

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2013

2013 TOU3 1592

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Elodie CHANTALAT

Le 06 Décembre 2013

**Cancers du col de l'utérus localement avancés avec envahissement
ganglionnaire lombo-aortique : Les patientes ont elles un réel
bénéfice avec le traitement standard actuel ?**

Directeur de thèse : Dr Stéphanie MOTTON

JURY

Monsieur le Professeur P. Leguevaque	Président
Monsieur le Professeur F. Muscari	Assesseur
Monsieur le Professeur X. Monrozies	Assesseur
Madame le Docteur S.Motton	Assesseur
Monsieur le Docteur J.Rimailho	Suppléant
Madame le Docteur M. Deslandres	Invitée
Monsieur le Docteur T. Hebert	Invité





**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2012**

Professeurs honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES G.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. CARTON
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GAYRAL	Professeur Honoraire	M. SOLEILHAVOUP
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BONEU
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GAY	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI
Professeur Honoraire	M. MIGUERES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON
Professeur Honoraire	M. FEDOU	Professeur Honoraire	M. CARATERO
Professeur Honoraire	M. LARENG	Professeur Honoraire	M. CONTÉ
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. ALBAREDE
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. ADER
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LOUVET
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. LARROUY	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. BOCCALON
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PAGES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	Mme ARLET

Professeurs émérites

Professeur GHISOLFI	Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur LARROUY	Professeur COSTAGLIOLA
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur JL. ADER
Professeur MURAT	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MANELFE	Professeur H. DABERNAT
Professeur LOUVET	Professeur F. JOFFRE
Professeur SOLEILHAVOUP	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur J. CORBERAND
Professeur CARATERO	Professeur JM. FAUVEL

P.U. - P.H.
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
 2ème classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie	M. BRASSAT D.	Neurologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU H.	Hématologie	M. CALVAS P.	Génétique
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie Pathologique	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie - réanimation
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DALY-SCHVEITZER N.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J.	Bactériologie-Virologie	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LANGIN D.	Biochimie	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAVAUD B.	Urologie	M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. SANS N.	Radiologie
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SELVES J.	Anatomie Pathologique
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
M. OLIVES J.P.	Pédiatrie	Mme WEBER-VIVAT M.	Biologie cellulaire
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B. (C.E)	Biochimie		
M. POURRAT J.	Néphrologie		
M. PRADERE B.	Chirurgie Générale		
M. QUERLEU D. (C.E)	Cancérologie		
M. RAILHAC J.J. (C.E)	Radiologie		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D.	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. TREMOULET M.	Neurochirurgie		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ABBAL M.	Immunologie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph.	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mlle DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. DURAND D. (C.E)	Néphrologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES B.	Rhumatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. PUGET J. (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L.	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E.	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ACAR Ph.	Pédiatrie
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. COURBON	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSESON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELABESSE E.	Hématologie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.

Professeur Associé en Soins Palliatifs
Dr MARMET Th.

Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme COURBON C.	Pharmacologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. COULAIS Y.	Biophysique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie-Virologie
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S.	Chirurgie Générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophtalmologie
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
Mlle TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DE GRAEVE J.S.	Biochimie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE E.	Urologie
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. PRADERE J.	Biophysique
M. RAMI J.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. VICTOR G.	Biophysique
M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr MESTHÉ P.
Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.

Remerciements

Aux patientes dont le combat a permis l'élaboration de ce projet. Puisse ce travail contribuer à améliorer le pronostic de votre maladie...

A mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Pierre Leguevaque

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie générale et gynécologique

Tu me fais l'honneur de présider mon jury de thèse et j'en suis très fière. Ton expérience, ton dévouement à tes patientes et ton accessibilité nous montrent chaque jour le rôle essentiel d'un médecin qui est avant tout d'écouter et de rendre service aux patients. Ta pédagogie et ta patience se retrouvent dans la comparaison que tu fais souvent entre la responsabilité d'un interne et celle d'un jeune pilote d'avion de chasse...Vois dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Stéphanie Motton

Praticien Hospitalier

Chirurgie générale et gynécologique

Travailler avec toi est un privilège! Merci de m'avoir proposé ce projet, et de m'avoir accompagnée tout au long de sa réalisation.

Ton enthousiasme, ton efficacité et ta motivation montrent à travers ce sujet l'empathie que tu témoignes aux patientes.

A Monsieur le Professeur Fabrice Muscari

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie digestive

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Mon stage de chirurgie digestive m'a permis de bénéficier de ton enseignement, de ta rigueur, de ton exigence et de ton humour appuyé sur « la nouvelle génération de gynécologues », entre autres... Tu es un médecin et un chirurgien que j'admire beaucoup.

A Monsieur Le Professeur Xavier Monrozier

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Vous me faites l'honneur de faire parti de mon jury de thèse.

Merci de vos précieux conseils et de votre gentillesse.

A Monsieur le Docteur Jacques Rimailho

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie générale et gynécologique

Vous m'avez fait confiance très tôt et guidée en anatomie.

Je vous remercie pour vos projets et surtout pour l'enthousiasme avec lequel vous les exposez!

Votre enseignement et vos conseils sont un atout précieux.

A Madame le Docteur Marion Deslandres
Praticien Hospitalier
Oncologue

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. L'énergie avec laquelle tu soignes tes patients, ton empathie et ton humour sont pour moi un exemple.

A Monsieur le Docteur Thomas Hébert

Praticien Hospitalier

Chirurgie gynécologique

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, de m'avoir accueillie avec enthousiasme à Tours et de m'avoir aidée dans le recueil de données.

Au Professeur Mathevet, au Professeur Aubard, au Professeur Classe, au Docteur Montbarbon, au Docteur Lambaudie, au Docteur Conrie, à Emmanuel Jouglas et à Bénédicte Groff pour leur collaboration et leur aide précieuse pour le recueil de données.

A mes Maîtres de stage

Au Docteur Mourlan, vous resterez pour moi un exemple.

Au Professeur Hoff, je suis fière d'avoir été une de vos internes.

Au professeur Parant, pour ta pédagogie toujours dans la bonne humeur.

Au Professeur Rischmann et au Pr Malavaud votre stage a été pour moi une formation indispensable.

Au Professeur Suc, travailler au sein de votre équipe a été un privilège, vos qualités font de vous un modèle.

Au Professeur Querleu pour votre pédagogie.

Au Professeur Guimbaud pour votre accessibilité et votre pédagogie.

A Patrick Chaynes pour vos conseils, votre gentillesse et votre confiance.

A Marc Soule-Tholy pour ton soutien, ton enseignement et ton humour!

A Caroline Simon Toulza, ta franchise, ton humour et tes compétences ont pour moi « dédramatisé » l'obstétrique.

A Hélène Charitansky et Gwenaël Ferron pour vos grandes compétences, votre accessibilité et votre gentillesse.

A Nicolas Doumerc, Xavier Game, Federico Sallusto et toute l'équipe d'urologie: vos qualités ont grandement contribué à me faire oublier le manque de sommeil au cours du stage d'urologie.

A Jean-Pierre Duffas pour tes compétences et ta bonne humeur en toutes circonstances.

A Pascale Rivera pour ta rigueur, ton empathie et ton accessibilité.

A tous les PH qui m'ont fait bénéficier de leur enseignement : Mme Lejeune, Mr Martel, Mme Escourrou, Mr Rochaix, Yann, Gégé, Agnès, Laure, Béatrice, Christophe, Emilie, Corinne.

A l'équipe du laboratoire d'anatomie: Pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre accueil et votre patience au cours de cet apprentissage, qui ne fait que commencer!

A Jean François Arnal, Françoise Lenfant et toute l'équipe du laboratoire de mon master de recherche.

A tous les chefs de cliniques avec qui j'ai eu le plaisir de travailler :

Fabien pour tes conseils, ton humour, ton souci de perfection et le fouettage d'épiplon... Mika pour ta gentillesse et nos fous rires, Pierre pour tous ces drains trans-cystiques posés dans le calme... mais surtout pour ton exigence et ton empathie pour les patients, Martin, Jean-Pascal, Fanny, Edith, Alex, Eva, Marion, Adeline, Béné, Kheloudja...).

A tous mes co-internes de stages: Gauthier (je me rappelle encore de ce premier port à cath), Jeff, et Anne So; Marie Chacha (plus bip bip, je connais pas) et Xavier, Lucie (tout ce temps passé en uro ensemble, ça rapproche) et Lionel; Céline, Manu et Géraud (j'ai encore l'impression de sentir la cigarette, mais j'ai bien rigolé avec vous!); Donatien (cool en toute circonstance!); Cindy, Cécile, Sylvain (le vogalène...) et Elise, j'ai adoré partager ce stage avec vous...A Cécile, Imane et Marion.

Et à tous mes co-internes de gynéco.

A Chacha pour ton aide si précieuse, tes conseils et ton énergie débordante.

