323
[321] Chen X, Zhao N, Ye P, Chen J, Nan X, Zhao H, et al. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size ≤ 2 cm. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(5):564–71, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000994
[322] Li P, Chen L, Ni Y, Liu J, Li D, Guo J, et al. Comparison between laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for stage IB1 and tumor size < 2 cm cervical cancer with visible or invisible tumors: a multicentre retrospective study. J Gynecol Oncol. 2021;32(2):e17, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e17
[323] Nasioudis D, Albright BB, Ko EM, Haggerty AF, Giuntoli Ii RL, Kim SH, et al. Oncologic outcomes of minimally invasive versus open radical hysterectomy for early stage cervical carcinoma and tumor size < 2 cm: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(7):983–90, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2021-002505
[324] Rodriguez J, Rauh-Hain JA, Saenz J, Isla DO, Rendon Pereira GJ, Odetto D, et al. Oncological outcomes of laparoscopic radical hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: a multicenter analysis. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(4):504–11, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002086
[325] Wenzel HHB, Smolders RGV, Beltman JJ, Lambrechts S, Trum HW, Yigit R, et al. Survival of patients with early-stage cervical cancer after abdominal or laparoscopic radical hysterectomy: a nationwide cohort study and literature review. Eur J Cancer. 2020;133:14–21, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.006
[326] He J, Hao M, Liu P, Liu Z, Lang J, Bin X, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for early stage cervical cancer: oncologic outcomes based on tumor diameter. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(9):1308–16, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001504
[327] Paik ES, Lim MC, Kim M-H, Kim YH, Song ES, Seong SJ, et al. Comparison of laparoscopic and abdominal radical hysterectomy in early stage cervical cancer patients without adjuvant treatment: ancillary analysis of a Korean Gynecologic Oncology Group Study (KGOG 1028). Gynecol Oncol. 2019;154(3):547–53, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.023
[328] Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arévalo-Serrano J, Căpîlna ME, 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(3):1269–77, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001506
[329] Brandt B, Sioulas V, Basaran D, Kuhn T, LaVigne K, Gardner GJ, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy for radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: survival outcomes. Gynecol Oncol. 2020;156 (3):591–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.038
[330] Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1905–14, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804923
[331] Ramirez PT, Robledo KP, Frumovitz M, Pareja R, Ribeiro R, Lopez A, et al. LACC trial: final analysis on overall survival comparing open versus minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. J Clin Oncol. 2024;42 (23):2741–6, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.23.02335
[332] Hwang JH, Kim BW. Comparison of survival outcomes after laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in patients with cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(5):971–981000, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.12.012
[333] Nitecki R, Ramirez PT, Frumovitz M, Krause KJ, Tergas AI, Wright JD, et al. Survival after minimally invasive vs. open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2020;6 (7):1019–27, http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1694
[334] Smith AJB, Jones TN, Miao D, Fader AN. Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(3):544–555.e7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.12.023
[335] Sun S, Cai J, Li R, Wang Y, Zhao J, Huang Y, et al. A meta-analysis of survival after minimally invasive radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy in cervical cancer: center-associated factors matter. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(3):623–37, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06348-5
[336] Levine MD, Brown J, Crane EK, Tait DL, Naumann RW. Outcomes of minimally invasive versus open radical hysterectomy for early stage cervical cancer incorporating 2018 FIGO staging. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(4):824–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.07.021
[337] Leitao MM, Zhou QC, Brandt B, Iasonos A, Sioulas V, Lavigne Mager K, et al. The MEMORY study: MulticentEr study of Minimally invasive surgery versus Open Radical hYsterectomy in the management of early-stage cervical cancer: survival outcomes. Gynecol Oncol. 2022;166(3):417–24, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.002
[338] Yu Y, Deng T, Gu S. Minimally invasive surgery and abdominal radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 2022;57(2):255–64, http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13796
[339] Zhang M, Dai W, Si Y, Shi Y, Li X, Jiang K, et al. Comparison of minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: an updated meta-analysis. Front Oncol. 2021;11:762921, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.762921
[340] Kampers J, Gerhardt E, Sibbertsen P, Flock T, Klapdor R, Hertel H, et al. Protective operative techniques in radical hysterectomy in early cervical carcinoma and their influence on disease-free and overall survival: a systematic review and meta-analysis of risk groups. Arch Gynecol Obstet. 2021;304(3):577–87, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06082-y
[341] Obermair A, Asher R, Pareja R, Frumovitz M, Lopez A, Moretti-Marques R, et al. Incidence of adverse events in minimally invasive vs. open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(3):249.e1–249.e10, http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.036
[342] Zaccarini F, Santy A, Dabi Y, Lavoue V, Carcopino X, Bendifallah S, et al. Comparison of survival outcomes between laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a French multicentric study. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(2):102046, http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102046
[343] Frumovitz M, Obermair A, Coleman RL, Pareja R, Lopez A, Ribero R, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2020;21 (6):851–60, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30081-4
[344] Candelaria M, Cetina L, Garcia-Arias A, Lopez-Graniel C, de la Garza J, Robles E, et al. Radiation-sparing managements for cervical cancer: a developing countries perspective. World J Surg Oncol. 2006;4(1):77, http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-4-77
[345] Dueñas-Gonzalez A, López-Graniel C, González-Enciso A, Cetina L, Rivera L, Mariscal I, et al. A phase II study of multimodality treatment for locally advanced cervical cancer: neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy and adjuvant cisplatin chemoradiation. Ann Oncol. 2003;14 (8):1278–84, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdg333
[346] Atlan D, Touboul E, Deniaud-Alexandre E, Lefranc JP, Antoine JM, Jannet D, et al. Operable stages IB and II cervical carcinomas: a retrospective study comparing preoperative uterovaginal brachytherapy and postoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol. 2002;54(3):780–93, http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02971-1
[347] Jacinto AA, Castilho MS, Novaes PERS, Novick PR, Viani GA, Salvajoli JV, et al. Preoperative external beam radiotherapy and reduced dose brachytherapy for carcinoma of the cervix: survival and pathological response. Radiat Oncol. 2007;2:9, http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-2-9
[348] Calais G, Floch OL, Chauvet B, Reynaud-Bougnoux A, Bougnoux P. Carcinoma of the uterine cervix stage III and early stage II. Prognostic value of the histological tumor regression after initial brachytherapy. Int J Radiat Oncol. 1989;17 (6):1231–5, http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(89)90531-2
[349] Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, Haie C, Michel G, Prade M, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix — the Villejuif experience, 1975–1984. Radiother Oncol. 1992;23(2):66–73, http://dx.doi.org/10.1016/0167-8140(92)90337-t
[350] Resbeut MR, Alzieu C, Gonzague-Casabianca L, Badinand D, Bardou VJ, Cravello L, et al. Combined brachytherapy and surgery for early carcinoma of the uterine cervix: analysis of extent of surgery on outcome. Int J Radiat Oncol. 2001;50 (4):873–81, http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01602-9
[351] Beskow C, Agren-Cronqvist AK, Granath F, Frankendal B, Lewensohn R. Pathologic complete remission after preoperative intracavitary radiotherapy of cervical cancer stage Ib and IIa is a strong prognostic factor for long-term survival: analysis of the Radiumhemmet data 1989–1991. Int J Gynecol Cancer. 2002;12(2):158–70, http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1438.2002.01089.x
[352] Haie-Meder C, Chargari C, Rey A, Dumas I, Morice P, Magné N. DVH parameters and outcome for patients with early-stage cervical cancer treated with preoperative MRI-based low dose rate brachytherapy followed by surgery. Radiother Oncol. 2009;93(2):316–21, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.05.004
[353] Ngô C, Alran S, Plancher C, Fourchotte V, Petrow P, Campitelli M, et al. 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;123(2):248–52, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.011
[354] Hannoun-Levi JM, Chand-Fouche ME, Gautier M, Dejean C, Marcy M, Fouche Y. Interstitial preoperative high-dose-rate brachytherapy for early stage cervical cancer: dose–volume histogram parameters, pathologic response and early clinical outcome. Brachytherapy. 2013;12(2):148–55, http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2012.04.007
[355] Uzan C, Merlot B, Gouy S, Belghiti J, Haie-Meder C, Nickers P, et al. 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. 2013;20(3):872–80, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2630-x
[356] Escande A, Mazeron R, Gouy S, Bentivegna E, Maroun P, Fahra G, et al. Preoperative image-guided brachytherapy in early stage cervical cancers. Radiother Oncol. 2016;120(3):455–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.003
[357] Lacorre A, Merlot B, Garabedian C, Narducci F, Chereau E, Resbeut M, et al. Early stage cervical cancer: brachytherapy followed by type a hysterectomy versus type B radical hysterectomy alone, a retrospective evaluation. Eur J Surg Oncol. 2016;42(3):376–82, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.12.003
[358] Escande A, Gouy S, Mazeron R, Bentivegna E, Bacorro W, Maroun P, et al. Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: clinical results and prognostic factors. Gynecol Oncol. 2017;144(3):541–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.12.026
[359] Varela Cagetti L, Gonzague-Casabianca L, Zemmour C, Lambaudie E, Houvenaeghel G, Provansal M, et al. The impact of modern preoperative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2021;161(1):166–72, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.01.034
