

Avis du Groupe de travail Oncologie gynécologique (GTO) de la Société suisse de Gynécologie et Obstétrique (SSGO)

Pour le traitement du carcinome du col utérin, des procédés mini-invasifs tels que la laparoscopie ou l'endoscopie robot-assistée se sont établis face à l'approche abdominale classique et ont été considérés comme sûrs en raison d'une moindre morbidité, sur la base de données rétrospectives. Afin de vérifier ces affirmations, une étude internationale, multicentrique, randomisée, intitulée LACC Trial (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) a été réalisée. Celle-ci a tout d'abord été présentée à l'occasion du Congrès en 2018 pour être publiée ensuite par Ramirez et al. dans le *New England Journal of Medicine* en octobre 2018 (1). L'étude s'est donnée pour but de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'hystérectomie radicale par voie laparoscopique ou robot-assistée n'est pas inférieure à l'hystérectomie radicale abdominale, en termes de survie sans récurrence (DFS) après 4.5 ans. Les objectifs secondaires de l'étude ont été le taux de récurrence et la survie globale (OS).

L'étude a été conçue comme une étude de non-infériorité du bras mini-invasif comparé au bras standard abdominal, avec un nombre de cas de 740 patientes, un suivi de 4.5 ans et une prévision de survie sans récurrence de 90% dans le bras par voie abdominale, afin d'affirmer, par une puissance statistique de 87%, la non-infériorité de la technique mini-invasive par rapport à la chirurgie à ciel ouvert, sur la base d'un seuil de non-infériorité de 7.2% pour la différence dans la survie sans récurrence. Ont été recrutées dans l'étude des patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde, d'un adénocarcinome ou d'un carcinome adénoquameux primaires du col utérin, classés au stade FIGO IA1 (avec LVSI), IA2 ou IB1 sans métastases ganglionnaires, ne présentant pas de signe de métastase dans l'examen TEP/IRM/TDM et qui ont subi une hystérectomie radicale de type II ou III selon la classification de Piver. Les centres participant à l'essai ont dû soumettre au comité d'étude 10 cas documentés d'hystérectomie radicale laparoscopique/robot-assistée ainsi que 2 enregistrements vidéo complets non édités. Tous les opérateurs ont réalisé aussi bien des interventions mini-invasives que des opérations à ciel ouvert. Les chimio-, radio ou radio-chimiothérapies adjuvantes se sont déroulées conformément à la pratique locale.

L'étude a été initiée en juin 2008 et interrompue prématurément en juin 2017 par le «Data Safety & Monitoring Committee» pour des raisons de sécurité, après le recrutement de 631 patientes (85%), en raison d'une infériorité significative du bras laparoscopique.

Le taux de survie sans récurrence après 4.5 ans s'est élevé à 86% dans le groupe mini-invasif et à 96.5% dans le groupe abdominal (différence – 10.6%; IC à 95% – 16,4 à – 4,7; $p=0.87$ pour la non-infériorité) – à cet égard il n'y a *pas eu de non-infériorité*. Les résultats étaient conformes aux 45 cas robot-assistés (différence – 10.6%; IC à 95% – 16.4 à – 4.7). Les différences étaient également presque identiques dans l'analyse selon protocole.

Après 3 ans la proportion de patientes sans récurrence (DFS) était significativement plus élevée dans le bras standard abdominal, 97.1% vs. 91.2% (hazard ratio [HR] 3.7; IC à 95% 1.6 – 8.6). L'approche abdominale s'est révélée significativement supérieure en termes de survie globale (OS), 99% vs. 93.8% (HR 6,0; IC à 95% 1.8 – 20.3), de cas de mortalité dus à la maladie (4.4 vs. 0.6%; HR 6.6; IC à 95% 1.5 – 29.0) et de récurrences locorégionales (94.3% vs. 98.3%; HR 4.3; IC à 95% 1.4 – 12.6). Les résultats entre la chirurgie robot-assistée et laparoscopique étaient comparables.

Outre cette étude la même édition du NEJM a également publié une évaluation rétrospective de 2 registres du cancer nordaméricains (NCDB, SEER)(2). La survie de femmes atteintes d'un carcinome du col utérin aux stades FIGO IA2 à IB1, opérées à ciel ouvert, a été significativement meilleure (mortalité à 4 ans 9.1% vs. 5.3%; HR 1.6; IC à 95% 1.2 – 2.2; $p=0,002$). L'introduction de l'hystérectomie radicale mini-invasive à partir de 2006 a coïncidé avec une baisse constante et statistiquement significative des taux de survie (augmentation de la mortalité de 0.8% par an), alors que pendant les années précédentes on avait constaté une amélioration continue des taux de survie chez les femmes atteintes d'un carcinome du col utérin aux stades FIGO IA2 à IB1.