A Laeti, Ludi et Marylou mes copines de Master.

A L'équipe de gynéco : aux infirmières (Aurore, Audrey et Audrey, Noura, Béa, Karine, Sophie, Lucile, Marie à la consult...), à Joëlle, à Guylaine, aux aides soignantes, à Jérémy.

A Flo et Momo pour votre gentillesse, votre aide et les debriefings! Travailler au sein de votre équipe est un réel plaisir.

A toutes les infirmières avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, en urologie, en digestif, en oncologie... Aux anesthésistes et aux sages femmes, pour votre aide et vos compétences.

A toute l'équipe de Auch : Charlotte, Annick, Patrick...tant de souvenirs...

A ma famille,

A mes parents, pour votre présence malgré la distance, votre amour, et votre patience à toute épreuve. Vous me manquez beaucoup...

A ma sœur Aurore, notre complicité est pour moi indispensable, je suis si fière de toi. Je t'aime très fort.

A Jo, le roi de la blague, de la fête et du soutien!

A Manu, c'est pour moi une grande chance de t'avoir dans ma vie. Promis, maintenant je te donne mes livres.

A mes grands parents, pour votre soutien inconditionnel, votre écoute et votre amour. Papou pour ta rigueur et cette phrase: « on ne travaille jamais assez!» sans laquelle je n'y serais peut être pas arrivée. Manou pour tes mots toujours si justes et bien plus encore. Vous êtes ma stabilité. Je vous aime tant...

A ma mémé, ton regard sur moi toujours bienveillant et ton réconfort sont indispensables.

A mes oncles et tantes (tati pour les tables de multiplications), à mes cousins.

A mon grand père paternel et à mon arrière grand mère, j'aurais voulu que vous soyez là...

A ma nouvelle famille : Marie Noëlle et Claude, notre rencontre est pour moi un réel bonheur. Clém et Fred, Taté et Nané.

Je suis heureuse de faire partie de votre famille.

A mes Amis,

A Marie, tu es mon pilier ! « ça va ? » « Oui » « Et toi ? » : et tout est dit... c'est la phrase bi journalière devenue indispensable pour moi. C'est une chance de t'avoir rencontrée et de t'avoir à mes côtés...

Etienne, pour ton côté protecteur et tes conseils sur mes doutes existentiels.

A Fanny, mon amie de toujours. Tant d'anecdotes et de moments partagés avec toi que je ne sais lesquels citer. Tu as toujours été présente à mes côtés. Je suis fière de toi, de tes principes (très marqués parfois), de tes choix, mais surtout d'être ton amie.

A mon Marco, pour l'apéro tôt, les batailles (que j'ai souvent remportées), pour ta dent décalée, pour Djobi Djoba et pour tous ces moments si rapides mais toujours si intenses.

A Pauline, tu me rends la vie plus douce. Ton amitié est pour moi d'un grand réconfort. Nul doute que je viendrai te voir sur un air de Dalida, peu importe où te conduit ta vie aux côtés de Pierre Ju.

A Marlène, pour ce jus d'orange à Biarritz, pour tous ces textos avant chaque moments importants... ton amitié est pour moi très précieuse, tu es une amie attentive et bienveillante.

A Thomas pour ton soutien, pendant toutes ces années.

A Vincent, mon externat n'aurait pas été le même sans toi, sans oublier Tiph!

A Marine le petit phénix, tant de souvenirs. Sans oublier ta petite famille Gaspard, Thomas et le prochain petit lapin.

A Emilie, pour notre entraînement natation pendant l'internat.

A Régis, pour ta gentillesse et ton humour si subtil dont je n'ai pas encore trouvé de comparaison possible depuis Auch.

A mes Limougeauds, Jérôme, François, Benoît, Marion, Edouard, Aymeric et Margaux pour tous ces moments partagés avec vous et ceux parfois un peu plus flous...Pour votre soutien pendant toutes ces années. A Mathou et Julie pour votre amitié fidèle et les tripoux de fin de soirées, bien évidemment déguisées.

A Mélissa, tu es là depuis que tout a commencé...

A mes Amours,

Benoît, j'ai une chance infinie de t'avoir à mes côtés. La vie est belle avec toi. Je t'aime.

Louise, ma fille chérie, je pourrais passer mon temps à te serrer dans mes bras, mon amour pour toi est immense.

Table des abréviations

Chir : Chirurgie

2D : 2 dimensions

3D : 3 dimensions

ECLA : Extension des champs d'irradiation aux chaînes ganglionnaires lombo-aortiques

FIGO : Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens

Gy : Gray

HPV : Papilloma virus humain

HR : Hasard ratio

IC : Intervalle de confiance

IMRT : Radiothérapie par modulation d'intensité

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LA : Lombo-aortique

MeV : Méga électron-volt

Néoadj : Néoadjuvante

N+LA : Présence de métastases ganglionnaires lombo-aortiques

N+P : Présence de métastases ganglionnaires pelviennes

N-LA : Absence de métastases ganglionnaires lombo-aortiques

N-P : Absence de métastases ganglionnaires pelviennes

RT-CT : Radio-chimiothérapie concomitante

RR : Risque relatif

TEP : Tomographie par émission de positons

TDM : Tomodensitométrie

VIH : Virus de l'immuno déficience humaine

Sommaire

I Introduction	p1
1) Epidémiologie	p1
2) Facteurs de risque	p1
3) Classification	p1
4) Types histologiques	p2
5) Evolution	p3
6) Traitement des cancers localement avancés	p3
7) Problématique	p3
8) Objectifs	p4
II Matériels et méthodes	p5
1) Sélection des patientes	p5
2) Recueil de données	p5
3) Traitement et suivi	p6
4) Analyse statistique	p7
III Résultats	p9
1) Caractéristiques des patientes	p9
2) Caractéristiques de la pathologie	p9
3) Stadification ganglionnaire lombo-aortique par imagerie	p10
4) Stadification ganglionnaire lombo-aortique chirurgicale	p10
5) Stadification pelvienne et à distance	p11
6) Traitement	p11
7) Analyse de la survie	p12
8) Sites de progression	p12
9) Sites de récurrence	p13
10) Analyse des facteurs pronostiques de survie globale	p15
11) Analyse des facteurs pronostiques en analyse multivariée	p18
IV Discussion	p20
V Conclusion	p25
VI Bibliographie	p26

I-Introduction

1) Épidémiologie

Malgré la mise en place de campagnes de dépistage, le cancer du col de l'utérus reste la seconde cause de cancer chez la femme dans le monde et la première cause de mortalité par cancer dans les pays en voie de développement avec environ 530 000 nouveaux cas et 275000 décès en 2008 [1]. En France, il est la onzième cause de cancer chez la femme avec près de 3000 nouveaux cas estimés en 2008 [2].

2) Facteurs de risque

Le facteur de risque principal du cancer du col utérin est l'exposition au papilloma virus humain (virus HPV) dont 70% des cancers invasifs sont attribués aux souches 16 et 18 [3]. Malgré le développement d'un vaccin contre les principales souches virales oncogènes impliquées dans le cancer du col de l'utérus et les mesures de santé publique prises pour le dépistage de masse des lésions précancéreuses, 40% des patientes restent diagnostiquées à un stade localement avancé [4]. Cependant, aucun facteur de risque connu de survenue du cancer du col utérin (tabac, immunodépression, co-infection par le VIH, prise de contraception orale au long cours) n'est spécifiquement associé aux tumeurs de gros volume.

3) Classification

Les cancers du col localement avancés comprennent les stades IB2 aux stades IVA selon la classification FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens), incluant les stades IIA de plus de 4 cm et les IB1 avec envahissement ganglionnaire pelvien [5].