[360] Kellas-Ślęczka S, Wojcieszek P, Szlag M, Stankiewicz M, Cholewka A, Ślęczka M, et al. Pre-operative high-dose-rate brachytherapy in early-stage cervical cancer: long-term single-center results. J Contemp Brachytherapy. 2022;14(1):43–51, http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2022.112697
[361] Gill BS, Lin JF, Krivak TC, Sukumvanich P, Laskey RA, Ross MS, et al. National Cancer Data Base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: the impact of new technological advancements. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;90(5):1083–90, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.017
[362] Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(1):111–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.05.033
[363] Georg D, Kirisits C, Hillbrand M, Dimopoulos J, Pötter R. Image-guided radiotherapy for cervix cancer: high-tech external beam therapy versus high-tech brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(4):1272–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.03.032
[364] Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol. 2021;22(4):538–47, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30753-1
[365] Albuquerque K, Tumati V, Lea J, Ahn C, Richardson D, Miller D, et al. A phase II trial of stereotactic ablative radiation therapy as a boost for locally advanced cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106(3):464–71, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.042
[366] Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD011000, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011000.pub3
[367] Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(5):CD011000, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011000.pub2
[368] Ping Q, Zeng J, Sun P, Qu P, Jiang S, Hu Y. Efficacy of preoperative brachytherapy for controlling vaginal bleeding in early-stage cervical cancer: a retrospective study. Transl Cancer Res. 2021;10(7):3259–67, http://dx.doi.org/10.21037/tcr-21-467
[369] Moradi LA, Schneider CS, Deshane AS, Popple RA, Kim RY, Marcrom SR. Hypofractionated radiation leads to more rapid bleeding cessation in women with vaginal bleeding secondary to gynecologic malignancy. Radiat Oncol. 2022;17(1):34, http://dx.doi.org/10.1186/s13014-022-01995-7
[370] Cibula D, Abu-Rustum NR, Fischerova D, Pather S, Lavigne K, Slama J, et al. Surgical treatment of “intermediate risk” lymph node negative cervical cancer patients without adjuvant radiotherapy – a retrospective cohort study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2018;151(3):438–43, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.018
[371] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999;73(2):177–83, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1999.5387
[372] Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. J Gynecol Oncol. 2017;28(3):e34, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e34
[373] 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(35):5802–12, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4368
[374] Petric P, Lindegaard JC, Sturdza A, Fokdal L, Kirchheiner K, Tan LT, et al. Results of image guided brachytherapy for stage IB cervical cancer in the RetroEMBRACE study. Radiother Oncol. 2021;157:24–31, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.005
[375] Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606–13, http://dx.doi.org/10.1200/JCO. 2000.18.8.1606
[376] Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2018;36(16):1548–55, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9985
[377] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2003;89(3):343–53, http://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00173-2
[378] Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1137–43, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199904153401501
[379] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144–53, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199904153401502
[380] Mileshkin LR, Moore KN, Barnes EH, Gebski V, Narayan K, King MT, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(5):468–82, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00147-X
[381] Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer. 2003;39(17):2470–86, http://dx.doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00425-8
[382] McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, Hall-Craggs MA, Symonds RP, Warwick V, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Br J Cancer. 2013;108(12):2464–9, http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.230
[383] McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10462):1525–35, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01438-7
[384] Lindegaard JC, Petric P, Tan L-T, Hoskin P, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, et al. Are we making progress in curing advanced cervical cancer-again? Int J Gynecol Cancer. 2024;34(12):1940–5, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2024-005572
[385] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim H-S, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544–55, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2112187
[386] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med. 2021;385(20):1856–67, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2112435
[387] Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(12):1334–48, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00479-5
[388] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10460):1321–32, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01808-7
[389] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024;403(10434):1341–50, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00317-9
[390] Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. Oncologist. 2012;17(1):64–71, http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0276
[391] Hass P, Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer. Strahlenther Onkol. 2017;193(12):1048–55, http://dx.doi.org/10.1007/s00066-017-1174-1
[392] Varela Cagetti L, Zemmour C, Minsat M, Lambaudie E, Houvenaeghel G, Provansal M, et al. Lessons from radiochemotherapy and modern image-guided adaptive brachytherapy followed by hysterectomy. Gynecol Oncol. 2020;156(2):328–34, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.001
[393] Albert A, Allbright R, Lee A, Vijayakumar S. Preoperative chemoradiation followed by hysterectomy for cervical cancer: patterns of care and survival in a large, hospital database. J Gynecol Oncol. 2019;30(3):e41, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e41

[394] Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Utilization of hysterectomy following chemoradiation for IB2/IIA2 cervical cancer in the national cancer data base. Anticancer Res. 2018;38(5):3175–9, http://dx.doi.org/10.21873/anticanres.12581
[395] Mazeron R, Gouy S, Chargari C, Rivin Del Campo E, Dumas I, Mervoyer A, et al. Post-radiation hysterectomy in locally advanced cervical cancer: outcomes and dosimetric impact. Radiother Oncol. 2016;120(3):460–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.010
[396] Chereau E, DE LA Hosseraye C, Ballester M, Monnier L, Rouzier R, Touboul E, et al. The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IIB cervical cancer. Anticancer Res. 2013;33(4):1661–6.
[397] Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Hoff J, et al. Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2010;20(2):268–75, http://dx.doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c9e385
[398] Darus CJ, Callahan MB, Nguyen Q-N, Pastore LM, Schneider BF, Rice LW, et al. Chemoradiation with and without adjuvant extrafascial hysterectomy for IB2 cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):730–5, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01095.x
[399] Yoshida K, Kajiyama H, Yoshihara M, Tamauchi S, Ikeda Y, Yoshikawa N, et al. The role of additional hysterectomy after concurrent chemoradiation for patients with locally advanced cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2020;25(2):384–90, http://dx.doi.org/10.1007/s10147-019-01551-6
[400] Zheng D, Mou H-P, Diao P, Li X-M, Zhang C-L, Jiang J, et al. Chemoradiotherapy in combination with radical surgery is associated with better outcome in cervical cancer patients. Oncotarget. 2017;9(2):2866–75, http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23165
[401] Wu SG, Zhang WW, Sun JY, Li FY, He ZY, Zhou J. Multimodal treatment including hysterectomy improves survival in patients with locally advanced cervical cancer: a population-based, propensity score-matched analysis. Int J Surg. 2017;48:122–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.10.028
[402] Sun L, Sheng X, Jiang J, Li X, Liu N, Liu Y, et al. Surgical morbidity and oncologic results after concurrent chemoradiation therapy for advanced cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2014;125(2):111–5, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.07.041
[403] Lèguevaque P, Motton S, Delannes M, Querleu D, Soulé-Tholy M, Tap G, et al. Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;155(2):188–92, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.11.016
[404] Yang J, Yang J, Cao D, Shen K, Ma J, Zhang F. Completion hysterectomy after chemoradiotherapy for locally advanced adeno-type cervical carcinoma: updated survival outcomes and experience in post-radiation surgery. J Gynecol Oncol. 2020;31(2):e16, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e16
[405] Yang J, Shen K, Wang J, Yang J, Cao D. Extrafascial hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical adenocarcinoma. J Gynecol Oncol. 2016;27(4):e40, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e40
[406] Li Y, Chen Z, Wang X, Li X, Zhou J, Zhang Y. Clinical outcomes observation in stage IIB-IIIB cervical cancer treated by adjuvant surgery following concurrent chemoradiotherapy. BMC Cancer. 2021;21(1):442, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-08146-3
[407] Topuz S, Kaban A, Küçücük S, Salihoglu Y. Is surgical treatment an option for locally advanced cervical cancer in the presence of central residual tumor after chemoradiotherapy? Rev Bras Ginecol Obstet. 2020;42(1):35–42, http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1701459
[408] Pervin S, Ruma FI, Rahman K, Ferdous J, Ara R, Abu Syed MM, et al. Adjuvant hysterectomy in patients with residual disease after radiation for locally advanced cervical cancer: a prospective longitudinal study. J Glob Oncol. 2019;5:1–7, http://dx.doi.org/10.1200/JGO.18.00157
[409] Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Prognostic factors and morbidities after completion surgery in patients undergoing initial chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer. Oncologist. 2010;15(4):405–15, http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0295
[410] Boers A, Arts HJG, Klip H, Nijhuis ER, Pras E, Hollema H, et al. Radical surgery in patients with residual disease after (chemo)radiation for cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1276–85, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000171
[411] Miller H, Matsuo K, Roman LD, Yessaian AA, Pham HQ, Hom M, et al. Adjuvant hysterectomy following primary chemoradiation for stage IB2 and IIA2 cervical cancer: a retrospective comparison of complications for open versus minimally invasive surgery. Radiat Oncol. 2021;16(1):123, http://dx.doi.org/10.1186/s13014-021-01843-0
