



CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 4.1 – 24 février 2011

- Ce référentiel a été réalisé sur la demande du conseil scientifique du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT".
- Il a été rédigé par l'Unité d'Oncologie Gynécologique du Centre François Baclesse.
- La Mise à jour 2011 a été corrigée et validée en réunion plénière du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie le 24 février 2011.

Rédacteurs (unité d'oncologie gynécologique)	Contributeurs (participants plénière) - suite
Dr Nejla ALLOUACHE, Radiothérapeute	Dr DEON Gregory, Gynécologue, Alençon
Dr Cécile BLANC-FOURNIER, Pathologiste	Dr GUARNIERI Séverine, Radiothérapeute, Caen
Dr Hubert CROUET, Gynécologue, coordonnateur	Dr JEANNE-PASQUIER Corinne, Pathologiste, Caen
Pr Jean-François HERON, Oncologue médical	Dr KALUZINSKI Laure, Oncologue, Cherbourg
Pr Florence JOLY, Oncologue médical	Dr LEBLANC François, Gynécologue, Bayeux
Dr Joëlle LACROIX, Radiologue	Dr LESAUNIER François, Radiothérapeute, Caen
Dr Delphine LEROUGE, Radiothérapeute	Dr LHEUREUX Stéphanie, Oncologue, Caen
Dr François LESAUNIER, Radiothérapeute	Dr LUCAS Vincent, Gynécologue, Lisieux
Dr Sandrine MARTIN-FRANCOISE, Gynécologue	Dr MARIE Gilles, Gynécologue, Cherbourg
Dr Emmanuel SEVIN, Oncologue médical	Dr MARON Dominique, Radiothérapeute, Avranches
Dr Marlon SILVA, Radiothérapeute	Dr MARTIN-FRANCOISE Sandrine, Gynécologue, Caen
Dr Henri SOUFARAPIS, Anesthésiste-Réanimateur	Dr MICHELS Jean-Jacques, Pathologiste, Caen
Sociétés savantes relectrices (2005)	Dr MOISE Laure, Oncologue, Caen
Collège de gynécologie de Normandie	Dr NGUYEN Nghia, Gynécologue, Caen
Revue externe (2005)	Dr PITON Serge, Gynécologue, Alençon
Professeur Jean-Charles Boulanger – Amiens -	Dr PURNICHESCU Vlad, Gynécologue, Cherbourg
Contributeurs (participants à la plénière)	Dr SELLAM Raphaël, Gynécologue, Caen
Dr AIDE Nicolas, Med. Nucléaire, Caen	Dr SEVIN Emmanuel, Oncologue, Caen
Dr ALLOUACHE Nejla, Radiothérapeute, Caen	Dr SILVA Marlon, Radiothérapeute, Caen
Dr ANDRE Michel, Gynécologue, Flers	Dr TURCK Mélusins, Gynécologue, Caen
Dr BARJOT Philippe, Gynécologue, Caen	Dr VERNET Dominique, Gynécologue, Caen
Dr BAZILLE Céline, Pathologiste, Caen	Pr JOLY Florence, Oncologue, CFB
Dr BOURRET Antoine, Gynécologue, Caen	
Dr BRACHET Pierre-Emmanuel, Caen	
Dr CONSTANT Jacques, Gynécologue, Caen	
Dr CROUET Hubert, Gynécologue, Caen	

Cancers invasifs du col utérin: SOMMAIRE

RÉSUMÉ – Arbres de décision	2-5
- 1 – DOMAINE	6
- 2 – CLASSIFICATIONS	6
- 2.1 - Classification clinique	6
- 2.2 - Classification histologique	7
- 2.3 - Classification chirurgicale	7
- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC	7
- 3.1 – Stratégie diagnostique	8
- 3.2 - Conduite à tenir en cas de lésion non visible macroscopiquement	8
- 3.3 - Compte-rendu anatomo-pathologique	8
- 4 – LÉSIONS MICRO INFILTRANTES - Stades IA -	9
- 4.1 – Stades IA, Diagnostic	9
- 4.2 – Stades IA1 – IA2 sans embole lymphovasculaire	9
- 4.3 – Stades IA1 - IA2 avec embolies lymphovasculaires	10
- 5 – CANCERS LOCALISÉS DE PETITE TAILLE - Stades IB1, IIA1	10
- 5.1 – Bilan pré thérapeutique	10
- 5.2 – Traitement des cancers limités au col et de taille < 4 cm Stades IB1, IIA1	11
- 5.2.1 – Option 1 : Chirurgie première	11
- 5.2.2 – Option 2 : Traitement radio chirurgical	11
- 5.2.3 – Option 3 : Radio- curiethérapie exclusive	12
- 6 - CANCERS LOCALEMENT ÉVOLUÉS - Stades IB2, IIA2 à IVA -	12
- 6.1 – Bilan pré thérapeutique	12
- 6.2 – Traitement des cancers invasifs localement évolués Stades IB2, IIA2 à IVA	12
- 7 - CANCERS INVASIFS DISSEMINES- Stades IVB -	14
- 8 – CANCERS DU COL UTERIN : SURVEILLANCE	15
- 8.1 - Buts de la surveillance :	
- 8.2 - Rythme de la surveillance :	
- 8.3 - Moyens de la surveillance :	
- 8.4 - Médecin prenant en charge la surveillance :	
- 9 - PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES	15
- 9.1 - Récidives pelviennes centrales	
- 9.2 - Récidives pelviennes latérales	
- 9.3 - Récidives métastatiques	
- 10 - SITUATIONS PARTICULIERES	16
- 10.1 – Cancers sur col restant	
- 10.2 – Cancers du col et grossesse :	
- 11 - RECHERCHE CLINIQUE	16
-12 - INFORMATION DES PATIENTES	16
ANNEXE 1 : Classification clinique	17
ANNEXE 2 : Classification histopathologique	18
ANNEXE 3 : Classification des gestes chirurgicaux	19
ANNEXE 4 : MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES Radiothérapie, curiethérapie, chimioradiothérapie, chimiothérapie	20-22
ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE	23-25
ANNEXE 6 : RECHERCHE, Essais cliniques sur le cancer du col utérin	26-29

CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

Résumé, arbres de décision

Version 4.1 – 24 février 2011

Standard : Diagnostic

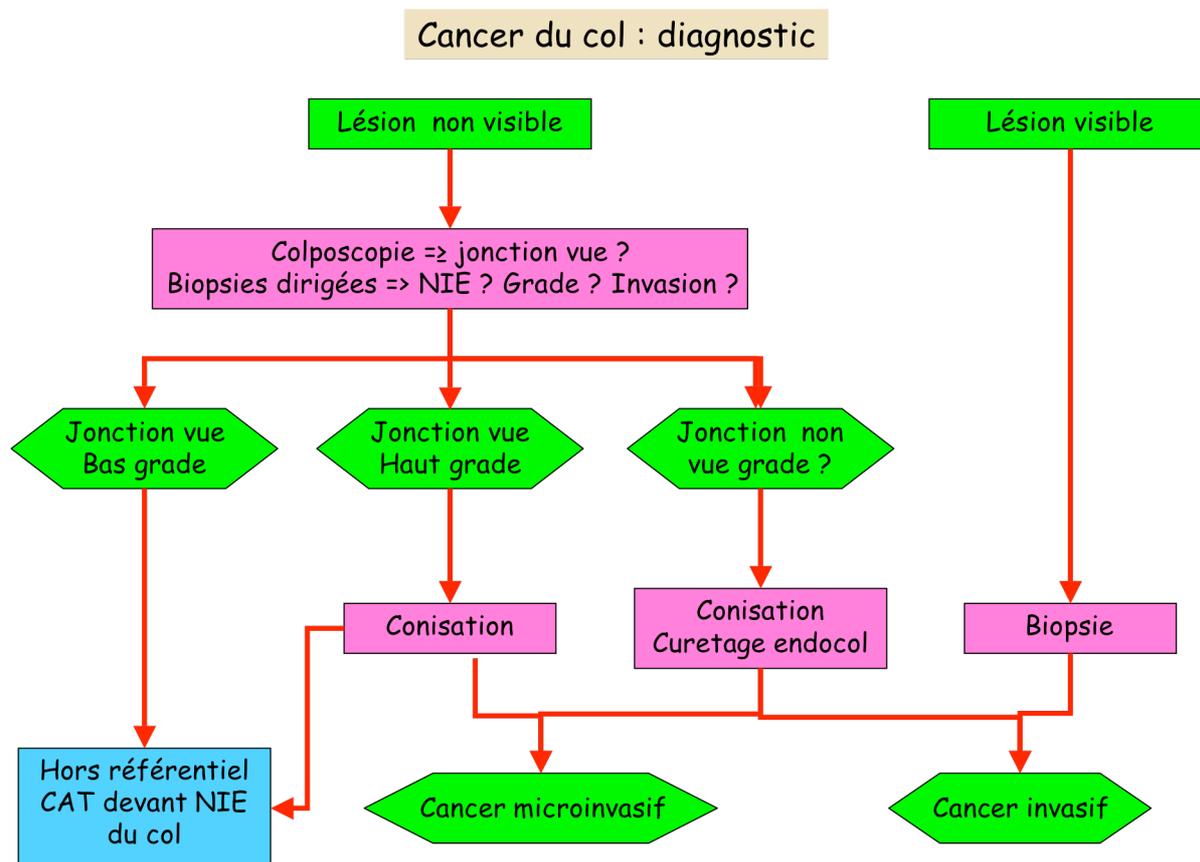
- Une preuve histologique de malignité est, toujours, indispensable avant toute prise en charge thérapeutique.
- Les résultats d'un frottis cytologique ne sont jamais suffisants pour débiter une séquence thérapeutique. Ils sont tout aussi insuffisants pour affirmer à la patiente qu'elle est porteuse d'un cancer du col utérin.
- À l'opposé, devant un col macroscopiquement anormal, un résultat de frottis normal ne suffit pas à exclure le diagnostic de cancer du col.

Standard : Prise en charge

- Lorsque le diagnostic de cancer du col utérin est porté sur les résultats histologiques, la patiente doit être adressée à une équipe spécialisée multidisciplinaire, exerçant dans un établissement autorisé pour la chirurgie des cancers gynécologiques, la radiothérapie ou la chimiothérapie selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique, incluant les critères d'agrément définis par l'INCa.

