

Chirurgie mini invasive mais maxi risquée : le cas du cancer débutant du col utérin

Cécile Loaec

Charlotte Bourgin

Jean-Marc Classe, Chirurgien et Chef du Service d'oncologie chirurgicale à l'ICO René Gauducheau à St Herblain / Nantes

Le traitement du carcinome épidermoïde infiltrant du col utérin à un stade débutant, FIGO IA à IB1, repose sur la chirurgie. Le premier temps consiste en une exploration chirurgicale ganglionnaire pelvienne, ganglion sentinelle et/ou curage, sous la veine iliaque externe, pour connaître précisément le statut ganglionnaire. En cas d'atteinte ganglionnaire, le traitement correspond à une radiothérapie pelvienne avec chimiothérapie concomitante puis une curiethérapie utérovaginale sans hystérectomie systématique. En cas de curage ganglionnaire négatif, ne mettant pas en évidence d'atteinte ganglionnaire, le traitement devient une colpo-hystérectomie plus ou moins élargie aux paramètres.

Comme le stipulaient très clairement les Recommandations internationales de l'*European Society of Gynecologic Oncology* en 2018, il était alors clairement conseillé d'utiliser la chirurgie mini invasive : « *Minimally invasive approach is favored* » (1).

Dans l'objectif d'évaluer la non-infériorité de la chirurgie mini-invasive par rapport à la voie d'abord chirurgicale ouverte classique, la laparotomie, le Pr Pedro Ramirez, du MD , a mis en place un essai randomisé de phase III, le *Laparoscopic Approach to Cervical Cancer trial* (LAAC trial) incluant des patientes atteintes d'un cancer du col débutant de stade FIGO IA-IB1. Les résultats de cet essai, publiés dans le *New England Journal of Medicine* d'octobre 2018, ont fait l'effet d'une bombe. En effet, cet essai montre que la chirurgie mini-invasive (coelioscopie : 85 %, robot assistée : 15 %) a un effet délétère sur la survie à 3 ans, à la fois sur la survie globale (91,8 % contre 99 %) et sans récurrence (91,2% contre 97,1%) par rapport à la chirurgie ouverte (2). Cette différence de survie persistait malgré l'ajustement des principaux facteurs de pronostic comme la présence d'embolies ou l'envahissement ganglionnaire. Du fait d'un nombre de décès significativement plus important dans le bras de la chirurgie mini-invasive, l'essai a été arrêté prématurément à 631 patientes incluses au lieu des 740 patientes initialement prévues. Les inclusions ont été réalisées dans 33 établissements répartis aux USA et dans d'autres pays, de juin 2008 à juin 2017. Les récurrences sont surtout survenues au niveau du pelvis et de la cicatrice vaginale (41 % en chirurgie minimale invasive et 43 % en chirurgie ouverte), mais surtout les récurrences pelviennes, non situées sur la cicatrice vaginale, étaient toutes dans le bras de la chirurgie mini-invasive.

Un mois après cette publication, dans la même revue prestigieuse, une étude de la base de données américaine *National cancer database* et de la base de données *Surveillance Epidemiology and End Results*, rapportait exactement les mêmes résultats (3). Cette étude de cohorte portait sur 2461 patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus de stade FIGO IA2 à IB1 de 2000 à 2013. Après un suivi médian de 45 mois, la mortalité à 4 ans était supérieure dans le bras des patientes traitées par chirurgie mini-invasive par rapport à la chirurgie ouverte (9,1% contre 5,3 %, $p = 0,002$). Cette étude a pointé que, tant que la chirurgie de ces patientes était la chirurgie ouverte, la mortalité annuelle était stable. C'est bien l'introduction de la chirurgie mini-invasive qui a coïncidé avec l'augmentation de la mortalité de ces patientes sans que l'on dispose d'explication de la causalité.

Ces études montrent l'importance de l'évaluation des innovations technologiques.

D'autant que depuis d'autres études ont apporté des résultats similaires. Une étude rétrospective coréenne portant sur 435 patientes traitées par chirurgie ouverte et 158 patientes traitées par chirurgie mini-invasive de 2000 à 2018 pour un cancer du col utérin FIGO IB1-IIA2, a montré une survie sans progression à 5 ans significativement moins bonne dans le bras de la chirurgie mini-invasive (78,5 % contre 89,7 %, $p < 0,001$) (4). Une étude rétrospective canadienne portant sur 483 patientes traitées par chirurgie ouverte et 475 patientes traitées par chirurgie mini-invasive de 2006 à 2017 pour un cancer du col utérin FIGO IA-IB-IIA2, a montré une augmentation significative du risque de décès (HR = 2,20 ; 95% Confidence Interval [CI], 1.15-4.19) et de récurrence (HR = 1,97 ; 95% CI, 1.10-3.50) pour les patientes traitées par chirurgie mini-invasive (5).