[412] Ferrandina G, Gallotta V, Federico A, Fanfani F, Ercoli A, Chiantera V, et al. Minimally invasive approaches in locally advanced cervical cancer patients undergoing radical surgery after chemoradiotherapy: a propensity score analysis. Ann Surg Oncol. 2021;28(7):3616–26, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-020-09302-y
[413] Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, Mourregot A, Fabbro M, Saint-Aubert B, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. Gynecol Oncol. 2009;114(3):404–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.05.043
[414] Mileshkin LR, Moore KN, Barnes E, Gebski V, Narayan K, Bradshaw N, et al. Adjuvant chemotherapy following chemo-radiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemo-radiation alone: the randomized phase 3 OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274). J Clin Oncol. 2021;39(18, Suppl.):27–30, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA3
[415] Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29(13):1678–85, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9663
[416] Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Tovanabutra C, Rongsriyam K, Asakij T, Paengchit K, et al. A randomized controlled trial comparing concurrent chemoradiation versus concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer patients: ACTLACC trial. J Gynecol Oncol. 2019;30(4):e82, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e82
[417] Tovanabutra C, Asakij T, Rongsriyam K, Tangjitgamol S, Tharavichitkul E, Sukhaboon J, et al. Long-term outcomes and sites of failure in locally advanced, cervical cancer patients treated by concurren t chemoradiation with or without adjuvant chemotherapy: ACTLACC trial. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(9):2977–85, http://dx.doi.org/10.31557/APJCP. 2021.22.9.2977
[418] Wu N, Su X, Song H, Li Y, Gu F, Sun X, et al. A multi-institutional retrospective analysis of oncologic outcomes for patients with locally advanced cervical cancer undergoing platinum-based adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy. Cancer Control. 2021;28:1–12, http://dx.doi.org/10.1177/1073274821989307
[419] Manders DB, Sims TT, Bailey A, Hwang L, Richardson DL, Miller DS, et al. The significance of para-aortic nodal size and the role of adjuvant systemic chemotherapy in cervical cancer: an institutional experience. Am J Clin Oncol. 2018;41(12):1225–30, http://dx.doi.org/10.1097/COC.0000000000000458
[420] Abe A, Furumoto H, Nishimura M, Irahara M, Ikushima H. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer with lymphadenopathy. Oncol Lett. 2012;3(3):571–6, http://dx.doi.org/10.3892/ol.2011.516
[421] Yavas G, Yavas C, Sen E, Oner I, Celik C, Ata O. Adjuvant carboplatin and paclitaxel after concurrent cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(1):42–7, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2018-000022
[422] Mabuchi S, Isohashi F, Okazawa M, Kitada F, Maruoka S, Ogawa K, et al. Chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy involving paclitaxel and carboplatin and in FIGO stage IIIB/IVA cervical cancer patients. J Gynecol Oncol. 2017;28(1):e15, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e15
[423] Tu K, Chen C, Cheng X, Li L. Comparison of the curative effect and safety of consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy with concurrent chemoradiotherapy alone for locally advanced cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2018;39(4):558–63, http://dx.doi.org/10.12892/ejgo4132.2018
[424] Tangjitgamol S, Katanyoo K, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Manusirivithaya S, Supawattanabodee B. Adjuvant chemotherapy after concurrent chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):CD010401, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010401.pub2
[425] Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL, Boere I, Nout RA, Chopra S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2022;172:103638, http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103638
[426] Graves S, Seagle BL, Strohl AE, Shahabi S, Nieves-Neira W. Survival after pelvic exenteration for cervical cancer: a national cancer database study. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(2):390–5, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000884
[427] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Ferrandina G, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer: a retrospective multicentric study of 167 patients. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(5):916–22, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a80aec
[428] Stanca M, Căpîlna DM, Căpîlna ME. Long-term survival, prognostic factors, and quality of life of patients undergoing pelvic exenteration for cervical cancer. Cancers (Basel). 2022;14(9):2346, http://dx.doi.org/10.3390/cancers14092346
[429] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, et al. Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734–43, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1309748
[430] Burg L, Timmermans M, van der Aa M, Boll D, Rovers K, de Hingh I, et al. Incidence and predictors of peritoneal metastases of gynecological origin: a population-based study in the Netherlands. J Gynecol Oncol. 2020;31(5):e58, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e58
[431] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390(10103):1654–63, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0
[432] Zhou S, Peng F. Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study. Int J Clin Exp Pathol. 2020;13(7):1615–23.
[433] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. JCO. 2015;33(19):2129–35, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.58.4391
[434] Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? Curr Oncol Rep. 2015;17(4):17, http://dx.doi.org/10.1007/s11912-015-0440-6

[435] Chuai Y, Rizzuto I, Zhang X, Li Y, Dai G, Otter SJ, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD013348, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013348.pub2
[436] Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, Oaknin A, Tarpin C, Termrungruanglert W, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. J Clin Oncol. 2010;28(22):3562–9, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9571
[437] Kudelka AP, Verschraegen CF, Loyer E. Complete remission of metastatic cervical cancer with the angiogenesis inhibitor TNP-470. N Engl J Med. 1998;338(14):991–2, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199804023381412
[438] Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. J Clin Oncol. 2019;37(26):2317–28, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01009
[439] Chu G, Liu X, Yu W, Chen M, Dong L. Cisplatin plus paclitaxel chemotherapy with or without bevacizumab in postmenopausal women with previously untreated advanced cervical cancer: a retrospective study. BMC Cancer. 2021;21(1):133, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-021-07869-7
[440] Gupta N, Nehra P, Chauhan AS, Mehra N, Singh A, Krishnamurthy MN, et al. Cost effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy for the treatment of advanced and metastatic cervical cancer in India-a model-based economic analysis. JCO Glob Oncol. 2022;8:e2100355, http://dx.doi.org/10.1200/GO.21.00355
[441] Phippen NT, Leath CA, 3rd, Havrilesky LJ, Barnett JC. Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: is it cost-effective? Gynecol Oncol. 2015;136(1):43–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.003
[442] Minion LE, Bai J, Monk BJ, Robin Keller L, Ramez EN, Forde GK, et al. A Markov model to evaluate cost-effectiveness of antiangiogenesis therapy using bevacizumab in advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2015;137(3):490–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.027
[443] Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott PA, Piha-Paul SA, Gomez-Roca C, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1 – positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. JCO. 2017;35(36):4035–41, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5471
[444] Chung HC, Ros W, Delord J-P, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. JCO. 2019;37(17):1470–8, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.01265
[445] Choi MC, Kim Y-M, Lee J-W, Lee YJ, Suh DH, Lee SJ, et al. Real-world experience of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent or persistent cervical cancer: a Korean multi-center retrospective study (KGOG1041). Cancers. 2020;12(11):3188, http://dx.doi.org/10.3390/cancers12113188
[446] Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. Oncotarget. 2015;6(11):8491–524, http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.3455
[447] Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, Fujisawa T, Nakajima J, Akiyama H, et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127(4):1107–12, http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.10.011
[448] Kobak WH, Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Schlaerth JB, Morrow CP. The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia. Obstet Gynecol. 1995;85(2):197–201, http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(94)00389-U
[449] Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2 Pt 1):276–82, http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70200-0
[450] Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):304–10, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.00758.x
[451] Palaia I, Musella A, Bellati F, Marchetti C, Di Donato V, Perniola G, et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;126(1):78–81, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.004
[452] Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104(10):1196–200, http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb10946.x
[453] Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Rémy I. La trachélectomie élargie : une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. JOBGYN. 1994;2:285–92.
[454] Cibula D, Ungár L, Pálfalvi L, Binó B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. Gynecol Oncol. 2005;97(2):707–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.01.042
[455] Lee CL, Huang KG, Wang CJ, Yen CF, Lai CH. Laparoscopic radical trachelectomy for stage Ib1 cervical cancer. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2003;10(1):111–5, http://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60244-7
[456] Lefebvre A, Raimond E, Chauvet P, Touboul C, Canlorbe G, Lavoué V, et al. Trachélectomie : comment faire en pratique ? Revue de la littérature par le groupe FRANCOGYN. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022;51(7):102407, http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102407
[457] Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(28):46580–92, http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.16233
[458] Fanfani F, Landoni F, Gagliardi ML, Fagotti A, Preti E, Moruzzi MC, et al. Sexual and reproductive outcomes in early stage cervical cancer patients after excisional cone as a fertility-sparing surgery: an Italian experience. J Reprod Infertil. 2014;15(1):29–34.