Standard : Classification clinique

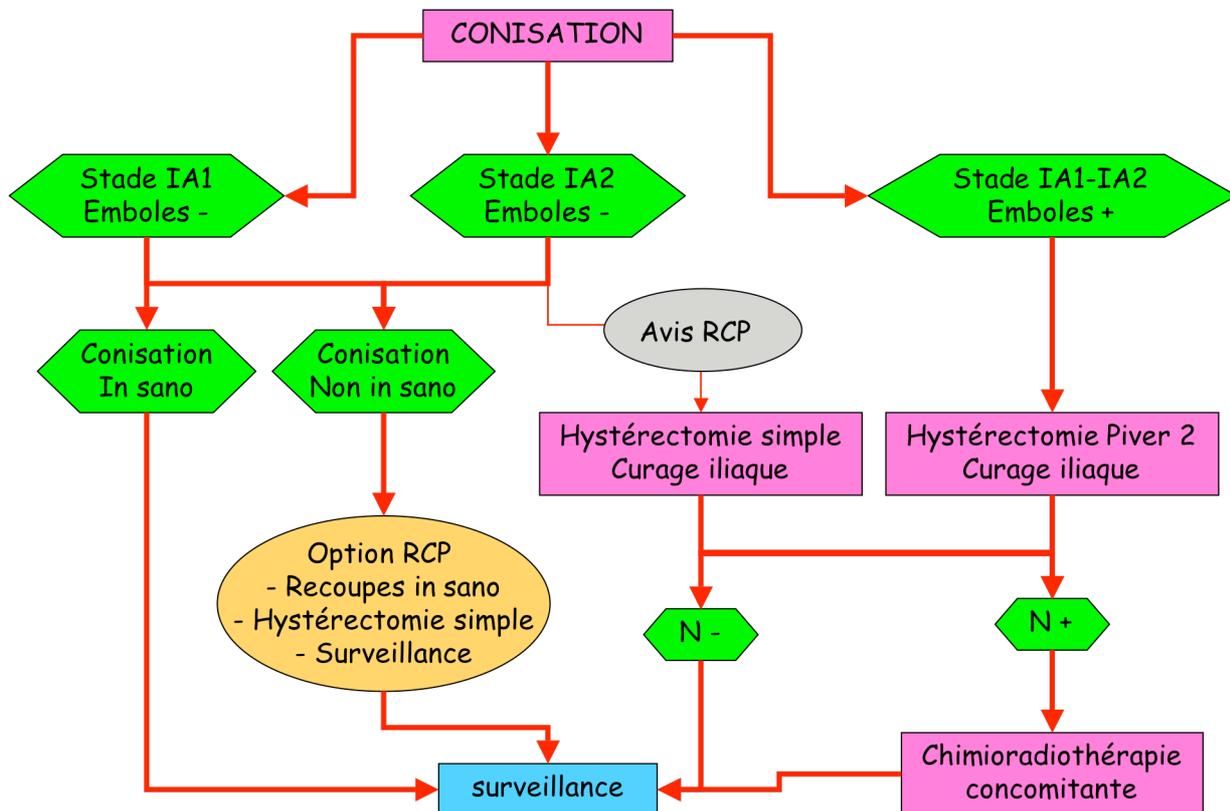
La classification retenue dans ce référentiel est la classification clinique FIGO 2009. Elle ne tient pas compte des données des examens d'imagerie préopératoires, des constatations chirurgicales, des résultats anatomo cyto-pathologiques.



Stades IA, Standard : diagnostic

- En cas de suspicion coloscopique, cytologique ou histologique de micro invasion, une conisation première doit être réalisée.
- La patiente doit être avertie du caractère diagnostique de ce geste et des suites éventuelles.

Carcinome microinvasif Stade IA



Cancers du col opérés avec atteinte ganglionnaire histologique

Standard :

- S'il y a un ou plusieurs ganglions envahis, un complément par radiothérapie pelvienne avec radiosensibilisation par chimiothérapie postopératoire est indiqué [Annexe 4, radiothérapie] : Chimio radiothérapie adjuvante avec CDDP hebdomadaire.

Option :

- En cas d'atteinte ganglionnaire lombo aortique, discuter une irradiation complémentaire des chaînes paraaortiques.

Cancers invasifs localisés de petite taille - Stades IB1, IIA1 - Bilan d'extension