CLASSIFICATION FIGO	DESCRIPTION
Stade 0	Cancer in situ
Stade I	Carcinome limité au col
IA	Carcinome micro-invasif (lésion microscopique, diagnostic histologique)
IA1	Invasion du stroma ≤ 3 mm et ≤ 7 mm en surface
IA2	Invasion du stroma > 3 mm et ≤ 5 mm, et ≤ 7 mm en surface
IB	Tumeur cliniquement visible limitée au col ou préclinique $> IA2$
IB1	Tumeur de taille ≤ 4 cm dans son plus grand axe
IB2	Tumeur de taille > 4 cm
Stade II	Tumeur dépassant le col mais sans atteinte des parois pelviennes et/ou du 1/3 inférieur du vagin
IIA	Extension vaginale sans atteinte des paramètres
IIA1	Tumeur de taille ≤ 4 cm dans son plus grand axe
IIA2	Tumeur de taille > 4 cm
IIB	Envahissement d'au moins un des paramètres
Stade III	Extension à la paroi pelvienne et/ou le 1/3 inférieur du vagin et/ou hydronéphrose ou rein muet
IIIA	Extension au 1/3 inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIB	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet
Stade IV	Extension au delà du pelvis ou à la muqueuse vésicale ou rectale (prouvé histologiquement)
IVA	Envahissement de la vessie, du rectum
IVB	Métastase à distance

Tableau 1 : Classification Figo (2009) [5]

4) Types histologiques

Sur le plan histologique, les carcinomes épidermoïdes représentent 85% des cancers du col et 5 à 25% sont représentés par les adénocarcinomes. Il n'a jamais été démontré de façon statistiquement significative que le type histologique était un facteur pronostique des stades localement avancés [6]. Cependant, les adénocarcinomes sont plus souvent découverts à un stade avancé du fait de l'absence de lésion macroscopique visible à l'examen dans 15% des cas. Ceci étant dû à une évolution endophytique (tumeur en barillet). De plus, ils sont plus fréquents chez la femme jeune et leur prévalence est en augmentation [6]. Plusieurs études montrent un taux de réponse au traitement (notamment à la radiothérapie) ainsi qu'un taux de survie plus faible pour les adénocarcinomes [7]. Ainsi, à taille égale, le taux de métastases à distance est plus élevé pour les adénocarcinomes de plus de 4 cm que pour les tumeurs épidermoïdes [8]. Les carcinomes épidermoïdes sont eux caractérisés par une invasion lymphatique précoce, aussi il n'est pas rare de rencontrer des métastases ganglionnaires dans des cancers de stade moins avancé [9].

5) Evolution

Nous savons que la propagation de la maladie se fait par contiguïté et intéresse principalement les paramètres, la partie supérieure du vagin, le corps de l'utérus et les ganglions lymphatiques pelviens [10, 11]. Ainsi, le risque d'apparition de métastases ganglionnaires est strictement lié au stade clinique [12]. En effet, selon la littérature, les taux de métastases ganglionnaires pelviennes (N+P) aux stades Ib, IIa et IIb sont respectivement d'environ 12% à 22%, 10% à 27%, et 34% à 43% [13].

Les métastases ganglionnaires lombo-aortiques (N+LA) sont souvent secondaires à l'invasion lymphatique pelvienne et leur incidence augmente également avec le stade clinique : les taux d'atteinte lombo-aortique aux stades I, II, et III sont respectivement de 5%, 16%, et 25% [11, 14, 15]. Les métastases lombo-aortiques isolées restent rares et sont présentes dans moins de 1% des cas [16]. Ainsi, le volume tumoral et l'atteinte ganglionnaire sont les facteurs pronostics essentiels des cancers localement avancés [17]. En effet, alors que le taux de survie à 5 ans des femmes atteintes d'un cancer du col au stade I se situe entre 80% et 98%, ce taux chute considérablement à 50% en cas d'envahissement ganglionnaire [18, 19].

6) Traitement des cancers localement avancés

La prise en charge thérapeutique, à visée curative, consiste en une radiothérapie pelvienne externe associée à une chimiothérapie, réalisées de façon concomitante, suivies d'une curiethérapie utéro-vaginale [20-23]. Cette option est devenue un standard validé depuis la méta-analyse de Green en 2001 [23]. Une chirurgie pelvienne et/ou lombo-aortique de clôture est discutée en fonction de la réponse au traitement [24].

7) Problématique

Les bénéfices du traitement standard n'ont été évalués que sur les patientes ne présentant pas d'envahissement au niveau des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques (N-LA) [25, 26]. En effet, les 5 études de référence évaluant la radio-chimiothérapie concomitante (RT-CT) et ayant permis la standardisation par l'Institut National du Cancer excluaient les patientes N+LA [21, 22, 25, 27, 28]. Les indications du traitement, depuis la méta-analyse de Green ont donc été élargies à ces patientes avec une extension des champs d'irradiation aux chaînes ganglionnaires lombo-aortiques (ECLA). Il semble que ce traitement dans cette indication

reste inefficace. La revue de Thomas sur ces 5 études de référence mettait déjà en garde sur les bénéfices réduits de la RT-CT pour les tumeurs de gros volume sur les survies à 5 ans [29]. Des études récentes ont montré que seules les patientes avec des micro métastases ganglionnaires en lombo-aortique traitées par RT-CT avec adaptation des champs d'irradiation gardaient des survies équivalentes aux patientes N-LA [30]. Dans nos connaissances, aucune étude n'a évalué la RT-CT avec ECLA. Le but de cette étude était donc de mettre en évidence l'intérêt d'une prise en charge plus adaptée aux patientes N+LA. Notre étude fait l'objet d'une soumission au Journal International « Gynecologic Oncology ».

8) Objectifs

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer d'une part la survie globale et sans récurrence des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec envahissement ganglionnaire lombo-aortique et traitées à visée curative, et d'autre part l'analyse des facteurs pronostiques et du mode d'évolution.

II- Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique ayant inclus d'août 1999 à août 2012, les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus N+LA et ayant reçu un traitement standard avec ECLA.

1) Sélection des patientes :

Toutes les patientes ayant présenté un cancer du col de l'utérus avec une atteinte ganglionnaire lombo-aortique à l'imagerie : TEP et/ou IRM et/ou TDM et/ou à l'analyse anatomopathologique après lymphadénectomie pré-thérapeutique (micro métastases comprises), ont été sélectionnées. Nous avons considéré qu'il n'y avait pas de faux positif puisque toutes les patientes avaient reçu une adaptation des champs d'irradiation. Seules les patientes traitées à visée curative ont été retenues pour cette étude.

2) Recueil de données

La sélection des patientes a été effectuée à partir de huit centres français ayant donné leur accord pour exploitation des données dans le cadre de cette étude. Le recueil a été effectué par la même personne sur une base Excel®, à partir d'items prédéfinis.

Les patientes ont été classées en fonction du stade clinique FIGO, du volume tumoral, du type histologique et de la stadification ganglionnaire.

L'atteinte ganglionnaire a été classée en fonction des descriptions anatomopathologiques et/ou iconographiques (TEP, IRM, TDM) : atteinte ganglionnaire pelvienne seule, atteinte lombo-aortique seule, et atteinte lombo-aortique et pelvienne.

La progression et la rechute initiale ont été classées en fonction de leur topographie.

Une patiente était considérée en progression, en cas d'augmentation sous traitement, du nombre de sites tumoraux ou du volume tumoral à l'imagerie. Une patiente était considérée en récurrence en cas d'apparition de sites tumoraux après une réponse complète ou partielle à l'imagerie lors de la réévaluation.

Les sites de progression et de rechute identifiés étaient: locorégional (local et/ou ganglionnaire pelvien), ganglionnaire lombo-aortique et métastase à distance.

La progression ainsi que la rechute pouvaient concerner plusieurs sites de façon concomitante.

3) Traitement et Suivi (figure 1)

Toutes les patientes ont reçu un traitement à visée curative standard consistant en une radiothérapie pelvienne et lombo-aortique. Le recueil de données concernant le traitement par radiothérapie a révélé une prise en charge hétérogène du fait du caractère multicentrique de l'étude et de l'étalement dans le temps des patientes incluses (de 1999 à 2012). Les doses reçues variaient donc de 45Gy à 63Gy, délivrées en dose fractionnées de 1.8 Gy, généralement par 4 faisceaux de photons de 25 MeV, utilisant un accélérateur linéaire de particules, après dosimétrie sous 3D CT scan. Cependant, la radiothérapie bidimensionnelle (2D), conformationnelle, par IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) et/ou Tomothérapie ont également été utilisées. La chimiothérapie concomitante par cisplatine était associée à la radiothérapie à la dose de 40 mg/m² par semaine, pendant 5 semaines. La réévaluation a été effectuée entre six et huit semaines après la fin du traitement, par imagerie (TEP et/ou IRM et/ou TDM) et par un examen clinique, au niveau cervical, ganglionnaire pelvien et ganglionnaire lombo-aortique. Les patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante ont reçu une administration toutes les 3 semaines de 50 à 100 mg/m² de cisplatine.

Une curiethérapie utéro vaginale, pour obtenir une dose totale de 60 Gy, a été délivrée aux patientes qui ne présentaient pas de progression tumorale, ni de contre-indications (patientes non compliantes, vaginisme, malformations vaginales et perforations).

Une chirurgie de clôture a été systématiquement réalisée dans tous les centres en cas de réponse partielle si le volume résiduel de la maladie après réévaluation était accessible à un traitement chirurgical.

Dans les cas où la réévaluation objectivait une réponse tumorale complète, la chirurgie de clôture n'a pas été réalisée de façon systématique dans tous les centres.

De même, le type de chirurgie en cas de réponse complète était variable d'un centre à l'autre.