[459] Choi MC, Jung SG, Park H, Lee SY, Lee C, Hwang YY, et al. Fertility preservation by photodynamic therapy combined with conization in young patients with early stage cervical cancer: a pilot study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014;11(3):420–5, http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.06.001
[460] Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, Park KJ, Hussein YR, Brown CL, et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? Int J Gynecol Cancer. 2014;24(1):113–7, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000034
[461] Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. Fertil Steril. 2011;95(3):1109–12, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.11.010
[462] Baalbergen A, Smedts F, Helmerhorst TJM. Conservative therapy in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix is justified: an analysis of 59 cases and a review of the literature. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(9):1640–5, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182262059
[463] Yahata T, Nishino K, Kashima K, Sekine M, Fujita K, Sasagawa M, et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the uterine cervix with a long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2010;20(6):1063–6, http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181e768b6
[464] Lee SJ, Kim WY, Lee JW, Kim HS, Choi YL, Ahn GH, et al. Conization using electrosurgical conization and cold coagulation for international federation of gynecology and obstetrics stage IA1 squamous cell carcinomas of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(3):407–11, http://dx.doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a1a297
[465] Bisseling KCHM, Bekkers RLM, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2007;107(3):424–30, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.062
[466] Itsukaichi M, Kurata H, Matsushita M, Watanabe M, Sekine M, Aoki Y, et al. Stage Ia1 cervical squamous cell carcinoma: conservative management after laser conization with positive margins. Gynecol Oncol. 2003;90(2):387–9, http://dx.doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00333-0
[467] Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Hsueh S, Hsieh CH, Lin HW. Conservative conization for microinvasive carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(5):1009–10, http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(97)70394-6
[468] Morris M, Mitchell MF, Silva EG, Copeland LJ, Gershenson DM. Cervical conization as definitive therapy for early invasive squamous carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 1993;51(2):193–6, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1993.1271
[469] Hruda M, Robova H, Rob L, Halaska MJ, Drozenova J, Pichlik T, et al. Twenty years of experience with less radical fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: oncological outcomes. Gynecol Oncol. 2021;163(1):100–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.07.031
[470] Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. Fertil Steril. 2020;113(4):685–703, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.003
[471] Bogani G, Chiappa V, Vinti D, Somigliana E, Filippi F, Murru G, et al. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2019;154(1):89–94, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.04.007
[472] Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, Schérier S, Leary A, Pautier P, et al. Cervical cancer and fertility-sparing treatment. J Clin Med. 2021;10(21):4825, http://dx.doi.org/10.3390/jcm10214825
[473] Lindsay R, Burton K, Shanbhag S, Tolhurst J, Millan D, Siddiqui N. Fertility conserving management of early cervical cancer: our experience of LLETZ and pelvic lymph node dissection. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(1):118–23, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000023
[474] Shim SH, Lim MC, Kim HJ, Lee M, Nam EJ, Lee JY, et al. Can simple trachelectomy or conization show comparable survival rate compared with radical trachelectomy in IA1 cervical cancer patients with lymphovascular space invasion who wish to save fertility? A systematic review and guideline recommendation. PLoS One. 2018;13(1):e0189847, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189847
[475] Morice P, Maulard A, Scherier S, Sanson C, Zarokian J, Zaccarini F, et al. Oncologic results of fertility sparing surgery of cervical cancer: an updated systematic review. Gynecol Oncol. 2022;165(1):169–83, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.023
[476] Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy in women with early-stage low-risk cervical cancer who wish to preserve fertility: the new standard of care? Int J Gynecol Cancer. 2020;30(7):981–6, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-001432
[477] Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, Gardner GJ, Zivanovic O, Abu-Rustum NR, et al. Long-term oncologic outcomes of uterine-preserving surgery in young women with stage Ib1 cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(7):1350–9, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001319
[478] Salvo G, Ramirez PT, Leitao MM, Cibula D, Wu X, Falconer H, et al. Open vs. minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: International Radical Trachelectomy Assessment Study. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(1):97.e1–97.e16, http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.029

[479] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2016;17(6):e240–53, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30032-8
[480] Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. Gynecol Oncol. 2011;123(3):557–60, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.009
[481] Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. Fertil Steril. 2016;106(5):1195–211, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.032
[482] Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):558–69, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60829-5
[483] Balleyguier C, Fournet C, Ben Hassen W, Zareski E, Morice P, Haie-Meder C, et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. Clin Imaging. 2013;37(1):70–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.04.004
[484] Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. JAMA. 2016;316(9):952–61, http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.12126
[485] Despierres M, Boudy AS, Selleret L, Gligorov J, Richard S, Thomassin I, et al. Feasibility, safety and impact of (18F)-FDG PET/CT in patients with pregnancy-associated cancer: experience of the French CALG (Cancer Associé à La Grossesse) network. Acta Oncol. 2022;61(3):302–8, http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2021.2004323
[486] Zanotti-Fregonara P, Ishiguro T, Yoshihara K, Ishii S, Enomoto T. (18)F-FDG fetal dosimetry calculated with PET/MRI. J Nucl Med. 2022;63(10):1592–7, http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.121.263561
[487] Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(3):394–403, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000062
[488] Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019;30(10):1601–12, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz228
[489] D'Amato A, Riemma G, Agrifoglio V, Chiantera V, Laganà AS, Mikuš M, et al. Reproductive outcomes in young women with early-stage cervical cancer greater than 2 cm undergoing fertility-sparing treatment: a systematic review. Medicina (Kaunas). 2024;60(4):608, http://dx.doi.org/10.3390/medicina60040608
[490] Di Donato V, Caruso G, Sassu CM, Santangelo G, Bogani G, Plotti F, et al. Fertility-sparing surgery for women with stage I cervical cancer of 4 cm or larger: a systematic review. J Gynecol Oncol. 2021;32(6):e83, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e83
[491] Plaikner A, Siegler K, Hertel H, Jacob A, Petzel A, Schubert M, et al. Fertility sparing therapy in women with lymph node negative cervical cancer > 2 cm – oncologic and fertility outcomes of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy. Int J Gynecol Cancer. 2023;33(10):1542–7, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2023-004669
[492] Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2–4 cm) Cervical cancer treated with NeO-adjuvant chemotherapy followed by Fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(5):969–75, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000398
[493] Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: a literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. Gynecol Oncol. 2015;137(3):574–80, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.051
[494] van Kol KGG, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. Gynecol Oncol. 2019;155(3):515–21, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.025
[495] Chen Z, Shi Y, Wang S, Lu Q. Meta-analysis showing that early response to neoadjuvant chemotherapy predicts better survival among cervical cancer patients. Oncotarget. 2017;8(35):59609–17, http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19425
[496] Zusterzeel PLM, Aarts JWM, Pol FJM, Ottevanger PB, van Ham MAPC. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy as fertility-preserving treatment for patients with FIGO 2018 stage 1B2 cervical cancer. Oncologist. 2020;25(7):e1051–9, http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0063
[497] Salihi R, Leunen K, Van Limbergen E, Moerman P, Neven P, Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer. Gynecol Oncol. 2015;139(3):447–51, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.043
[498] Rendón GJ, Lopez Blanco A, Aragona A, Saadi JM, Di Guilmi J, Arab Eblen C, et al. Oncological and obstetrical outcomes after neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer ≥ 2 cm. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(3):462–7, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2020-002076
[499] Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Köhler C, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(3):586–93, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000080
[500] Marchiolè P, Ferraioli D, Moran E, Mammoliti S, Tigaud JD, Beurrier F, et al. NACT and laparoscopic-assisted radical vaginal trachelectomy in young patients with large (2–5 cm) high risk cervical cancers: safety and obstetrical outcome. Surg Oncol. 2018;27(2):236–44, http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2018.04.006
[501] Vercellino GF, Piek JMJ, Schneider A, Köhler C, Mangler M, Speiser D, et al. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;126(3):325–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.05.033
[502] de Vincenzo R, Ricci C, Fanfani F, Gui B, Gallotta V, Fagotti A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization in stage IB2-IIA1 cervical cancer larger than 2 cm: a pilot study. Fertil Steril. 2021;115(1):148–56, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.006
[503] Tesfai FM, Kroep JR, Gaarenstroom K, De Kroon C, Van Loenhout R, Smit V, et al. Fertility-sparing surgery of cervical cancer > 2 cm (International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 stage IB1-IIA) after neoadjuvant chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(1):115–21, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000647
[504] Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombo N, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007;107(1 Suppl 1):S125–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.011
[505] Gwacham NI, McKenzie ND, Fitzgerald ER, Ahmad S, Holloway RW. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery in cervical cancers size 2–4 cm; emerging data and future perspectives. Gynecol Oncol. 2021;162(3):809–15, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.06.006
[506] Davy MLJ, Dodd TJ, Luke CG, Roder DM. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet Gynecol. 2003;101(1):38–45, http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02275-5
[507] Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of cancer treatment on ovarian function. Fertil Steril. 2009;92(2):417–27, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1714
[508] Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. Fertil Steril. 2004;81(2):243–57, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.031
[509] Lo Presti A, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113 Suppl. 1:S33–40, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2003.11.008
[510] Kim SS. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. Fertil Steril. 2006;85(1):1–11, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.071
[511] Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;130(2):148–55, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.08.006
[512] Bidziński M, Lemieszczuk B, Zieliński J. Evaluation of the hormonal function and features of the ultrasound picture of transposed ovary in cervical cancer patients after surgery and pelvic irradiation. Eur J Gynaecol Oncol. 1993;14. Suppl:77–80.