Standard

- Examen clinique
- IRM pelvienne avec coupes lombo-aortiques

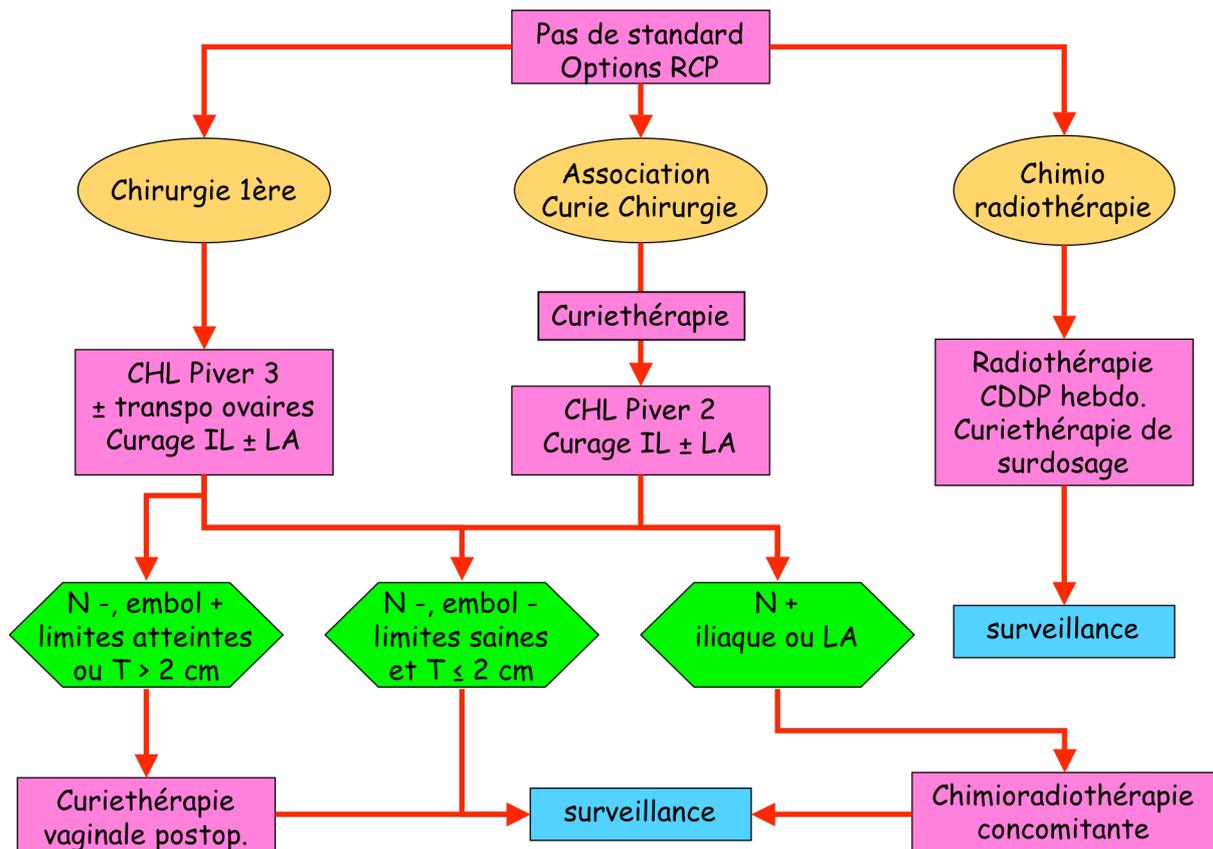
Options

- Examen sous anesthésie générale avec cystoscopie pour les lésions > 2 cm.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Standard : Stades IB1, IIA1 opérés avec risque évolutif local

- S'il n'y a pas de ganglion envahi mais que sont notés des risques d'évolution locale : tumeur > 2 cm, limites d'exérèse atteintes, y compris par une composante intra-épithéliale, présence d'emboles lymphatiques, un complément par curiethérapie vaginale post-opératoire est indiqué [Annexe 4, curiethérapie].

Cancer invasif Stade IB1-IIA1 \leq 4 cm



Cancers localement évolués - Stades IB2, IIA2 à IVA - Bilan d'extension

Standard

- Examen sous anesthésie générale avec cystoscopie
- IRM pelvienne avec coupes lombo-aortiques
- TEP-Scanner FDG

Options

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Marqueurs : SCC (épidermoïde), CA 125 (adénocarcinome)

Cancers invasifs localement évolués Stades IB2, IIA2 à IVA

Standard :

- Radiothérapie associée à une chimiothérapie radiosensibilisante avec réévaluation clinique à 45 Gy pour compléter par une curiethérapie de surimpression ou par une poursuite de l'irradiation externe jusqu'à 60 Gy : Chimio radiothérapie avec CDDP hebdomadaire.

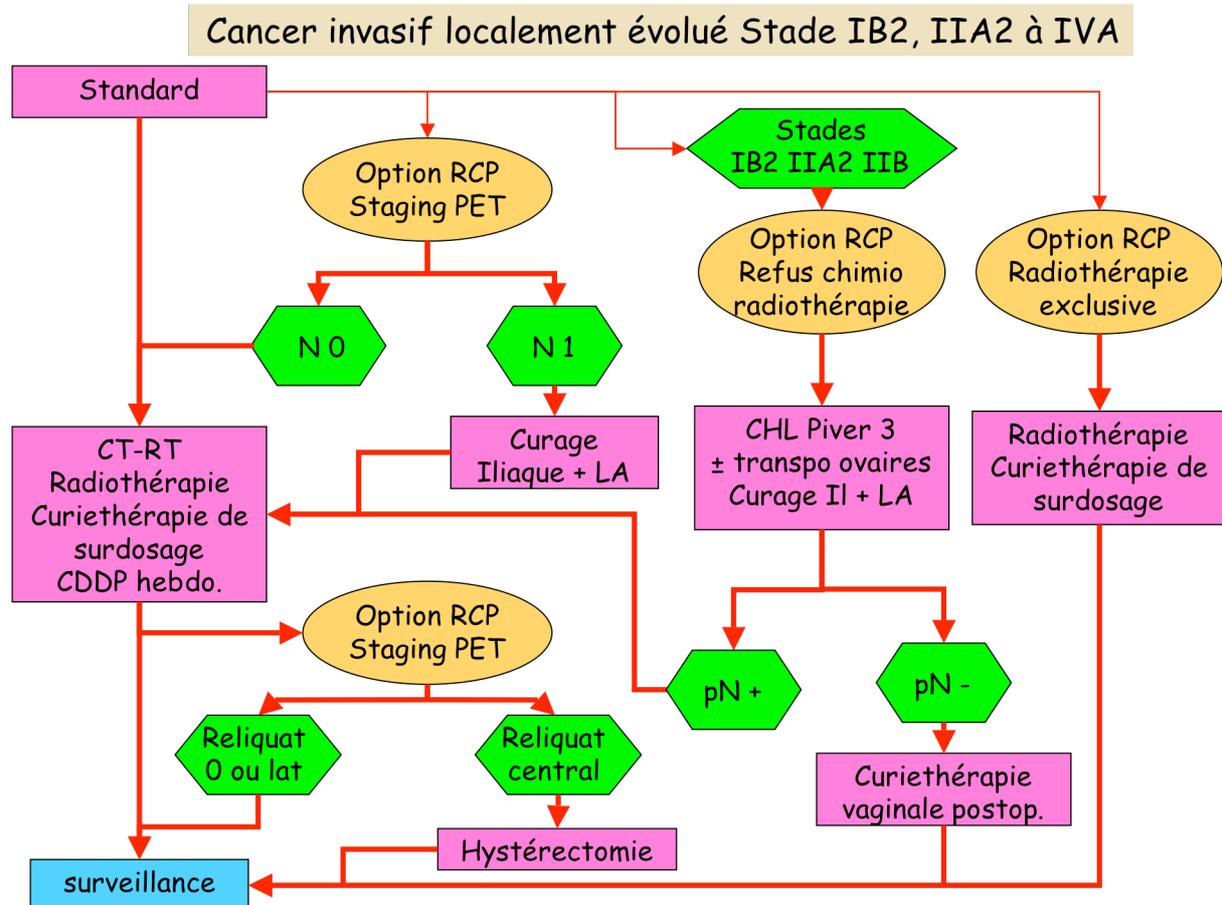
Modalités de la surimpression en cas de chimioradiothérapie