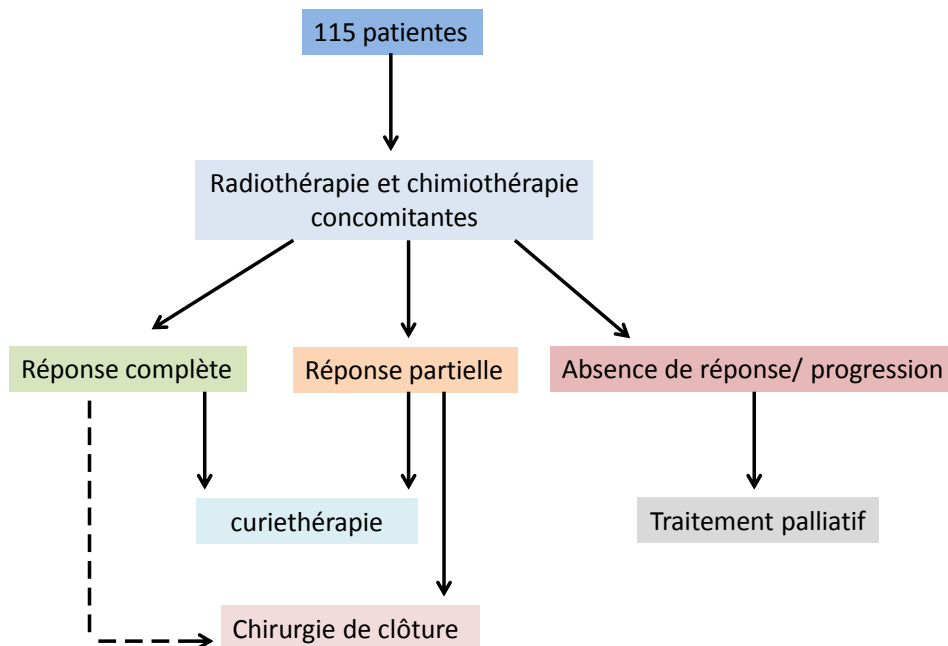


Figure 1 : Stratégie thérapeutique en fonction de la réponse tumorale

La surveillance a consisté en un examen clinique, tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois, associé à des examens d'imagerie systématiques les deux premières années puis en fonction de l'examen clinique par la suite.

4) Analyse statistique

Deux analyses de survie sont présentées: la survie globale et la survie sans récurrence. Le délai de survenue de la récurrence, du décès et du suivi a été défini à partir de la date du diagnostic initial. La variable d'intérêt était le décès pour la survie globale et la rechute pour la survie sans récurrence. Les patientes qui ont été perdues de vue ou qui étaient en vie sans progression ni rechute au moment de l'analyse ont été censurées à la date des dernières nouvelles.

Nous avons estimé les survies globale et sans récurrence en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Pour les analyses multivariées, nous avons appliqué le modèle de Cox à risques proportionnels, y compris les facteurs pronostiques étudiés par Stehman et al [31]. Nous avons également inclus les variables de modèles de survie multivariées qui ont été associées à la survie dans l'analyse bivariée ($p < 0,05$).

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et les différences ont été considérées comme

statistiquement significatives lorsque $p \leq 0,05$. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel Stata Statistical Software® (version 11.2; Stata Corporation, College Station, TX).

III- Résultats

1) Caractéristiques des patientes

La population était composée de 115 patientes avec une moyenne d'âge au diagnostic de 52,4 ans (écart type de 12,4 ans). L'âge variait de 29 à 77 ans.

2) Caractéristiques de la pathologie (tableau 2)

Les tumeurs étaient majoritairement des carcinomes épidermoïdes (82,6%), de stade IIB ou IIIA (53,9%). Plus de la moitié des tumeurs primitives (52.2%) avaient un volume compris entre 41 et 60mm.

Caractéristiques	n	%
Type histologique		
Carcinome épidermoïde	95	82,6%
Adénocarcinome	20	17,4%
Stade initial		
IB1	6	5,2%
IB2	15	13,0%
IIA	5	4,3%
IIB	54	47,0%
IIIA	8	7,0%
IIIB	16	13,9%
IVA	9	7,8%
IVB	2	1,7%
Stade initial regroupé		
IB1, IB2, IIA	26	22,6%
IIB, IIIA	62	53,9%
IIIB, IVA	25	21,7%
IVB	2	1,7%
Volume tumoral		
20 à 40mm	30	26,1%
41 à 60mm	60	52,2%
>60mm	25	21,7%

Tableau 2 : Caractéristiques de la pathologie

3) Stadification ganglionnaire lombo-aortique par imagerie (tableau 3)

On retrouvait une atteinte lombo-aortique dans 66,3% des cas (67/101) quel que soit l'examen réalisé. La stadification ganglionnaire lombo-aortique par TEP n'a été réalisée que dans 57,4% des cas (66/115), et on retrouvait 22,7% de faux négatifs (15/66). Près de 80% des patientes (92/115) ont été évaluées par IRM et on retrouvait 67,4% (62/92) de faux négatifs. Seules 4 patientes ont été évaluées par TDM et elles présentaient toutes une atteinte lombo-aortique.

En regroupant les 3 examens d'imagerie, environ 12% des patientes n'avaient eu aucune évaluation ganglionnaire lombo-aortique.

Examen d'imagerie	n (%)	Faux négatifs (%)
TEP	66 (57.4)	15 (22.7)
IRM	92 (80)	62 (67.4)
TDM	4 (3.5)	0 (0.0)

Tableau 3 : Stadification ganglionnaire lombo-aortique par imagerie

4) Stadification ganglionnaire lombo-aortique chirurgicale (tableau 4)

Dans environ 68% des cas il a été réalisé une stadification ganglionnaire lombo-aortique chirurgicale par coelioscopie (78/115). Dans 5 cas, il a été réalisé une laparoconversion. Dans 5% des cas (4/78), les patientes avaient une atteinte ganglionnaire microscopique.

La coelioscopie a été réalisée plus fréquemment chez les patientes ayant un stade moins avancé (80,8% pour les stades IB1, IB2, IIA, Vs 71% pour les stades IIB, IIIA, 52% pour les stades IIIB, IVA et 0% pour les stades IVB) ($p=0,02$).

De même, chez les patientes ayant un volume tumoral moins avancé, la stadification chirurgicale était plus fréquente (83,3% pour les tumeurs de 20 à 40mm, Vs 70% pour les tumeurs de 41 à 60mm et 44% pour les tumeurs >60mm) ($p=0,01$).

La stadification chirurgicale était également plus souvent réalisée chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie (69,4% pour les N+P Vs 48,3% pour les N-P) ($p=0,05$)

Caractéristiques	Lymphadénectomie n (%)	P
Stade FIGO		
IB1, IB2, IIA	21 (80.8)	0.02
IIB, IIIA	44 (71.0)	
IIIB, IVA	13 (52.0)	
IVB	0 (0.0)	
Volume tumoral		
20 - 40mm	25 (83.3)	0.01
41 - 60mm	42 (70)	
> 60mm	11 (44)	
Envahissement gg pelvien		
Oui	50 (69.4)	0.05
Non	14 (48.3)	

Tableau 4 : Stadification ganglionnaire chirurgicale

5) Stadification pelvienne et à distance

Le regroupement des 3 examens d'imagerie retrouvait une atteinte ganglionnaire pelvienne dans environ 71,2% des cas (72/101). Trois patientes (2,6%) étaient métastatiques. Ces 3 patientes ont été incluses dans l'étude car elles ont reçu le traitement standard après avoir totalement répondu au traitement néo-adjuvant sur les localisations à distance.

6) Traitement

Toutes les patientes ont reçu une RT-CT avec adaptation des champs d'irradiation. Prés de 81,7% (94/115) ont reçu une curiethérapie, et 60% (69/115) une chirurgie de clôture. Dans 4,3% des cas (5 patientes), les patientes ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante (5/115). Parmi ces 5 patientes, 3 étaient métastatiques à distance.

Les patientes N-LA à l'imagerie avaient reçu plus fréquemment le traitement complet associant RT-CT, curiethérapie, chirurgie de clôture +/- chimiothérapie néo-adjuvante: (74% des N- LA radiologiques versus 42% des N+ LA radiologiques, $p=0.04$).

Après réévaluation, Les patientes avaient bien répondu au traitement au niveau des 3 sites : 76,1% (86/113) de réponses complètes ou partielles au niveau cervical, 90% (99/110) au niveau ganglionnaire pelvien et 93,1% (95/102) au niveau lombo-aortique.

Aussi, 2 patientes n'ont pas été réévaluées par imagerie car elles ont présenté une altération de l'état général sévère.

7) Analyse de la survie

La survie globale (figure 2A) et la survie sans récurrence (figure 2B) à 4 ans étaient respectivement de 32,7% (intervalle de confiance à 95% (IC 95 : 22-43,9) et de 28,8% (IC 95 : 17,9-40,6).

La médiane de survie était de 33,2 mois après le diagnostic.

Il y a eu 23 progressions et 52 récurrences.

Tous les décès (n=60) étaient liés à la maladie.