[513] Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. Gynecol Oncol. 1993;49(2):206–14, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1993.1109
[514] Huang KG, Lee CL, Tsai CS, Han CM, Hwang LL. A new approach for laparoscopic ovarian transposition before pelvic irradiation. Gynecol Oncol. 2007;105(1):234–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.12.001
[515] Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. Fertil Steril. 1998;70(2):381–3, http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00155-1
[516] Kwik M, O'Neill A, Hamani Y, Chapman M, Chou D. Laparoscopic ovarian transposition with potential preservation of natural fertility. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(4):411–2, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2009.07.002
[517] Jung W, Kim YH, Kim KS. Ovarian function preservation in patients with cervical cancer undergoing hysterectomy and ovarian transposition before pelvic radiotherapy. Technol Cancer Res Treat. 2021;20, http://dx.doi.org/10.1177/15330338211042140 [15330338211042140]..
[518] Xu H, Guo C, Zhang X, Wu Y, Zhu B, Lu E, et al. Significance of ovarian transposition in the preservation of ovarian function for young cervical cancer patients undergoing postoperative volumetric modulated radiotherapy. Ann Transl Med. 2021;9(23):1717, http://dx.doi.org/10.21037/atm-21-2909
[519] Hoekman EJ, Knoester D, Peters AAW, Jansen FW, de Kroon CD, Hilders CGJM. Ovarian survival after pelvic radiation: transposition until the age of 35 years. Arch Gynecol Obstet. 2018;298(5):1001–7, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4883-5
[520] Lv XJ, Cheng XL, Tu YQ, Yan DD, Tang Q. Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy. Radiat Oncol. 2019;14(1):230, http://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1437-3
[521] Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, Lim MC, Seo SS, Kang S, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy.

Fertil Steril. 2012;97(6):1387–1393.e1-2, http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.02.052
[522] Kjorstad KE, Bond B. Stage IB adenocarcinoma of the cervix: metastatic potential and patterns of dissemination. Am J Obstet Gynecol. 1984;150(3):297–9, http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(84)90368-5
[523] Toki N, Tsukamoto N, Kaku T, Toh N, Saito T, Kamura T, et al. Microscopic ovarian metastasis of the uterine cervical cancer. Gynecol Oncol. 1991;41(1):46–51, http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(91)90253-2
[524] Wu HS, Yen MS, Lai CR, Ng HT. Ovarian metastasis from cervical carcinoma. Int J Gynaecol Obstet. 1997;57(2):173–8, http://dx.doi.org/10.1016/s0020-7292(97)02848-8
[525] Natsume N, Aoki Y, Kase H, Kashima K, Sugaya S, Tanaka K. Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1999;74(2):255–8, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1999.5442
[526] Matsuo K, Shimada M, Yamaguchi S, Kanao H, Nakanishi T, Saito T, et al. Identifying a candidate population for ovarian conservation in young women with clinical stage IB-IIB cervical cancer. Int J Cancer. 2018;142(5):1022–32, http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31084
[527] Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. Fertil Steril. 2000;74(4):743–8, http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01500-4
[528] Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, Maneo A, Rossi R, Gadducci A, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). Int J Gynecol Cancer. 2007;17(3):623–8, http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00854.x
[529] Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? Cancer. 1999;86(11):2273–9, http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19991201)86:11<2273::aid-cncr15>3.0.co;2-c
[530] Renaud MC, Plante M, Roy M. Combined laparoscopic and vaginal radical surgery in cervical cancer. Gynecol Oncol. 2000;79(1):59–63, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.5912
[531] Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). Gynecol Oncol. 2007;106(1):132–41, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.009
[532] Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, Nofech-Mozes S, et al. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. Gynecol Oncol. 2008;110(2):168–71, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.04.027
[533] Han L, Yang XY, Zheng A, Wang L, Chu YX, Wang Y. Systematic comparison of radical vaginal trachelectomy and radical hysterectomy in the treatment of early-stage cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2011;112(2):149–53, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.020
[534] Mangler M, Lanowska M, Köhler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(1):130–4, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000012
[535] Ekdahl L, Paraghamian S, Eoh KJ, Thumuluru KM, Butler-Manuel SA, Kim YT, et al. Long term oncologic and reproductive outcomes after robot-assisted radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. An international multicenter study. Gynecol Oncol. 2022;164(3):529–34, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.029
[536] Bréban-Kehl M, Zaccarini F, Sanson C, Maulard A, Scherier S, Genestie C, et al. La préservation de fertilité en cas de cancer du col, analyse de 30 ans de pratique et immersion dans les évolutions à venir [Fertility preservation in cervical cancer, analysis of 30 years of practice and immersion in future developments]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2022;50(1):62–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.09.001
[537] Lee JE, Huh SJ, Nam H, Ju SG. Early response of patients undergoing concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: a comparison of PET/CT and MRI. Ann Nucl Med. 2013;27(1):37–45, http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0659-3
[538] Samlal RAK, Van Der Velden J, Van Eerden T, Schilthuis MS, Gonzalez Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. Int J Gynecol Cancer. 1998;8(1):78–84, http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1438.1998.09759.x
[539] Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. Gynecol Oncol. 2000;78(2):187–93, http://dx.doi.org/10.1006/gyno.2000.5860
[540] Chao X, Fan J, Song X, You Y, Wu H, Wu M, et al. Diagnostic strategies for recurrent cervical cancer: a cohort study. Front Oncol. 2020;10:591253, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2020.591253
[541] Deyrolle C, Morice P, Rey A, Atallah D, Thoury A, Camatte S, et al. Intérêt des examens systématiques de suivi après traitement radiochirurgical des cancers du col utérin aux stades I/II. Lett Gyn. 2003;282:23–7.
[542] Slama J, Fischerova D, Zikan M, Kocian R, Germanova A, Fruhauf F, et al. Sensitivity of follow-up methods in patients after fertility-sparing surgery for cervical cancers. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(1):147–53, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000835
[543] Feratovic R, Lewin SN, Sonoda Y, Park KJ, Abu-Rustum NR, Moreira AL, et al. Cytologic findings after fertility-sparing radical trachelectomy. Cancer. 2008;114(1):1–6, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23256
[544] Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. Obstet Gynecol. 1990;76(1):106–9.