Standard :

- La curiethérapie de surimpression si elle est techniquement possible doit être préférée à une surimpression par radiothérapie externe. [Annexe 4, curiethérapie].

Options :

- Surimpression localisée par radiothérapie conformationnelle guidée par l'imagerie
- Poursuite de la radiothérapie par faisceaux réduits en cas de radiothérapie conventionnelle.



Cancers du col utérin au stade métastatique

Standard :

- Inclusion, si possible, dans un essai thérapeutique
- Compte tenu du mauvais pronostic à court terme de ces lésions, et du jeune âge de ces patientes, mise en place dès la prise en charge d'une aide psychologique et sociale, pour la patiente et son entourage.

Options : Discuter en RCP:

- Une chimiothérapie en association à base de sel de platine : CDDP-Topotecan, CDDP-Gemzar®, CDDP- Navelbine®, CDDP- Taxol®, moins souvent CDDP-5FU.

- Un traitement local par radiothérapie pelvienne à visée palliative afin de limiter la symptomatologie (hémorragies, douleurs) si elle n'a pas déjà été réalisée

CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 4.1 – 24 février 2011

Le protocole de prise en charge des cancers invasifs du col utérin du Réseau de Cancérologie de Basse-Normandie a été établi en se basant sur :

- La fiche de la SFOG 'Carcinome du col utérin', janvier 2010 [3].
- Le guide ALD HAS-INCa "Cancer invasif du col utérin", janvier 2010,
- Le référentiel "Cervical cancer treatment" du NCI, mise à jour juillet 2010 [2].
- Le rapport INCa "Le cancer du col de l'utérus en France, état des lieux 2010", juillet 2010
- La revue de la littérature récente sur le sujet [Annexe 5].

- 1 - DOMAINE

Ce protocole concerne les cancers invasifs développés aux dépens du col utérin, quel qu'en soit le type histologique, à l'exclusion :

- des lésions strictement intra-épithéliales
- des sarcomes du col, y compris les sarcomes botrioïdes et tumeurs mixtes mésodermiques,
- des extensions au col utérin des cancers de l'endomètre,
- des tumeurs secondaires, métastases au col d'un autre primitif.

Ce protocole concerne, également,

- les lésions micro invasives du col utérin,
- les lésions cervico-vaginales pour lesquelles l'origine primitive cervicale ou vaginale ne peut être affirmée de façon certaine.

L'incidence du cancer invasif du col utérin, en Basse-Normandie, peut être estimée à, environ, 100 à 120 nouveaux cas par an.

- 2 - CLASSIFICATIONS

- 2.1 - Classification clinique

La classification clinique utilisée dans ce référentiel est la classification de la FIGO, version 2009. Celle-ci ne prend pas en compte les résultats des examens d'imagerie complémentaires qui peuvent toutefois être utilisés pour guider le traitement.

Standard : Classification clinique

La classification retenue dans ce référentiel est la classification clinique FIGO 2009. Elle ne tient pas compte des données des examens d'imagerie préopératoires, des constatations chirurgicales, des résultats anatomo cyto-pathologiques.

Option :

La classification de la FIGO omet le facteur pronostique essentiel qu'est l'extension ganglionnaire. On pourra, dans la classification définitive de la lésion, ajouter à cette classification en stade, l'état des ganglions, lorsque celui-ci sera connu. Par exemple : Stade Ib1 pN3/15 (ganglions histologiquement envahis / nombre de ganglions prélevés) ou Stade IIIb N1 para aortique (ganglions suspects sur l'imagerie).