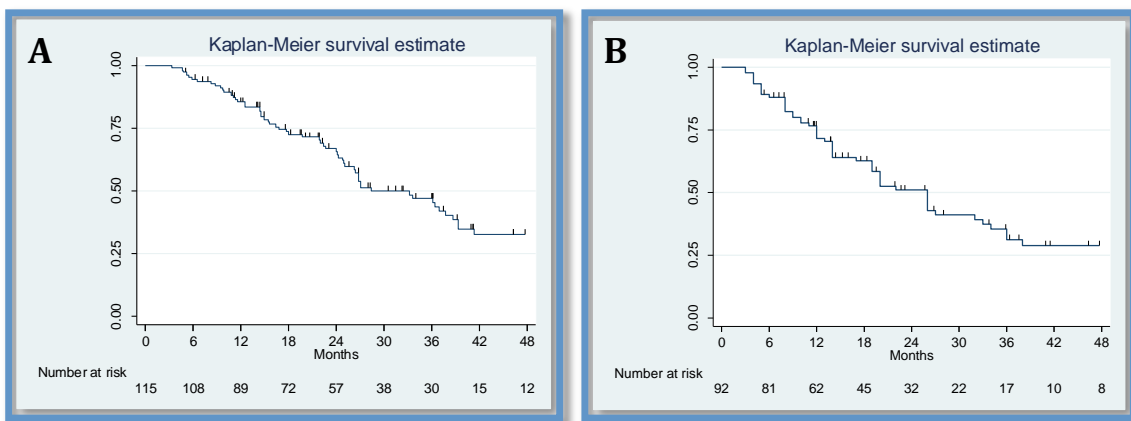


Figure 2 : Courbe de survie globale (A) et courbe de survie sans récurrence (B)

8) Sites de progression

La Fig. 3 montre la répartition des différents sites de progression.

Les patientes avaient tendance à progresser au niveau locorégional ou sur un mode métastatique, mais peu au niveau ganglionnaire lombo-aortique.

Sur les 20% de progressions (23/115), on retrouvait 73,9% de localisations locorégionales (17/23) dont seulement 17,6% de progressions ganglionnaires pelviennes (3/23), 47,8% de localisations métastatiques (11/23) et 17,4% de localisations ganglionnaires lombo-aortiques (4/23). Aucune progression en lombo-aortique seule n'était répertoriée.

De plus, toutes les patientes en progression ayant bénéficié d'une stadification radiologique, avaient une atteinte ganglionnaire lombo-aortique visible à l'imagerie (43% avaient une atteinte LA seule et 57% avaient une atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique ($p=0,001$). Enfin, les traitements combinés plus intensifs (RT-CT + curiethérapie + chirurgie de clôture) étaient moins fréquents chez les patientes ayant présenté une progression, en comparaison avec les patientes en réponse complète (21,7% vs 62%, $p<0,001$).

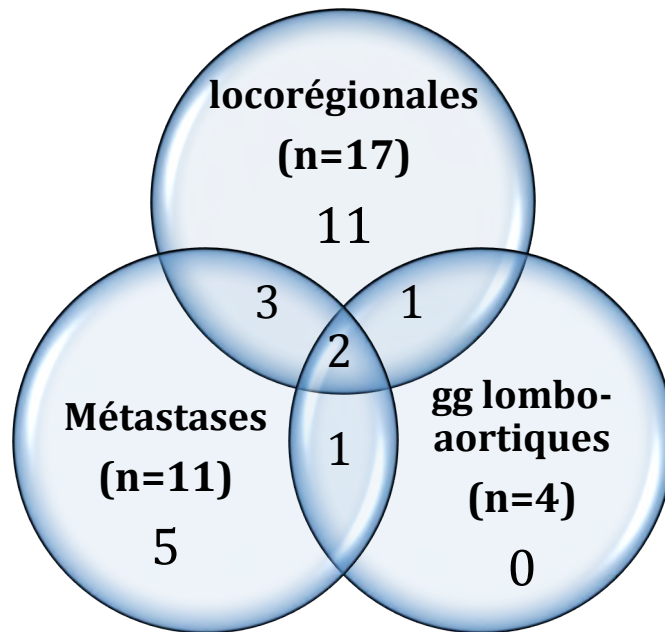


Figure 3 : Sites de progression

9) Sites de récurrence

La Fig. 4 montre la répartition des différents sites de récurrence.

Comme pour la progression, les patientes avaient tendance à rechuter au niveau locorégional dans environ 52% des cas (27/52) et en métastatique dans environ 54% des cas (28/52), mais peu au niveau ganglionnaire lombo-aortique (25% (13/52)).

Les rechutes ganglionnaires isolées étaient peu fréquentes : on retrouvait 9,6% (5/52) de récurrences ganglionnaires lombo-aortiques isolées et 11,5% (6/52) de récurrences ganglionnaires pelviennes isolées.

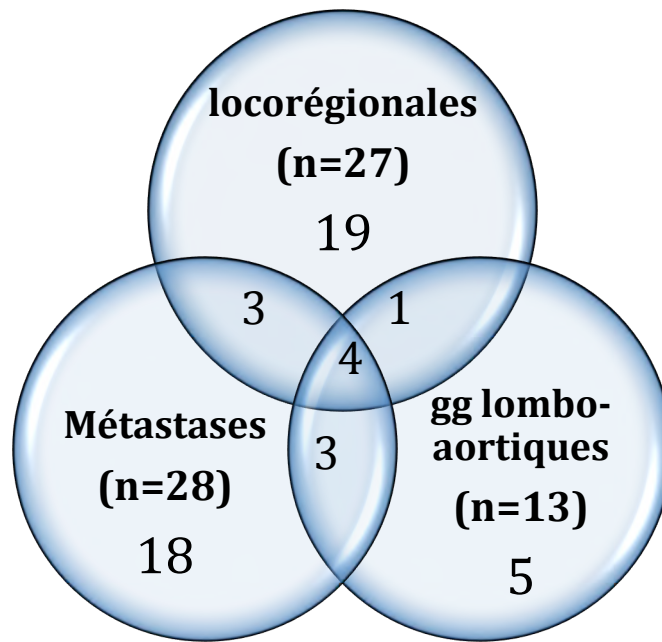


Figure 4 : Sites de rechute

10) Analyse des facteurs pronostiques de survie globale

Les facteurs étudiés sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

	n	n décès	Survie			p
			25%	médiane = 50%	75%	
Stadification ganglionnaire par TEP, IRM ou TDM (atteinte LA détectée)						
non	-	-	-	-	-	
N-	9	4	26,3	50,1	74,5	0,05
N+ P	25	9	26,8	38,7		
N+ LA +/- P	67	36	14,5	26,9	41,3	
Stadification ganglionnaire par lymphadénectomie						
non	37	19	12,6	26,8	37,0	0,31
oui	78	41	18,0	33,7	74,5	
âge						
29-43 ans	29	15	16,8	28,4	74,5	0,73
44-52 ans	29	16	16,5	26,3	-	
53-60 ans	29	13	15,7	38,7	-	
61-77 ans	28	16	22,4	27,1	41,3	
Type histologique						
Carcinome épidermoïde	95	48	17,8	36,2	-	0,48
Adénocarcinome	20	12	16,8	24,0	50,1	
Stade initial regroupé						
IB1, IB2, IIA	26	10	26,3	-	-	<0,001
IIB, IIIA	62	27	17,8	39,4	-	
IIIB, IV	27	23	11,4	24,1	33,2	
Volume tumoral						
20 à 40mm	30	11	26,3	74,5	-	0,11
41 à 60mm	60	37	17,8	26,8	50,1	
>60mm	25	12	11,4	36,4	-	

Tableau 5 : Survie en fonction de la stadification ganglionnaire, de l'âge au diagnostic, du type histologique, du stade initial, et du volume tumoral

	n	n décès	Survie			p
			25%	médiane = 50%	75%	
Traitement global regroupé						
RT-CT +/- chimio néoadj	14	11	5,9	10,8	21,9	0,001
RT-CT + Chir clôture	7	5	14,5	26,9	-	
RT-CT + Curiethérapie +/- chimio néoadj	32	15	15,5	27,1	37,0	
RT-CT + Curiethérapie + Chir clôture +/- chimio néoadj	62	29	24,3	38,7	-	
En fonction de la chimiothérapie néoadj						
avec chimio néoadj	110	58	16,8	28,4	-	0,81
sans chimio néoadj	5	2	11,5	36,2	36,2	

Tableau 6 : Survie globale en fonction du traitement

- Au moment de la stadification :

Le stade de la maladie était un facteur pronostique sur la survie globale de façon statistiquement significatif. En effet, les patientes avec un stade avancé avaient une moins bonne survie ($p=0,001$) (figure 5A).

Par ailleurs, les patientes N+LA lors de la stadification par imagerie, avaient une moins bonne survie globale ($p=0,05$) (figure 5B). La stadification par imagerie était un facteur pronostic significatif.

De plus, les patientes n'ayant pas bénéficié d'une stadification chirurgicale semblaient également avoir une moins bonne survie globale ($p=0,31$) (figure 5C).