[545] Ansink A, Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. Br J Obstet Gynecol. 1996;103(11):1156–8, http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09600.x
[546] Duyn A, Van Eijkeren M, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81(4):351–5, http://dx.doi.org/10.1080/j.1600-0412.2002.810414.x
[547] Song YJ, Kim JY, Lee SK, Lim HS, Lim MC, Seo SS, et al. Persistent human papillomavirus DNA is associated with local recurrence after radiotherapy of uterine cervical cancer. Int J Cancer. 2011;129(4):896–902, http://dx.doi.org/10.1002/ijc.25741
[548] Chen Q, Shi R, Liu Z, Shi Z, Gu K, Chen J, et al. Prognostic significance of negative conversion of high-risk human papillomavirus DNA after treatment in cervical cancer patients. J Cancer. 2020;11(20):5911–7, http://dx.doi.org/10.7150/jca.46683
[549] Sabeena S, Kuriakose S, Damodaran B, Ravishankar N, Arunkumar G. Human papillomavirus (HPV) DNA detection in uterine cervix cancer after radiation indicating recurrence: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2020;31(2):e20, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e20
[550] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(1):64–84, http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001
[551] Lura N, Wagner-Larsen KS, Forsse D, Trovik J, Halle MK, Bertelsen BI, et al. What MRI-based tumor size measurement is best for predicting long-term survival in uterine cervical cancer? Insights Imaging. 2022;13(1):105, http://dx.doi.org/10.1186/s13244-022-01239-y
[552] Angeles MA, Baissas P, Leblanc E, Lusque A, Ferron G, Ducassou A, et al. Magnetic resonance imaging after external beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for locally advanced cervical cancer helps to identify patients at risk of recurrence. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(3):480–6, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2018-000168
[553] Moussilmani T, Knight S, Mancini J, Touboul C, Rodriguez F, Bolze PA, et al. Prognosis impact of posttreatment pelvic MRI in patients treated for stage IB2-IIB cervical cancer with chemoradiation therapy. Eur J Surg Oncol. 2021;47(5):1103–10, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2020.10.009
[554] Kim KE, Kim CK. Magnetic resonance imaging-based texture analysis for the prediction of postoperative clinical outcome in uterine cervical cancer. Abdom Radiol (NY). 2022;47(1):352–61, http://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03288-1
[555] Jiang X, Song J, Duan S, Cheng W, Chen T, Liu X. MRI radiomics combined with clinicopathologic features to predict disease-free survival in patients with early-stage cervical cancer. Br J Radiol. 2022;95(1136):20211229, http://dx.doi.org/10.1259/bjr. 20211229
[556] Dhull VS, Sharma P, Sharma DN, Maharjan S, Suman Kc S, Patel C, et al. Prospective evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for response evaluation in recurrent carcinoma cervix: does metabolic response predict survival? Int J Gynecol Cancer. 2014;24(2):312–20, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000038
[557] Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. JAMA. 2007;298(19):2289–95, http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.19.2289
[558] Kim YJ, Han S, Kim YS, Nam JH. Prognostic value of post-treatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine cervical cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2019;30(5):e66, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e66
[559] Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun. 2014;35(2):144–50, http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0000000000000026
[560] Sanei Sistani S, Parooie F, Salarzaei M. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT and MRI in predicting the tumor response in locally advanced cervical carcinoma treated by chemoradiotherapy: a meta-analysis. Contrast Media Mol Imaging. 2021;2021:8874990, http://dx.doi.org/10.1155/2021/8874990
[561] Peters PN, Pierson WE, Chen LM, Westphalen AC, Chapman JS, Hsu IC. PET-detected asymptomatic recurrence is associated with improved survival in recurrent cervical cancer. Abdom Radiol (NY). 2021;46(1):341–50, http://dx.doi.org/10.1007/s00261-020-02633-0
[562] Lucia F, Visvikis D, Desseroit MC, Miranda O, Malhaire JP, Robin P, et al. Prediction of outcome using pretreatment 18F-FDG PET/CT and MRI radiomics in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(5):768–86, http://dx.doi.org/10.1007/s00259-017-3898-7
[563] Lanceley A, Fiander A, McCormack M, Bryant A. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(11):CD008767, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008767.pub2
[564] Chen Y, Zhu Y, Wu J. Prognosis of early stage cervical cancer according to patterns of recurrence. Cancer Manag Res. 2021;13:8131–6, http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S314384

[565] Cibula D, Dostálek L, Jarkovsky J, Mom CH, Lopez A, Falconer H, et al. The annual recurrence risk model for tailored surveillance strategy in patients with cervical cancer. Eur J Cancer. 2021;158:111–22, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.008
[566] Taarnhøj GA, Christensen IJ, Lajer H, Fuglsang K, Jeppesen MM, Kahr HS, et al. Risk of recurrence, prognosis, and follow-up for Danish women with cervical cancer in 2005–2013: a national cohort study. Cancer. 2018;124(5):943–51, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31165
[567] Cibula D, Dostalek L, Jarkovsky J, Mom CH, Lopez A, Falconer H, et al. Post-recurrence survival in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2022;164(2):362–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.018
[568] Chuang LT, Feldman S, Nakisige C, Temin S, Berek JS. Management and care of women with invasive cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2016;34(27):3354–5, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.68.37
[569] Elit L, Kennedy EB, Fyles A, Metser U. Follow-up for cervical cancer: a program in evidence-based care systematic review and clinical practice guideline update. Curr Oncol. 2016;23(2):109–18, http://dx.doi.org/10.3747/co.23.2742
[570] Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28 Suppl. 4:iv72–83, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx220
[571] Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. Radiother Oncol. 2018;127(3):404–16, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003
[572] Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. Gynecol Oncol. 2017;146(1):3–10, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.022
[573] Guidelines NCCN. Cervical cancer [internet]. Plymouth, US: NCCN; 2022, Disponible sur : https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426 (consulté le 03/05/2025).
[574] HAS. Dépistage du cancer du col de l'utérus : le test HPV-HR recommandé chez les femmes de plus de 30 ans [internet];2020, Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3192618/fr/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-le-test-hpv-hr-recommande-chez-les-femmes-de-plus-de-30-ans
[575] Matsumoto Y, Mabuchi S, Isohashi F, Komura N, Ogawa K, Kimura T. Impact of a reduction in follow-up frequency on life expectancy in uterine cervical cancer patients. Int J Clin Oncol. 2020;25(6):1170–7, http://dx.doi.org/10.1007/s10147-020-01641-w
[576] Maneo A, Landoni F, Cormio G, Colombo A, Placa F, Pellegrino A, et al. Concurrent carboplatin/5-fluorouracil and radiotherapy for recurrent cervical carcinoma. Ann Oncol. 1999;10(7):803–8, http://dx.doi.org/10.1023/a:1008356010556
[577] Lee YS, Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, et al. Feasibility and outcome of concurrent chemoradiotherapy for recurrent cervical carcinoma after initial surgery. Tumori. 2010;96(4):553–9, http://dx.doi.org/10.1177/030089161009600407
[578] Yan J, Zheng Z, Zhu J, Hu K, Hou X, Shen J, et al. Radiotherapy for vaginal recurrences of cervical cancer in patients after prior surgery: analysis of effect and prognostic factors. Front Oncol. 2021;11:744871, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.744871
[579] Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. Int J Gynecol Cancer. 1993;3(4):193–8, http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1438.1993.03040193.x
[580] Burger IA, Vargas HA, Donati OF, Andikyan V, Sala E, Gonen M, et al. The value of 18F-FDG PET/CT in recurrent gynecologic malignancies prior to pelvic exenteration. Gynecol Oncol. 2013;129(3):586–92, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.017
[581] Chao X, Song X, Wu H, You Y, Wu M, Li L. Selection of treatment regimens for recurrent cervical cancer. Front Oncol. 2021;11:618485, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.618485
[582] Lin AJ, Ma S, Markovina S, Schwarz J, Mutch DG, Powell MA, et al. Clinical outcomes after isolated pelvic failure in cervical cancer patients treated with definitive radiation. Gynecol Oncol. 2019;153(3):530–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.104
[583] Park SJ, Mun J, Lee S, Luo Y, Chung HH, Kim JW, et al. Laterally extended endopelvic resection versus chemo or targeted therapy alone for pelvic sidewall recurrence of cervical cancer. Front Oncol. 2021;11:683441, http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.683441
[584] Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, Petrillo M, Salerno MG, Fagotti A, et al. Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. Gynecol Oncol. 2010;119(3):404–10, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.08.004
[585] Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, Smith HO, Anderson PS, Fields AL. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). Gynecol Oncol. 2006;101(2):261–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.10.011
[586] Jurado M, Alcázar JL, Martinez-Monge R. Resectability rates of previously irradiated recurrent cervical cancer (PIRCC) treated with pelvic exenteration: is still the clinical involvement of the pelvis wall a real contraindication? A twenty-year experience. Gynecol Oncol. 2010;116(1):38–43, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.035
[587] Li L, Ma SQ, Tan XJ, Zhong S, Wu M. Pelvic exenteration for recurrent and persistent cervical cancer. Chin Med J (Engl). 2018;131(13):1541–8, http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.235111
[588] Marnitz S, Köhler C, Müller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(3):1023–30, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.06.027
[589] Sardain H, Lavoué V, Laviolle B, Henno S, Foucher F, Levêque J. Prognostic factors for curative pelvic exenterations in patients with recurrent uterine cervical or vaginal cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9):1679–85, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000288
[590] Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012;125(3):604–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.001
[591] Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M, et al. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2014;19(1):133–8, http://dx.doi.org/10.1007/s10147-013-0534-9
[592] Höckel M, Horn LC, Einenkel J. (Laterally) extended endopelvic resection: surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. Gynecol Oncol. 2012;127(2):297–302, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.120
[593] Kanao H, Aoki Y, Omi M, Nomura H, Tanigawa T, Okamoto S, et al. Laparoscopic pelvic exenteration and laterally extended endopelvic resection for postradiation recurrent cervical carcinoma: technical feasibility and short-term oncologic outcome. Gynecol Oncol. 2021;161(1):34–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.12.034
[594] Mignot F, Gouy S, Schernberg A, Bockel S, Espenel S, Maulard A, et al. Comprehensive analysis of patient outcome after local recurrence of locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemoradiation and image-guided adaptive brachytherapy. Gynecol Oncol. 2020;157(3):644–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.03.006
[595] Cho WK, Kim YI, Park W, Yang K, Kim H, Cha H. Para-aortic lymph node recurrence after curative radiotherapy for cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(7):1116–20, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-000615
[596] Jeon W, Koh HK, Kim HJ, Wu HG, Kim JH, Chung HH. Salvage radiotherapy for lymph node recurrence after radical surgery in cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2012;23(3):168–74, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2012.23.3.168
[597] Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence. Int J Radiat Oncol. 2005;61(2):450–5, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.207
[598] Uno T, Kanazawa A, Nemoto MW, Harada R, Kobayashi H, Saito M, et al. Radiation therapy for extrapelvic lymph node recurrence after curative treatment for cervical cancer. Anticancer Res. 2019;39(2):891–5, http://dx.doi.org/10.21873/anticanres.13190
[599] Park HJ, Chang AR, Seo Y, Cho CK, Jang WI, Kim MS, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent or oligometastatic uterine cervix cancer: a Cooperative Study of the Korean Radiation Oncology Group (KROG 14-11). Anticancer Res. 2015;35(9):5103–10.