Classification clinique des cancers du col utérin (FIGO 2009)

Stade I : Carcinome limité au col (les extensions au corps utérin sont ignorées)

- **Stade IA :** Carcinome invasif préclinique, diagnostic microscopique
 - **Stade IA1 :** Invasion profonde ≤ 3 mm et latérale < 7 mm
 - **Stade IA2 :** Invasion profonde > 3 et < 5 mm et latérale < 7 mm
- **Stade IB :** Carcinome limité au col et profondeur > 5 mm ou extension latérale > 7 mm
 - **Stade IB1 :** Lésion cliniquement visible ou > 5 mm et < 4 cm + grande dimension
 - **Stade IB2 :** Lésion clinique > 4 cm de plus grande dimension

Stade II : Lésion étendue au-delà du col sans atteindre la paroi pelvienne, le tiers inférieur du vagin, ou les organes voisins

- **Stade IIA :** atteinte vaginale limitée aux tiers supérieur ou moyen sans atteinte paramétriale
 - **Stade IIA1 :** Lésion de < 4 cm de plus grande dimension
 - **Stade IIA2 :** Lésion de > 4 cm de plus grande dimension
- **Stade IIB :** Atteinte paramétriale sans atteindre la paroi avec ou sans extension vaginale

Stade III : Lésion étendue au tiers inférieur du vagin, ou à la paroi pelvienne (au toucher rectal, il n'y a pas d'espace libre entre la tumeur et la paroi pelvienne), ou avec hydronéphrose ou rein muet (sauf si ce fait était connu et dû à une autre cause).

- **Stade IIIA :** Atteinte du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi
- **Stade IIIB :** Atteinte de la paroi pelvienne fixée ou non, ou hydronéphrose, ou rein muet.

Stade IV : Extension à d'autres organes ou extension au-delà du petit bassin

- **Stade IVA :** Invasion de la muqueuse de la vessie ou du rectum
- **Stade IVB :** Métastase à distance

- 2.2 - Classification histologique

- Standard :

La classification histopathologique retenue est celle de l'OMS 2003 [Annexe 2].

- 2.3 - Classification chirurgicale

- Standard :

Dans un souci d'homogénéisation, doit figurer, dans les comptes-rendus opératoires, le type d'hystérectomie réalisée selon la classification de Piver [Annexe 3].

- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC

Le col utérin est accessible à l'examen clinique. Le cancer du col utérin peut, toutefois, être révélé un stade infraclinique (frottis systématiques) ou être à développement endocervical pur et échapper ainsi à l'examen direct.

Standard : Diagnostic

- Une preuve histologique de malignité est, toujours, indispensable avant toute prise en charge thérapeutique.
- Les résultats d'un frottis cytologique ne sont jamais suffisants pour débiter une séquence thérapeutique. Ils sont tout aussi insuffisants pour affirmer à la patiente qu'elle est porteuse d'un cancer du col utérin.
- À l'opposé, devant un col macroscopiquement anormal, un résultat de frottis normal ne suffit pas à exclure le diagnostic de cancer du col.

- 3.1 – Stratégie diagnostique

- Dans l'évaluation diagnostique d'un frottis anormal, la colposcopie est indispensable pour permettre une biopsie dirigée.
- En cas de lésion cliniquement accessible, la colposcopie n'est pas indispensable ; la biopsie doit porter, dans ce cas, sur l'épicentre de la lésion mais aussi sur la partie périphérique, pour éviter les difficultés liées à la nécrose tumorale.

- 3.2 - Conduite à tenir en cas de lésion non visible macroscopiquement

Ce protocole ne concerne pas les lésions intra-épithéliales strictes du col. La prise en charge de ces lésions doit se référer aux recommandations publiées par ailleurs [4-7]. Toutefois, un certain nombre de lésions invasives ou, surtout, micro invasives relèvent de la même démarche diagnostique.

- Standard :

- Dans l'évaluation d'un frottis anormal, la colposcopie doit être interprétée avec prudence et doit être couplée avec une biopsie dirigée.
- Lorsque cette biopsie montre une lésion de haut grade, les gestes de destruction sans contrôle histologique (laser, cryothérapie, électrodestruction) doivent être évités afin de ne pas méconnaître une lésion microinvasive ou invasive occulte.
- Au moindre doute, en particulier lorsque la performance de la colposcopie n'est pas optimale (jonction non entièrement vue), une conisation diagnostique doit être réalisée, associée, éventuellement, à un curetage endo cervical.

- Option :

- Les modalités techniques de la conisation sont aux choix du clinicien, après discussion avec le pathologiste sur les difficultés à apprécier les limites d'exérèse : anse diathermique, bistouri froid, laser.

- 3.3 - Compte-rendu anatomo-pathologique

Le compte-rendu anatomo-pathologique doit permettre d'apprécier les facteurs pronostiques propres à la tumeur. Le diagnostic de cancer micro infiltrant repose, toujours, sur l'examen d'une pièce opératoire (conisation ou hystérectomie) incluant l'ensemble de la lésion.

COMPTE-RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE, données minimales

Standard :

Cancer micro-invasif ou infiltrant infra clinique

- Examen d'une pièce d'exérèse (conisation, hystérectomie),
- Inclusion de la totalité de la lésion,
- Diagnostic positif de cancer infiltrant de stade limité,
- Profondeur maximale de l'infiltration (mm)
- Extension latérale des lésions (mm),
- Absence ou présence d'embolies lymphatiques
- Qualité des limites d'exérèse chirurgicale sur la composante invasive et la composante intra-épithéliale.

Cancer invasif

- Diagnostic positif de cancer infiltrant,
- Précision du type dans la classification de l'OMS 2003,
- Précision des caractères morphologiques associés (index mitotique, nécrose tumorale, degré de différenciation, embolies vasculaires, lésions intra-épithéliales associées).

Standard : Prise en charge

- Lorsque le diagnostic de cancer du col utérin est porté sur les résultats histologiques, la patiente doit être adressée à une équipe spécialisée multidisciplinaire, exerçant dans un établissement autorisé pour la chirurgie des cancers gynécologiques, la radiothérapie ou la chimiothérapie selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R. 6123-87 du Code de la santé publique, incluant les critères d'agrément définis par l'INCa.