Shitanshu Uppal et al. (6) ont critiqué l'analyse de Melamed et al. (3) sur son caractère trop multi-institutionnel. Pour ces auteurs, le résultat de l'étude de Melamed et al. pourrait être dû à des centres où les chirurgiens sont peu spécialisés en coelioscopie (6). Pour apporter la preuve de leur raisonnement ils ont collecté 700 dossiers de patientes traitées aux USA, dans des Centres spécialisés, pour un cancer du col utérin de stade FIGO IA1-IA2-IB1. Leur étude rétrospective a porté sur 185 patientes traitées par chirurgie ouverte et 519 patientes traitées par chirurgie mini-invasive (6). Dans cette étude, même en contrôlant la répartition des principaux facteurs de pronostic, comme la taille tumorale, les embolies lympho-vasculaires, le risque de récurrence est significativement plus élevé dans le bras de la chirurgie mini-invasive (OR = 2,37, $p = 0,031$).

Les principales hypothèses pour expliquer cette différence péjorative de pronostic liée à la chirurgie mini-invasive sont l'utilisation d'un manipulateur utérin qui traverse le col tumoral, la manipulation per opératoire de la tumeur, la pression de CO₂, ou tout simplement la formation insuffisante à la chirurgie mini-invasive (7). Dans le *LACC trial* de Ramirez, les garanties de formation des chirurgiens manquent, tout comme le guide précis de technique chirurgicale. Il faut aussi noter que les patientes du *LACC trial* sont essentiellement des patientes de stade FIGO IB1 (92 %) avec 6 % de stade FIGO IA2 et 1,6 % de patientes IA1 et qu'aucune patiente au stade IA n'a récidivé dans la période concernée par la publication.

Malgré tout pour Elise Kohn, responsable des programmes de traitement des cancers gynécologiques du *National Cancer Institute* : « quand les résultats d'un essai prospectif randomisé sont corroborés par des études rétrospectives, ces résultats doivent induire un changement de pratiques » (8).

Les progrès de la réhabilitation améliorée après chirurgie, l'introduction de la pré-habilitation, vont réduire les différences de durée d'hospitalisation entre chirurgie ouverte et chirurgie mini-invasive.

En attendant la mise en place, puis la publication d'un essai contradictoire, chaque patiente et chaque chirurgien est en droit de se poser la question de la place de la chirurgie mini-invasive dans le traitement du cancer débutant du col utérin.

Dans une lettre adressée au *New England Journal of Medicine*, pour l'*European Society of Gynecologic Oncology*, publiée en février 2019, Luis Chiva, David Cibula et Denis Querleu apportent les résultats d'un sondage des membres de l'ESGO (9). Dans ce sondage portant sur 400 réponses, 90 % affirment avoir changé leurs pratiques suite à l'essai LACC, et 70 % considèrent qu'il serait non éthique de ne pas discuter les résultats de l'essai LACC avec les patientes. Les auteurs de cette lettre concluent qu'il nous reste à comprendre ces résultats et surtout à les améliorer.

Références :

1. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. 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 Jun;127(3):404-416
2. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1895-1904
3. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, Seagle BL, Alexander A, Barber EL, Rice LW, Wright JD, Kocherginsky M, Shahabi S, Rauh-Hain JA. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1905-1914
4. Kim SI, Lee M, Lee S, Suh DH, Kim HS, Kim K, Chung HH, No JH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kim YB. Impact of laparoscopic radical hysterectomy on survival outcome in patients with FIGO stage IB cervical cancer: A matching study of two institutional hospitals in Korea. *Gynecol Oncol*. 2019 Aug 2. pii: S0090-8258(19)31408-8.
5. Cusimano MC, Baxter NN, Gien LT, Moineddin R, Liu N, Dossa F, Willows K, Ferguson SE. Impact of surgical approach on oncologic outcomes in women undergoing radical hysterectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jul 6. pii: S0002-9378(19)30893-2
6. Shitanshu Uppal et al, ASCO 2019, abstract 5504
7. Vergote I, Magrina JF, Zanagnolo V, Magtibay PM, Butler K, Gil-Moreno A, Feijoo BD, Kimmig R, Canis M, Bourdel N, Ind T, Estape R, Persson J, Lim P, Coronado P, Ponce J, Lambaudie E, Van Gorp T, Maggioni A, Narducci F, Van Niewwenhuysen E, Van Trappen P. The LACC trial and minimally invasive surgery in cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Sep 11. pii: S1553-4650(19)31178-1.
8. Printz C. Rethinking a common surgery technique for early cervical cancer. *Cancer* (2019) October 15;3485-3487
9. Chiva L, Cibula D, Querleu D. Minimally invasive or abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):793-4