[600] Kim JS, Kim JS, Kim SY, Kim KI, Cho MJ. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol. 2003;55(5):1247–53, http://dx.doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04401-2
[601] Kunos CMD, Chen WMD, DeBernardo RMD, Waggoner SMD, Brindle J, Zhang YMS, et al. Stereotactic body radiosurgery for pelvic relapse of gynecologic malignancies. Technol Cancer Res Treat. 2009;8(5):393–400, http://dx.doi.org/10.1177/153303460900800510
[602] Shenker R, Stephens SJ, Davidson B, Chino J. Role of stereotactic body radiotherapy in gynecologic radiation oncology. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(3):372–9, http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2021-002466
[603] Vignancour S, Narducci F, Collinet P, Vinatier D, Castelain B, Leblanc E. Prise en charge chirurgicale par voie d'abord cœlioscopique du cancer du col utérin occulte découvert après hystérectomie simple [Laparoscopic management of occult cervical cancer discovered after simple hysterectomy]. Gynecol Obstet Fertil. 2007;35(4):297–302, http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2007.01.024
[604] Santé publique France. Cancer du sol de l'utérus : la maladie [internet]. Santé Publique.fr; 2022, Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/cancer-du-col-de-l-uterus-la-couverture-du-depistage-et-de-la-vaccination-doivent-progresser-pour-une-meilleure-prevention (consulté le 04/05/2025)
[605] Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy. Ann Oncol. 2010;21(5):994–1000, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdp426
[606] Bai H, Cao D, Yuan F, Wang H, Chen J, Wang Y, et al. Occult invasive cervical cancer after simple hysterectomy: a multi-center retrospective study of 89 cases. BMC Cancer. 2016;16:507, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2480-1
[607] Pareja R, Echeverri L, Rendon G, Munsell M, Gonzalez-Comadran M, Sanabria D, et al. Radical parametrectomy after "cut-through" hysterectomy in low-risk early-stage cervical cancer: time to consider this procedure obsolete. Gynecol Oncol. 2018;149(3):520–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.02.015
[608] Narducci F, Merlot B, Bresson L, Katdare N, Le Tinier F, Cordoba A, et al. Occult invasive cervical cancer found after inadvertent simple hysterectomy: is the ideal

management: systematic parametrectomy with or without radiotherapy or radiotherapy only? Ann Surg Oncol. 2015;22(4):1349–52, http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4140-5
[609] Lu HW, Li J, Liu YY, Liu CH, Xu GC, Xie LL, et al. Can radical parametrectomy be omitted in occult cervical cancer after extrafascial hysterectomy? Chin J Cancer. 2015;34(9):413–9, http://dx.doi.org/10.1186/s40880-015-0041-7
[610] Tran AQ, Sullivan SA, Gehrig PA, Soper JT, Boggess JF, Kim KH. Robotic radical parametrectomy with upper vaginectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with occult cervical carcinoma after extrafascial hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(5):757–63, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.02.016
[611] Li J, Xu H, Chen Y, Wang D, Li Y, Liang Z. Laparoscopic nerve-sparing radical parametrectomy for occult early-stage invasive cervical cancer after simple hysterectomy. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(8):1383–8, http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182681cd3
[612] Ayhan A, Otegen U, Guven S, Kucukali T. Radical reoperation for invasive cervical cancer found in simple hysterectomy. J Surg Oncol. 2006;94(1):28–34, http://dx.doi.org/10.1002/jso.20550
[613] Leath CA, Straughn JM, Bhoola SM, Partridge EE, Kilgore LC, Alvarez RD. The role of radical parametrectomy in the treatment of occult cervical carcinoma after extrafascial hysterectomy. Gynecol Oncol. 2004;92(1):215–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.10.018
[614] Buda A, Pellegrino A, Vitobello D, Meroni MG, Recalcati D, Perego P. Total laparoscopic radical parametrectomy, partial colpectomy, and pelvic lymphadenectomy in patients with occult cervical cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2009;107(1):73–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.05.015
[615] Gori JR, Fritsches HG, Castanño R, Toziano M, Habich D. Radical parametrectomy for occult cervical carcinoma detected posthysterectomy. J Low Genit Tract Dis. 2004;8(2):102–5, http://dx.doi.org/10.1097/00128360-200404000-00004
[616] Wang Y, Ouyang Y, Su J, Xiao L, Bai Z, Cai Q, et al. Is salvage radiotherapy optimal to patients with occult cervical cancer undergoing inadvertent simple hysterectomy? A propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. Jpn J Clin Oncol. 2021;51(4):630–8, http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyaa251
[617] Münstedt K, Johnson P, von Georgi R, Vahrson H, Tinneberg HR. Consequences of inadvertent, suboptimal primary surgery in carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 2004;94(2):515–20, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.05.029
[618] Smith KB, Amdur RJ, Yeung AR, Morris CG, Kirwan J, Morgan LS. Postoperative radiotherapy for cervix cancer incidentally discovered after a simple hysterectomy for either benign conditions or noninvasive pathology. Am J Clin Oncol. 2010;33(3):229–32, http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e3181a6500d
[619] Cetina L, González-Enciso A, Cantú D, Coronel J, Pérez-Montiel D, Hinojosa J, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in IB2-IIB cervical cancer patients. Ann Oncol. 2013;24(8):2043–7, http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt142
[620] Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013, https://shop.lww.com/Perez-Brady-s-Principles-and-Practice-of-Radiation-Oncology/p/9781496386793
[621] Grover S, Harkenrider MM, Cho LP, Erickson B, Small C, Small W, et al. Image guided cervical brachytherapy: 2014 survey of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94(3):598–604, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.024
[622] Tan LT, Coles CE, Hart C, Tait E. Clinical impact of computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervix cancer using the tandem-ring applicator – the Addenbrooke's experience. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2009;21(3):175–82, http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2008.12.001
[623] Okada K, Oike T, Ando K, Kubo N, Ohno T. Cervical Stump cancer treated with radiotherapy using computed tomography-guided brachytherapy. Cureus. 2021;13(3):e13789, http://dx.doi.org/10.7759/cureus.13789
[624] Hannoun-Lévi JM, Peiffert D, Hoffstetter S, Luporsi E, Bey P, Pernot M. Carcinoma of the cervical stump: retrospective analysis of 77 cases. Radiother Oncol. 1997;43(2):147–53, http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140(97)01918-x
[625] Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Carolus JM, Guillemin F, Verhaeghe JL, et al. Étude statistique d'une série de 672 carcinomes du col utérin. Résultats et complications selon l'âge et les modalités de traitement [Statistical study of a series of 672 cases of carcinoma of the uterine cervix. Results and complications according to age and modalities of treatment]. Bull Cancer (Paris). 1995;82(7):568–81.
[626] Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(3):542–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059
[627] Barillot I, Horiot JC, Cuisenier J, Pigneux J, Schraub S, Rozan R, et al. Carcinoma of the cervical stump: a review of 213 cases. Eur J Cancer. 1993;29A(9):1231–6, http://dx.doi.org/10.1016/0959-8049(93)90063-l
[628] Miller BE, Copeland LJ, Hamberger AD, Gershenson DM, Saul PB, Herson J, et al. Carcinoma of the cervical stump. Gynecol Oncol. 1984;18(1):100–8, http://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(84)90012-x
[629] Silva CS, Cardoso CO, Menegaz RA, Adad SJ, Angotti LFR, Murta EFC. Cervical stump cancer: a study of 14 cases. Arch Gynecol Obstet. 2004;270(2):126–8, http://dx.doi.org/10.1007/s00404-002-0454-9
[630] Hellström AC, Sigurjonson T, Pettersson F. Carcinoma of the cervical stump. The radiumhemmet series 1959–1987. Treatment and prognosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(2):152–7.