Dans l'étude LACC les récurrences ont été 5x plus fréquentes pour les tumeurs d'une taille entre 2 et 4cm que pour les tumeurs inférieures à 2cm. Toutefois, concernant le taux de récurrence, la cohorte mini-invasive ne présentait pas de risque relatif plus faible dans le sous-groupe «taille de la tumeur inférieure à 2cm» que dans le sous-groupe «taille de la tumeur entre 2 et 4cm», en comparaison avec la cohorte ouverte. Mais l'étude ne disposait pas de la puissance statistique pour une autre analyse (par ex. taille de tumeur \leq 2cm, profondeur d'invasion <10 mm, absence d'invasion lymphovasculaire, sans atteinte ganglionnaire). L'association exacte entre le traitement mini-invasif vs. abdominal et la mortalité dans le sous-groupe avec une taille de tumeur <2 cm, dans lequel un nombre inférieur de décès s'est produit, n'a pas pu être évaluée. Toutefois, dans le graphique associé, l'intervalle de confiance à 95% a englobé le zéro (HR 1.5; IC à 95% 0.7–3.0), de sorte qu'il n'y a pas de significativité au niveau $\alpha=0,05$ – donc pas de différence. Les différences dans le sous-groupe avec des tumeurs de taille supérieure à 2 cm étaient significatives. Mais ceci ne permet pas d'affirmer que les méthodes mini-invasives sont sûres pour des tumeurs de moins de 2cm, étant donné qu'il n'y a pas eu de stratification prospective pour ces sous-groupes.

Dans la discussion les auteurs de l'étude LACC relèvent que les très bons résultats de leur bras abdominal, avec seulement 2.4% de récurrences après 4.5 ans (DFS de 97.6% au lieu de 90% dans l'hypothèse de l'étude) pourraient être responsables de l'absence de non-infériorité de la chirurgie mini-invasive (pour un taux de récurrence de 13%, DFS de 87.1%). Trois études rétrospectives ont révélé un DFS à 5 ans de 93.3% à 94.4% dans le bras abdominal, mais les bras mini-invasifs ont montré des résultats similaires, de 90.5% à 92.8% (3-5). Les raisons potentielles évoquées pour l'infériorité de la chirurgie mini-invasive sont l'utilisation systématique du manipulateur utérin, l'éventualité d'une dissémination de cellules tumorales dans la cavité abdominale lors de l'ouverture laparoscopique du vagin ainsi qu'un possible effet négatif de l'insufflation de CO₂. Certains indices suggèrent que l'approche vaginale pour la colpotomie présente un risque plus faible que l'accès abdominal (6).

Les auteurs de l'étude LACC et l'évaluation du registre du cancer étatsunien concluent que l'hystérectomie radicale mini-invasive est associée à un risque accru de récurrence et à une réduction de la survie globale, comparé à l'hystérectomie radicale à ciel ouvert. Les méta-analyses conduites jusqu'à ce jour, reposant toutefois sur des études rétrospectives, n'ont pas révélé de supériorité significative de la chirurgie à ciel ouvert par rapport à l'approche mini-invasive. Malgré tout, la qualité de cette étude de phase III, avec un niveau de preuve élevé et en dépit de certains défauts, ne permet actuellement plus de recommander l'approche mini-invasive comme méthode standard dans les décisions de traitement. Les causes potentielles telles qu'une expertise insuffisante, une possible contamination de l'abdomen par les manipulateurs utérins et l'évacuation ainsi qu'une fermeture inadéquate du vagin doivent faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études conduites dans des conditions standardisées.

Le GTO-Swiss recommande d'informer les patientes atteintes d'un carcinome du col utérin FIGO IA1 (avec LVSI), IA2, IB1 au sujet des résultats de l'étude LACC avant de prendre une décision sur la voie d'accès pour l'hystérectomie radicale. Si un accès mini-invasif est prévu, un protocole de l'entretien d'information doit être établi. Ce procédé rejoint ainsi les recommandations actuelles du GTO et de l'AGE de la Société allemande de gynécologie et obstétrique (DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) (7).

Références/Littérature

1. Ramirez P T, Frumovitz M, Pareja R. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1806395.
2. Melamed A, Margul D J, Chen L. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018 doi: 10.1056/NEJMoa1804923.
3. Lee E J, Kang H, Kim D H. A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;156:83–86.

4. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F. Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1316–1323.
5. Nam J H, Park J Y, Kim D Y. Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol.* 2012;23:903–911.
6. Kong T W, Chang S J, Piao X. Patterns of recurrence and survival after abdominal versus laparoscopic/robotic radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42:77–86.
7. Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B, Kimmig R, Lampe B, Runnebaum I, Ulrich U, Wallwiener M, Fehm T, Tempfer C; AGO Uterus and the AGE of the DGGG . Updated Opinion of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) and the Gynecological Endoscopy Working Group (AGE) of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) on the Randomized Study Comparing Minimally Invasive with Abdominal Radical Hysterectomy for Early-stage Cervical Cancer (LACC). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79:145-147.

Commentaire:

L'avis du GTO reprend littéralement certains passages de l'avis publié par la DGGG (7).