Parmi les 4 patientes avec une atteinte ganglionnaire lombo-aortique micro métastatique, un seul décès est survenu à 5ans, consécutif à une récurrence locale. La TEP était négative chez 2 des 4 patientes. Les 2 autres n'ayant pas bénéficié de stadification lombo-aortique radiologique. Leur courbe de survie est indiquée dans la figure 6.

- Au moment du traitement :

Les patientes traitées uniquement par RT-CT +/- chimiothérapie néo-adjuvante avaient une moins bonne survie.

Une meilleure survie était observée dans le groupe des patientes avec traitement complet associant : RT-CT + curiethérapie + chirurgie de clôture +/- chimiothérapie néo-adjuvante et ceci de manière significative ($p<0,001$) (figure 5D).

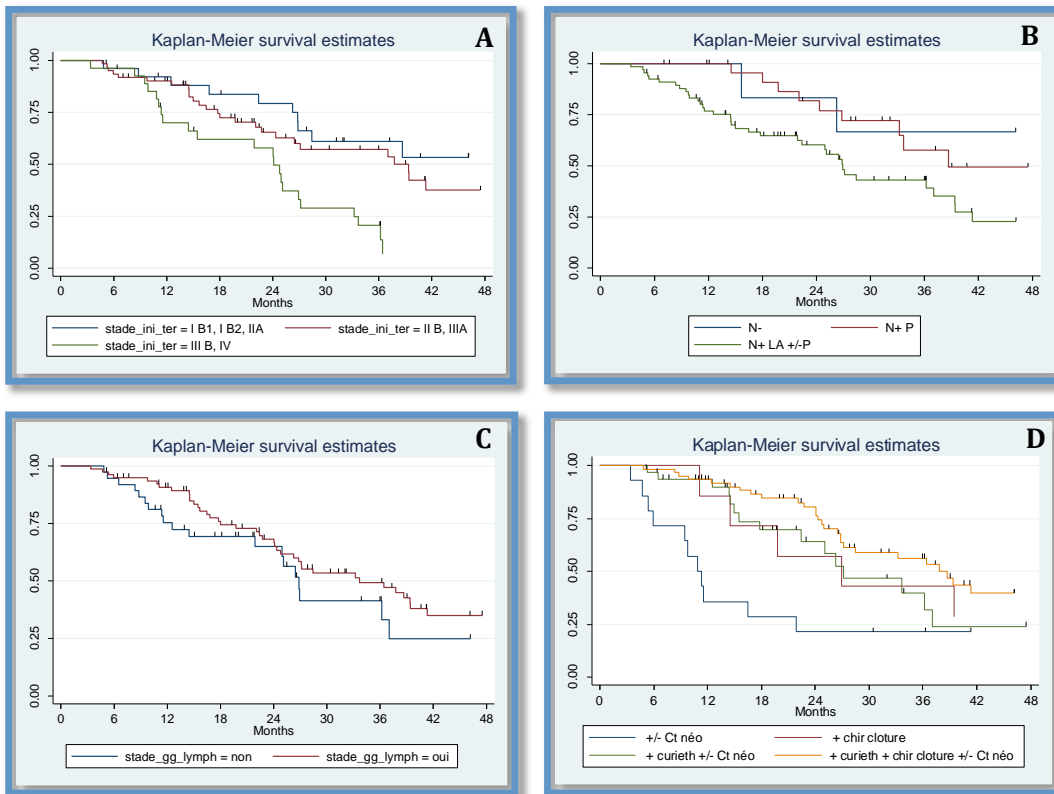


Figure 5 : Courbe de survie globale en fonction du stade initial (A) et de la stadification ganglionnaire (B), de la lymphadénectomie (C) et du traitement (D)

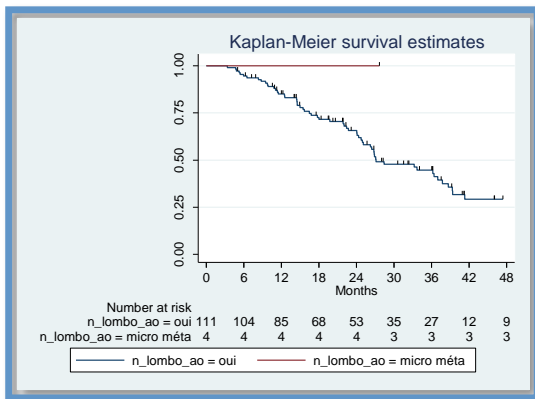


Figure 6 : Courbe de survie globale selon la présence de micro-métastases.

Concernant les patientes qui ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante, deux des 3 patientes métastatiques au diagnostic étaient décédées. On n’observait pas de décès chez les 2 patientes non métastatiques.

- Concernant l'évolution :

La survie était meilleure chez les patientes sans progression et sans récurrence (figure 7A et 7B) ($p < 0,0001$).

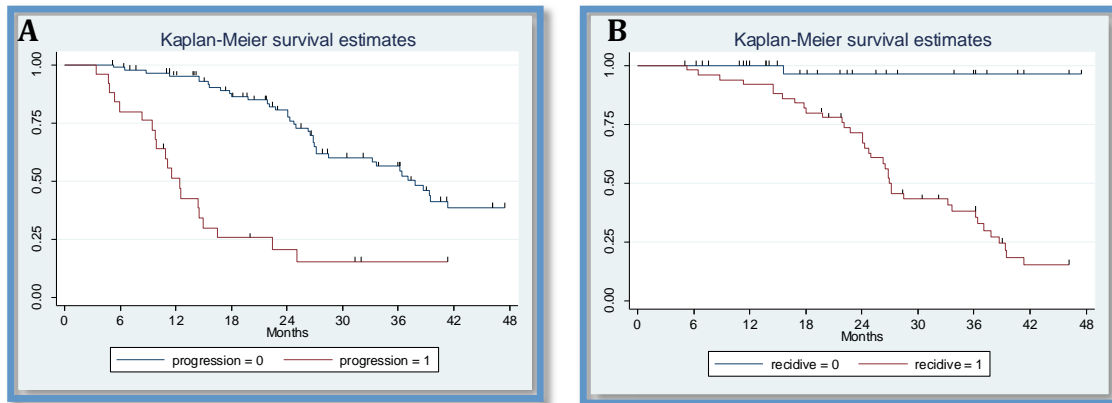


Figure 7 : Survie globale en fonction de la progression (A) et de la récurrence (B):

11) Facteurs pronostiques en analyse multivariée

- Au moment de la stadification :

En multivariée, le stade de la maladie reste un facteur pronostique statistiquement significatif pour la survie globale et la survie sans récurrence. En effet, les stades les plus évolués (IIIB et IV) étaient associés à une augmentation du risque de décès par rapport aux stades moins évolués (IB1, IB2, IIA), avec un risque relatif de 3,02 ($p=0,01$) (tableau 7). Par contre, l'atteinte de ganglions lombo-aortiques observé sur l'imagerie était associée à une augmentation du risque de décès ($RR=3,39$) par rapport aux patientes sans adénopathies détectées mais de façon non significative ($p=0,17$). Il en était de même pour la survie sans récurrence ($p=0,32$). En multivariée, la stadification chirurgicale n'était toujours pas un facteur pronostique statistiquement significatif.

	analyse bivariée (sans ajustement)				modèle multivarié			
	HR	IC 95%		p	HR	IC 95%		p
		borne inf	borne sup			borne inf	borne sup	
Stadification ganglionnaire par TEP, IRM ou TDM								
non	1,94	0,62	6,13	0,07	2,01	0,54	7,45	0,17
N-	1,00				1,00			
N+ P	0,84	0,26	2,73		1,64	0,36	7,60	
N+ LA +/- P	1,90	0,67	5,39		3,39	0,83	13,92	
Stade initial regroupé								
IB1, IB2, IIA	1,00			0,001	1,00			0,01
IIB, IIIA	1,49	0,72	3,09		1,13	0,51	2,48	
IIIB, IV	3,67	1,72	7,80		3,02	1,23	7,44	

Tableau 7: Association entre caractéristiques cliniques et survie globale, en analyse bivariée et analyse multivariée (modèle de Cox, n=115 patientes).

- Au moment du traitement :

Le traitement incomplet, c'est-à-dire, les patientes traitées uniquement par RT-CT +/- chimiothérapie néo-adjuvante avaient les moins bonnes survies (p=0,001).

- Au moment de l'évolution :

On ne mettait pas en évidence de facteur pronostic statistiquement significatif pour les survies, en analyse bivariée, comme en analyse multivariée.

IV- Discussion

La méta-analyse de Green publiée en 2001 ayant montré un bénéfice absolu respectif de 16 et 12% pour les survies sans récurrence et globale grâce à la RT-CT a marqué un tournant décisif dans la prise en charge des cancers du col utérin à un stade localement avancé [23]. Les séries de référence, ayant inclus 4580 patientes randomisées, montraient des bénéfices plus importants pour les stades I et II et excluaient les patientes N+LA [21, 22, 25, 27, 28].