[631] Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2018;29(2):e25, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e25
[632] Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;5(4):CD010260, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub2
[633] Touboul C, Uzan C, Mauguen A, Gouy S, Rey A, Pautier P, et al. Morbidité de la chirurgie de clôture après radio-chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du col de stade avancé [Postoperative morbidity after completion surgery following homogeneous chemoradiation therapy in locally advanced cervical cancer]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2010;39(8):624–31, http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.09.009
[634] Lu Z, Guo C, Wang T, Qiu J, Hua K. Characteristics, complications, and outcomes of early-stage cervical stump carcinoma: laparoscopy versus laparotomy. J Int Med Res. 2021;49(2), http://dx.doi.org/10.1177/0300060521992247 [300060521992247].
[635] Hellström AC, Hellman K, Pettersson BF, Andersson S. Carcinoma of the cervical stump: fifty years of experience. Oncol Rep. 2011;25(6):1651–4, http://dx.doi.org/10.3892/or.2011.1228
[636] Elit L. Cervical cancer in the older woman. Maturitas. 2014;78(3):160–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.018
[637] Invs, Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Actualisation des connaissances 2008 [Internet]. Paris, France: Vie publique.fr; 2008 [Cité le 28 mai 2025]. Disponible sur : https://www.vie-publique.fr/rapport/29767-donnees-epidemiologiques-sur-le-cancer-du-col-de-luterus-etat-des-con.
[638] Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. Eur J Cancer. 2009;45(6):1006–16, http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.028
[639] Compaoré ZC, Monnet E, Gérazime A, Molinié F, Guizard AV, Delafosse P, et al. To what extent do age, stage and treatment influence survival after invasive cervical cancer: a French population-based study. Cancer Causes Control. 2022;33(3):403–15, http://dx.doi.org/10.1007/s10552-021-01536-9
[640] Quick AM, Krok-Schoen JL, Stephens JA, Fisher JL. Cervical cancer among older women: analyses of surveillance, epidemiology and end results program data. Cancer Control. 2020;27(1), http://dx.doi.org/10.1177/1073274820979590 [1073274820979590].
[641] Wang W, Hou X, Yan J, Shen J, Lian X, Sun S, et al. Outcome and toxicity of radical radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy for elderly cervical cancer women. BMC Cancer. 2017;17(1):510, http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3503-2
[642] Cushman TR, Haque W, Menon H, Rusthoven CG, Butler EB, Teh BS, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for elderly cervical cancer patients with positive margins, lymph nodes, or parametrial invasion. J Gynecol Oncol. 2018;29(6):e97, http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e97
[643] You KY, Peng HH, Jiang YH, Bi ZF, Qiu XS. Selective use of concurrent chemotherapy in elderly cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy: experience from two institutions. Cancer Manag Res. 2019;11:4815–23, http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S190025
[644] Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377–86, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26646
[645] Zhao Y, Hang B, Xiong GW, Zhang XW. Laparoscopic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017;27(11):1132–44, http://dx.doi.org/10.1089/lap.2017.0022
[646] Diver E, Hinchcliff E, Gockley A, Melamed A, Contrino L, Feldman S, et al. Minimally invasive radical hysterectomy for cervical cancer is associated with reduced morbidity and similar survival outcomes compared with laparotomy. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24(3):402–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2016.12.005
[647] George EM, Tergas AI, Ananth CV, Burke WM, Lewin SN, Prendergast E, et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly. Gynecol Oncol. 2014;134(1):36–41, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.010
[648] Brewster WR, Monk BJ, Ziogas A, Anton-Culver H, Yamada SD, Berman ML. Intent-to-treat analysis of stage Ib and IIa cervical cancer in the United States: radiotherapy or surgery 1988–1995. Obstet Gynecol. 2001;97(2):248–54, http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01117-0
[649] Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Shiraishi K, Nakamura N, Ohtomo K, et al. Comparison between conventional surgery and radiotherapy for FIGO stage I–II cervical carcinoma: a retrospective Japanese study. Gynecol Oncol. 2005;97(3):834–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.03.017
[650] Bansal N, Herzog TJ, Shaw RE, Burke WM, Deutsch I, Wright JD. Primary therapy for early-stage cervical cancer: radical hysterectomy vs. radiation. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(5), http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.015 [485.e1–9].
[651] Doll KM, Donnelly E, Helenowski I, Rosenbloom L, Small W, Schink JC, et al. Radical hysterectomy compared with primary radiation for treatment of stage

IB1 cervix cancer. Am J Clin Oncol. 2014;37(1):30–4, http://dx.doi.org/10.1097/COC.0b013e31826103d0
[652] Choi YS, Kim YH, Kang S, Jeon YT, Kim JW, Park NH, et al. Feasibility of radical surgery in the management of elderly patients with uterine cervical cancer in Korea. Gynecol Obstet Invest. 2005;59(3):165–70, http://dx.doi.org/10.1159/000083681
[653] Mousavi A, Karimi Zarchi M, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Shams M, et al. Radical hysterectomy in the elderly. World J Surg Oncol. 2008;6:38, http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-6-38
[654] Mazeron R, Castelnau-Marchand P, Dumas I, del Campo ER, Kom LK, Martinetti F, et al. Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy. Radiother Oncol. 2015;114(2):257–63, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.045
[655] Moore KN, Java JJ, Slaughter KN, Rose PG, Lanciano R, DiSilvestro PA, et al. Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. Gynecol Oncol. 2016;143(2):294–301, http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.08.317
[656] Sharma C, Deutsch I, Horowitz DP, Hershman DL, Lewin SN, Lu YS, et al. Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. Cancer. 2012;118(14):3618–26, http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26589
[657] Yalman D, Aras AB, Ozkök S, Duransoy A, Celik OK, Ozsaran Z, et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(3–4):309–14.
[658] Venkatesulu BP, Mallick S, Rath GK. Patterns of care of cervical cancer in the elderly: a qualitative literature review. J Geriatr Oncol. 2017;8(2):108–16, http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2016.12.004
[659] Yanazume Y, Yanazume S, Iio K, Yonekura R, Kojima N, Uchida N, et al. Major causes of impractical brachytherapy in elderly patients with uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(6):1725–32, http://dx.doi.org/10.1111/jog.12387
[660] Magné N, Mancy NC, Chajon E, Duvillard P, Pautier P, Castaigne D, et al. Patterns of care and outcome in elderly cervical cancer patients: a special focus on brachytherapy. Radiother Oncol. 2009;91(2):197–201, http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.08.011
[661] Chen SW, Liang JA, Yang SN, Lin FJ. High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 2003;33(5):221–8, http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyg041
[662] Lindegaard JC, Thranov IR, Engelholm SA. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. Radiother Oncol. 2000;56(1):9–15, http://dx.doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00168-7
[663] Kim KS, Yi SM, Jun JH, Cheong MA, Koo MS. The hemodynamic effects of a reversed Trendelenburg in elderly patients with increased cardiac risk during laparoscopic cholecystectomy. Korean J Anesthesiol. 2009;56(4):398–402, http://dx.doi.org/10.4097/kjae.2009.56.4.398
[664] Koper K, Dziobek K, Makarewicz R, Terlikiewicz J, Dutsch-Wicherek M. The analysis of the long-term outcomes in elderly women treated for locally advanced cervical cancer. J Contemp Brachytherapy. 2018;10(5):411–7, http://dx.doi.org/10.5114/jcb.2018.79334
[665] Gallotta V, Conte C, D'Indinosante M, Federico A, Biscione A, Vizzielli G, et al. Robotic surgery in elderly and very elderly gynecologic cancer patients. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(5):872–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2018.01.007
[666] Kissel M, Rambeau A, Achkar S, Lecuru F, Mathevet P. Challenges and advances in cervix cancer treatment in elder women. Cancer Treat Rev. 2020;84:101976, http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101976
[667] Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(7):724–30, http://dx.doi.org/10.1093/gerona/63.7.724
[668] Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. J Clin Oncol. 2011;29(27):3636–42, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.0664
[669] Berek JS. Berek & Novak's gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, 1826 p.
[670] Edwards EA, Beebe RA. Carcinoma of the cervix in association with procidentia. Q Bull Northwest Univ Med Sch. 1950;24(1):12.
[671] Matsuo K, Fullerton ME, Moeini A. Treatment patterns and survival outcomes in patients with cervical cancer complicated by complete uterine prolapse: a systematic review of literature. Int Urogynecol J. 2016;27(1):29–38, http://dx.doi.org/10.1007/s00192-015-2731-8
[672] Bacalbasa N, Halmaciu I, Cretoiu D, Balalau C, Diaconu C, Iliescu L, et al. Radical hysterectomy for cervical cancer in patients with uterine prolapse. In Vivo. 2020;34(4):2073–8, http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12010