- 4 – LÉSIONS MICRO INFILTRANTES - Stades IA -**- 4.1 – Stades IA, Diagnostic****Standard : Stades IA, diagnostic**

- En cas de suspicion colposcopique, cytologique ou histologique de micro invasion, une conisation première doit être réalisée.
- La patiente doit être avertie du caractère diagnostique de ce geste et des suites éventuelles.

- 4.2 – Stades IA1-IA2 sans embole lymphovasculaire

- Le risque d'extension ganglionnaire des stades IA2 peut être estimé à 0,5 % [10].
- En cas de doute, une relecture des lames histologiques de la totalité de la pièce de conisation doit être réalisée pour l'étude des limites d'exérèse et la recherche d'emboles.
- Si la conisation n'est pas en zone saine sur la composante microinvasive, la lésion doit être reclassée Stade IB1 et le traitement réalisé en conséquence.
- Si la conisation n'est pas en zone saine sur la composante intra-épithéliale et que la pièce définitive ne montre pas d'embole lymphatique, peuvent se discuter, en RCP et en fonction des souhaits et des choix et de la compliance de la patiente :
 - la réalisation d'une recoupe de la conisation si cela est techniquement possible,
 - la réalisation d'une hystérectomie simple ou d'une trachélectomie (§ 5.2).
 - la mise en route d'une surveillance colposcopique et cytologique ne peut se discuter que sur les choix éclairés de la patiente.
- En cas de lésion glandulaire, adénocarcinome in situ et micro invasif, les options conservatrices, conisation seule ou surveillance doivent être discutée en RCP avec le pathologiste en raison du caractère souvent multifocal de ces lésions glandulaires.

Standard : Stades IA1-IA2, sans embole lymphovasculaire

- Conisation en zone saine et absence d'emboles lymphovasculaires : surveillance [§ 8.3]
- En cas de doute, une relecture des lames histologiques de la totalité de la pièce de conisation doit être réalisée pour l'étude des limites d'exérèse et la recherche d'emboles.

Option :

- Stade IA2 sans embole : Hystérectomie simple et curage ganglionnaire iliaque interne et interiliaque.

Option : hystérectomie totale simple complémentaire

- Limites d'exérèse non saines sur la composante intra-épithéliale : discuter en RCP et avec la patiente entre nouvelle conisation et hystérectomie totale simple complémentaire.
- Si la patiente veut éviter la surveillance et le risque éventuel de récurrence, discuter une hystérectomie totale simple complémentaire.
- Si la cicatrice de conisation ou la compliance de la patiente ne permettent pas une surveillance dans de bonnes conditions, discuter en RCP et avec la patiente une hystérectomie totale simple complémentaire.

- Si la pièce de conisation montre la présence d'embolies lymphovasculaires, la lésion sera traitée selon le § 4.3.

- 4.3 – Stades IA1 - IA2 avec embolies lymphovasculaires

Le risque d'extension ganglionnaire peut être estimé à, environ, 7 %.

Stades IA1-IA2 avec embolies lymphovasculaires,

Standard :

- Hystérectomie élargie à la partie proximale des paramètres (Piver 2).
- Curage ganglionnaire, au minimum iliaque interne et interiliaque.
- Si ce curage ganglionnaire montre la présence de métastase, un complément de traitement par radiochimiothérapie pelvienne sera réalisé : Chimio radiothérapie adjuvante avec CDDP hebdomadaire.

Option : voie d'abord

- Les gestes chirurgicaux peuvent être réalisés, aux choix de l'opérateur et de la patiente par laparotomie ou par voie vaginale avec préparation et curage par coelioscopie.

- 5 – CANCERS INVASIFS LOCALISÉS DE PETITE TAILLE - Stades IB1, IIA1

- 5.1 – Bilan préthérapeutique :

Standard

- Bilan d'extension :
 - Examen clinique
 - IRM pelvienne avec coupes lombo-aortiques
- Bilan d'opérabilité : consultation anesthésie, RP, Biologie, ECG

Options

- Examen sous anesthésie générale avec cystoscopie pour les lésions > 2 cm.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

- 5.2 – Traitement des cancers invasifs limités au col et de taille < 4 cm Stades IB1, IIA1

Standard :

Il n'y a pas de traitement standard [23]. En l'absence d'argument scientifique ou de consensus permettant de privilégier telle ou telle option thérapeutique, les diverses possibilités thérapeutiques doivent être exposées à la patiente, avec le maximum d'objectivité, y compris sur les complications potentielles, immédiates ou retardées de chaque traitement.

- 5.2.1 – Option 1 : Chirurgie première

Cette option peut être privilégiée chez la femme jeune. Une conservation et transposition ovarienne, avant radiothérapie ou curiethérapie éventuelle, pourra être proposée en cas de cancer épidermoïde ; elle est déconseillée dans les adénocarcinomes primitifs du col.

- Hystérectomie élargie de type Piver 3-4 [Annexe 3] avec curage ganglionnaire iliaque bilatéral et, paraaortique si la lésion est > 2 cm. Conservation et transposition ovarienne éventuelle. Devant une situation qui laisse présumer la nécessité d'une radiothérapie post opératoire (ganglion macroscopiquement suspect), une épiploplastie interne pourra être réalisée pour isoler les anses intestinales du petit bassin et limiter le risque de complication radique.