Depuis la standardisation du traitement, les indications de la RT-CT ont été élargies aux patientes N+LA avec une ECLA. Ceci n'étant pas sans conséquence, puisque la présence du tube digestif dans la zone à irradier, rend nécessaire la stadification ganglionnaire chirurgicale lombo-aortique, qui reste actuellement la référence, pour toutes les patientes avant réalisation du traitement standard [32].

Dans notre large étude multicentrique, nous avons observé que les survies sans récurrence et globale de nos patientes restaient faibles et ce, malgré la réalisation du traitement standard à visée curative avec une ECLA (respectivement 32.7% et 28.8% à 4 ans versus 71% dans la méta-analyse de Green pour les patientes N-LA) [23].

Dans la littérature, aucune étude européenne n'a eu pour objectif primaire l'évaluation du traitement standard avec ECLA présentant un envahissement tumoral.

Notre étude est actuellement la plus large concernant le nombre de patientes N+LA traitées. Son but était de démontrer l'inefficacité du traitement standard dans ce contexte afin de réfléchir à un traitement plus adapté.

Valeur pronostique du stade, du volume tumoral initial et de l'atteinte lombo-aortique à l'imagerie :

Nous savons que l'atteinte lombo-aortique est secondaire à l'invasion lymphatique pelvienne et que son incidence augmente avec le stade clinique FIGO. Aussi, les stades IIB et IIIA étaient majoritaires dans notre série (53,9%).

Dans notre étude, en uni ou multi varié, le stade de la maladie reste un facteur pronostique majeur, statistiquement significatif sur les survies des patientes N+LA. Dans les séries de 86 patientes du GOG et de 33 patientes de Kim et al. les survies étaient respectivement de 39% à 3 ans et 47% à 5 ans [33, 34]. Ces taux semblaient meilleurs et la différence pouvait s'expliquer par un taux de micro métastases plus important ainsi que des stades moins évolués.

Paumier et al dans une série de 40 patientes évaluant les modalités d'évolution des cancers du col utérin avec atteinte ganglionnaire loco-régionale à la TEP montrait une survie très faible à 3 ans lorsqu'un hyper métabolisme était mis en évidence en lombo-aortique (24% Vs 58% $p=0,009$) [35]. En effet, l'atteinte lombo-aortique sur la TEP a été démontré comme étant un facteur pronostique indépendant de survie globale dans ce contexte [36]. Notre étude confirme le caractère défavorable de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique visible sur la TEP. De plus, elle montre une meilleure survie chez les patientes sans atteinte à l'imagerie et ce quel que soit l'examen réalisé (50,1% Vs 26,9%, $p=0,05$). Par ailleurs, elle montre une progression sous traitement uniquement chez les patientes N+LA à l'imagerie ($p=0,01$).

Intérêt de la lymphadénectomie :

Concernant le taux de détection de l'atteinte lombo-aortique par l'imagerie, nos travaux montrent un taux de faux négatifs à la TEP de 22,7%. Ce taux est supérieur aux précédentes données de la littérature (8 à 13%) [37]. Ceci conforte l'intérêt du curage lombo-aortique lors de la stadification ganglionnaire [38]. L'utilité de la stadification chirurgicale est d'autant plus vérifiée en complément de la stadification par IRM ou TDM qui montre seulement une sensibilité de 30% [30]. Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature puisqu'ils montrent une sensibilité de 32% pour la détection par IRM.

La TEP est devenue un standard dans les explorations pré-thérapeutiques. Mais sachant que son seuil de détection est de 5 mm, la lymphadénectomie iliaque commune aortique endoscopique (par laparoscopie ou endoscopie extrapéritonéale) préthérapeutique, chaque fois qu'elle est techniquement possible et raisonnable, est le dernier temps de la stadification si la TEP ne montre pas de fixation caractérisée dans la région.

Valeur pronostique et thérapeutique du curage ganglionnaire lombo-aortique :

Malgré les recommandations établies pour la stadification des cancers localement avancés, notre étude multicentrique, révèle une stadification hétérogène.

En effet, la stadification chirurgicale semble avoir été effectuée de façon majoritaire chez les patientes ayant un faible volume tumoral (respectivement 83,3% Vs 70% Vs 44% pour les volumes compris entre 20 et 40mm, 41 et 60mm et > 60 mm), et ceci de manière significative ($p=0,01$).

De même, la stadification chirurgicale, a été réalisée plus fréquemment chez les patientes ayant un stade moins avancé (respectivement 80,8% Vs 71% Vs 52% Vs 0% chez les

patientes de stade IB-IIA, IIB-III A, IIIB-IVA, et IVB) et ceci de manière significative ($p=0,02$).

Ces résultats n'ont jamais été mis en évidence dans la littérature actuelle.

Enfin, nos travaux montrent que les patientes ayant bénéficié de la stadification ganglionnaire chirurgicale avaient tendance à avoir une meilleure survie (33,7% Vs 26,8%, $p=0,31$). Déjà, Leblanc et al. avaient tenté de démontrer la valeur thérapeutique de la lymphadénectomie lombo-aortique. La conclusion de leur étude était que les survies des patientes avec des micro métastases lombo-aortiques retrouvées uniquement sur la stadification chirurgicale et ayant bénéficié d'une ECLA rattrapaient les survies des patientes N-LA. Notre étude retrouve environ 5% d'atteintes micro métastatiques, ce qui correspond aux données actuelles de la littérature [39]. De plus, le seul décès répertorié parmi les patientes micro métastatiques est survenu à 5 ans et était classé en stade IVA initialement. Il semblerait donc, que le pronostic d'une atteinte lombo-aortique prouvée histologiquement, non visible à l'imagerie et ayant reçu une ECLA soit différent du pronostic d'une atteinte lombo-aortique visible à l'imagerie. Récemment, sur une large série de patientes ayant un envahissement ganglionnaire LA ≤ 5 mm et aucun hyper métabolisme lombo-aortique sur la TEP, Gouy et Al. a montré que les survies des patientes traitées avec des champs d'irradiation étendus étaient similaires aux survies des patientes N-LA [40]. De plus, la valeur thérapeutique du curage ganglionnaire LA a été démontrée par Gold et Al. En effet, dans cette étude son bénéfice n'est retrouvé qu'en pré thérapeutique car réalisé lors de la chirurgie de clôture, il montre peu d'intérêt du fait de la survenue de complications liées à l'association radio chirurgicale [41]. De plus, la chirurgie semble être inefficace sur les résidus tumoraux lombo-aortiques après extension des champs d'irradiation [17, 32]. Enfin, un essai en cours sur 600 patientes évalue la valeur thérapeutique du curage LA dans les cancers localement avancés [42].

Traitement et évolution :

Concernant la prise en charge thérapeutique, notre étude montre également que le traitement standard complet a été réalisé le plus souvent chez les patientes N-LA à l'imagerie ainsi que chez les patientes ayant un stade moins avancé. Les stades avancés ainsi que l'atteinte ganglionnaire à l'imagerie sont des facteurs influençant la survie globale dans notre étude et semblent avoir un impact sur la stratégie thérapeutique.

Il semblerait que les patientes ayant un cancer du col localement avancé avec atteinte lombo-aortique soient considérées comme étant déjà à un stade métastatique et reçoivent donc une stratégie thérapeutique moins agressive. Il n'existe aucune donnée dans la littérature actuelle.

La réévaluation de nos patientes montre une très bonne réponse thérapeutique au niveau des trois sites évalués (90%). Ce qui correspond aux données actuelles de la littérature [21-23, 28]. Le traitement standard avec adaptation des champs d'irradiation semble être efficace dans un premier temps. Cependant la survie de ces patientes demeure faible car environ 65% des patientes progressent ou rechutent dans les 5 ans.

Concernant l'évolution de la maladie, nous montrons qu'environ 40% (9/23) des patientes en progression et 25% (13/52) des patientes en récurrence ont présenté une évolution locale isolée. On constate également très peu de progressions et de récurrences au niveau ganglionnaire lombo-aortique. En effet, aucune progression ganglionnaire lombo-aortique isolée n'était répertoriée et seulement 9,6% (5/52) des patientes ont présenté une récurrence lombo-aortique isolée. Ces patientes récidivent de façon majoritaire au niveau métastatique à distance (28/52). Ces données sont concordantes avec les résultats des précédentes séries. Dans l'étude de Paumier, une seule patiente a présenté une rechute ganglionnaire lombo-aortique sur les 33 patientes ayant reçu une irradiation lombo-aortique et la majorité des rechutes étaient au niveau métastatique (59%) [35]. De même, aucune rechute ganglionnaire lombo-aortique sur les 24 patientes de l'étude de Grigsby n'était répertoriée et la majorité des rechutes étaient métastatiques [43].

Il semble donc légitime de se poser la question de localisations secondaires occultes au moment du diagnostic lorsqu'une atteinte lombo-aortique macroscopique est présente. En effet, l'atteinte macroscopique des ganglions lombo-aortiques pourrait être le témoin d'une pathologie déjà métastatique en pré-thérapeutique. Dans la série de Gouy et Al. dès lors que les patientes présentaient un des deux facteurs pronostiques péjoratifs (envahissement ganglionnaire > 5 mm ou nombre de ganglions envahis \geq 2), le pronostic de la maladie était faible malgré un traitement standard avec ECLA (survie à 3 ans 74% Vs 17%, $p < 0.001$) [40]. Ces résultats sont très importants puisqu'ils pourraient remettre en question la prise en charge actuelle de ces patientes. Il semble légitime de discuter l'intérêt d'une nouvelle stratégie thérapeutique soit en ajoutant une chimiothérapie néo-adjuvante soit en utilisant d'autres molécules en association avec le Cisplatine de la RT-CT. Dans notre étude, les 2 patientes avec une atteinte extra pelvienne ganglionnaire lombo-aortique ayant bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une RT-CT n'ont pas présenté de récurrence.

En effet, plusieurs études ont montré une amélioration de la survie chez les patientes avec atteinte lombo-aortique ayant reçu une chimiothérapie adjuvante mais au prix d'une toxicité non négligeable [44-46].

Aussi, des études prospectives évaluant des modalités thérapeutiques différentes dans ce contexte seraient nécessaires du fait de survies restant faibles malgré une ECLA.

V- Conclusion :

Notre étude est à ce jour la plus large concernant l'évolution des patientes présentant un envahissement ganglionnaire lombo-aortique et ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante avec adaptation des champs d'irradiation externe.

La survie de ces patientes demeure très faible malgré la réalisation du traitement standard à visée curative avec une extension des champs d'irradiation.

Les facteurs pronostiques statistiquement significatifs en cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique sont le stade de la maladie et la présence d'un envahissement ganglionnaire lombo-aortique sur les examens d'imagerie.

Par ailleurs, la stadification chirurgicale et le traitement standard avec curiethérapie utéro-vaginale sont moins réalisés lorsqu'une atteinte lombo-aortique était visible sur les examens d'imagerie ou lorsque le stade de la maladie était plus avancé. Néanmoins, la stadification chirurgicale reste plus fréquente chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie.

Enfin, la rechute ou la progression étant majoritairement à distance, l'hypothèse d'un stade considéré d'emblée comme métastatique doit être évoquée.

Le bénéfice d'une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur un traitement systémique néo-adjuvant pourrait donc être étudié.

Bibliographie

1. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
2. Institut National du Cancer, H., *Cancer invasif du col utérin* 2010.
3. *HPV and cervical cancer in the 2007 report*. Vaccine, 2007. **25 Suppl 3**: p. C1-230.
4. Leguevaque, P., et al., *Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **155**(2): p. 188-92.
5. Pecorelli, S., *Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. **105**(2): p. 103-4.
6. Shingleton, H.M., et al., *Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix?* Cancer, 1995. **76**(10 Suppl): p. 1948-55.
7. Hong, J.H., et al., *Comparison of clinical behaviors and responses to radiation between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas/adenosquamous carcinomas of the cervix*. Chang Gung Med J, 2000. **23**(7): p. 396-404.
8. Eifel, P.J., et al., *Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases*. Cancer, 1990. **65**(11): p. 2507-14.
9. Lee, Y.S., et al., *HPV status in sentinel nodes might be a prognostic factor in cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(2): p. 351-7.
10. Benedetti-Panici, P., et al., *Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study*. Cancer, 2000. **88**(10): p. 2267-74.
11. Benedetti-Panici, P., et al., *Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy*. Gynecol Oncol, 1996. **62**(1): p. 19-24.
12. Sakuragi, N., et al., *Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy*. Cancer, 1999. **85**(7): p. 1547-54.
13. Sakuragi, N., *Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer*. Int J Clin Oncol, 2007. **12**(3): p. 165-75.
14. Berman, M.L., et al., *Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study)*. Gynecol Oncol, 1984. **19**(1): p. 8-16.
15. Panici, P.B., et al., *Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies*. Obstet Gynecol, 1992. **79**(4): p. 498-502.
16. Querleu, D., et al., *Extraperitoneal endosurgical aortic and common iliac dissection in the staging of bulky or advanced cervical carcinomas*. Cancer, 2000. **88**(8): p. 1883-91.
17. Delpéch, Y., et al., *Para-aortic involvement and interest of para-aortic lymphadenectomy after chemoradiation therapy in patients with stage IB2 and II cervical carcinoma radiologically confined to the pelvic cavity*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(11): p. 3223-31.
18. Sahraoui, S., et al., *[Adenocarcinoma of the cervix uteri: a retrospective study of 83 cases]*. Gynecol Obstet Fertil, 2002. **30**(4): p. 291-8.

19. Richard, S.D., 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): p. 43-8.
20. Eifel, P.J., et al., *Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 872-80.
21. Morris, M., 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): p. 1137-43.
22. Rose, P.G., et al., *Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 1999. **340**(15): p. 1144-53.
23. Green, J.A., et al., *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2001. **358**(9284): p. 781-6.
24. Motton, S., 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): p. 268-75.
25. Whitney, C.W., et al., *Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1999. **17**(5): p. 1339-48.
26. *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): p. 5802-12.
27. Keys, H.M., et al., *Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma*. N Engl J Med, 1999. **340**(15): p. 1154-61.
28. Peters, W.A., 3rd, 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): p. 1606-13.
29. Thomas, G.M., *Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy*. N Engl J Med, 1999. **340**(15): p. 1198-200.
30. Leblanc, E., et al., *Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(2): p. 304-11.
31. Stehman, F.B., et al., *Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group*. Cancer, 1991. **67**(11): p. 2776-85.
32. Uzan, C., et al., *[Para-aortic lymphadenectomy in advanced-stage cervical cancer: standard procedure in 2010?]*. Gynecol Obstet Fertil, 2010. **38**(11): p. 668-71.
33. Varia, M.A., et al., *Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 1015-23.
34. Kim, Y.S., et al., *High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(5): p. 1522-8.

35. Paumier, A., et al., *[Outcome of cervical carcinoma with locoregional lymph node involvement by FDG-PET]*. *Cancer Radiother*, 2012. **16**(3): p. 183-9.
36. Kidd, E.A., et al., *Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(12): p. 2108-13.
37. Boughanim, M., et al., *Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(15): p. 2558-61.
38. Gouy, S., et al., *Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(5): p. e212-20.
39. Zand, B., et al., *Rate of para-aortic lymph node micrometastasis in patients with locally advanced cervical cancer*. *Gynecol Oncol*, 2010. **119**(3): p. 422-5.
40. Gouy, S., 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): p. 3026-33.
41. Gold, M.A., et al., *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): p. 1954-63.
42. Frumovitz, M., et al., *Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Study (LiLACS): A phase III clinical trial comparing surgical to radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer*. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013.
43. Grigsby, P.W., et al., *Lymph node control in cervical cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. **59**(3): p. 706-12.
44. Rosa, D.D., et al., *Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD005342.
45. Duenas-Gonzalez, A., 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): p. 1678-85.
46. Abe, A., et al., *Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer with lymphadenopathy*. *Oncol Lett*, 2012. **3**(3): p. 571-576.

Cancers du col de l'utérus localement avancés avec envahissement ganglionnaire lombo-aortique : Les patientes ont elles un réel bénéfice avec le traitement standard actuel ?

Soutenue le 6 Décembre 2013

Objectif : Evaluer l'efficacité du traitement standard recommandé pour les cancers du col de l'utérus localement avancés, sur les patientes N+LA ayant reçu une extension des champs d'irradiation.

Matériel et méthodes : La survie globale et sans récurrence, ainsi que le mode d'évolution des patientes traitées entre 1999 et 2012, et ayant une atteinte LA à l'imagerie et/ou lors de la lymphadénectomie, ont été rétrospectivement étudiés.

Résultats : 115 patientes ont été incluses. La survie globale et sans récurrence à 4 ans étaient respectivement de 32,7% et de 28,8%. On retrouvait 9,6% de récurrences LA isolées et aucune progression LA seule. L'atteinte LA à l'imagerie et le stade avaient un impact significatif sur la survie (respectivement $p=0,001$ et $p=0,05$).

Conclusion : La survie de ces patientes reste faible malgré un traitement à visée curative, avec une évolution en majorité métastatique. L'hypothèse d'un stade considéré d'emblée comme métastatique doit être évoquée afin d'établir une nouvelle stratégie thérapeutique pour ces patientes N+LA.

Cervical cancer with para-aortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemo radiation therapy?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Cancer du col de l'utérus, envahissement ganglionnaire lombo-aortique, extension des champs d'irradiation, radio-chimiothérapie concomitante, progression, récurrence, survie globale, survie sans récurrence.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073
Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Stéphanie MOTTON