- Si la tumeur est, histologiquement de petite taille (< 2 cm), que les limites d'exérèse sont saines, qu'il n'y a pas de ganglion envahi, ni d'embolie lymphatique sur la pièce, ce traitement chirurgical peut être suffisant et une surveillance mise en route (§8).

Standard : Stades IB1-IIA1 opérés avec risque évolutif local

- S'il n'y a pas de ganglion envahi mais que sont notés des risques d'évolution locale : tumeur > 2 cm, limites d'exérèse atteintes, y compris par une composante intra-épithéliale, présence d'embolies lymphatiques, un complément par curiethérapie vaginale post-opératoire est indiqué [Annexe 4, curiethérapie].

Stades IA-IB1-IIA1 avec atteinte ganglionnaire histologique**Standard :**

- S'il y a un ou plusieurs ganglions envahis, un complément par radiothérapie pelvienne avec radiosensibilisation par chimiothérapie postopératoire sera réalisé [Annexe 4, radiothérapie] : Chimio radiothérapie adjuvante avec CDDP hebdomadaire.

Option :

En cas d'atteinte ganglionnaire lombo aortique, discuter une irradiation complémentaire des chaînes paraaortiques.

Option : traitement conservateur des stades IA2 et IB1 < 2cm

- Chez des femmes jeunes souhaitant conserver des possibilités de grossesse, un traitement conservateur par trachélectomie élargie peut être discuté dans des conditions particulières :

- âge compatible avec une grossesse et désir de grossesse
 - conisation première avec révision des lames histologiques de la pièce de conisation pour préciser la profondeur d'extension et l'absence d'embolies lymphatiques
 - carcinome épidermoïde à l'exclusion des adénocarcinomes
 - lésion de taille inférieure à 2 cm
 - absence d'embolie lymphovasculaire
 - absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne sur le curage premier par coelioscopie
 - marge endocervicale \geq 8mm sur la pièce définitive
 - patiente informée des risques de récurrence et des difficultés obstétricales possibles.
- Ces indications exceptionnelles doivent être discutées en RCP de recours et faire réserver ces interventions à des équipes spécialisées référentes nationales.

- 5.2.2 – Option 2 : Traitement radio chirurgical

- Curiethérapie cervico-vaginale si taille lésionnelle est limitée pour une chirurgie première [Annexe 4, curiethérapie].

- Intervention 6 à 8 semaines plus tard : hystérectomie élargie de type Piver 2-3 [Annexe 3] avec curage iliaque bilatéral, et, en option, curage paraaortique.

- Si les limites d'exérèse sont saines, qu'il n'y a pas de ganglion envahi, ce traitement radio chirurgical peut être suffisant et une surveillance mise en route (§8).

Stades IB1-IIA1 opérés après curiethérapie avec atteinte ganglionnaire histologique**Standard :**

- S'il y a un ou plusieurs ganglions envahis, un complément par radiothérapie pelvienne avec radiosensibilisation par chimiothérapie postopératoire sera réalisé [Annexe 4, radiothérapie] : Chimio radiothérapie adjuvante avec CDDP hebdomadaire.

Option :

En cas d'atteinte ganglionnaire lombo aortique, discuter une irradiation complémentaire des chaînes paraaortiques.

- 5.2.3 – Option 3 : Radio- curiethérapie exclusive

- Cette option sera privilégiée s'il existe un risque d'ordre général, chirurgical ou anesthésique.
- Elle sera réalisée selon un protocole de radiothérapie associée à une chimiothérapie radio sensibilisante : Chimio radiothérapie adjuvante avec CDDP hebdomadaire, suivie d'un surdosage central par curiethérapie, elle-même associée à une chimiothérapie [Annexe 4, radiothérapie].
- En cas de contre-indication d'ordre général (age, insuffisance rénale) d'y associer une chimiothérapie, une radiothérapie pelvienne exclusive, complétée par une curiethérapie de surdosage sera réalisée sans chimiothérapie [Annexe 4, curiethérapie, radiothérapie].

- 6 - CANCERS INVASIFS LOCALEMENT ÉVOLUÉS - Stades IB2, IIA2 à IVA -

- 6.1 – Bilan pré thérapeutique :

Standard

- Bilan d'extension :
 - Examen sous anesthésie générale avec cystoscopie
 - IRM pelvienne avec coupes lombo-aortiques
 - TEP-Scanner FDG
- Discussion RCP et consultation d'oncologie en vue d'une chimio radiothérapie,

Options

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Marqueurs : SCC (épidermoïde), CA 125 (adénocarcinome)

- 6.2 – Traitement des cancers invasifs localement évolués Stades IB2, IIA2 à IVA

Standard :

- Radiothérapie associée à une chimiothérapie radiosensibilisante avec réévaluation clinique vers 40 Gy pour compléter par une curiethérapie de surimpression si elle est techniquement possible, sinon par une poursuite de l'irradiation externe pour 18-20 Gy supplémentaires dans un volume localisé [Annexe 4, curiethérapie, radiothérapie].

Modalités de la surimpression en cas de chimioradiothérapie

Standard :

- La curiethérapie de surimpression si elle est techniquement possible doit être préférée à une surimpression par radiothérapie externe. [Annexe 4, curiethérapie].

Options techniques :

- Surimpression localisée par radiothérapie conformationnelle guidée par l'imagerie.
- Poursuite de la radiothérapie par faisceaux réduits en cas de radiothérapie conventionnelle.

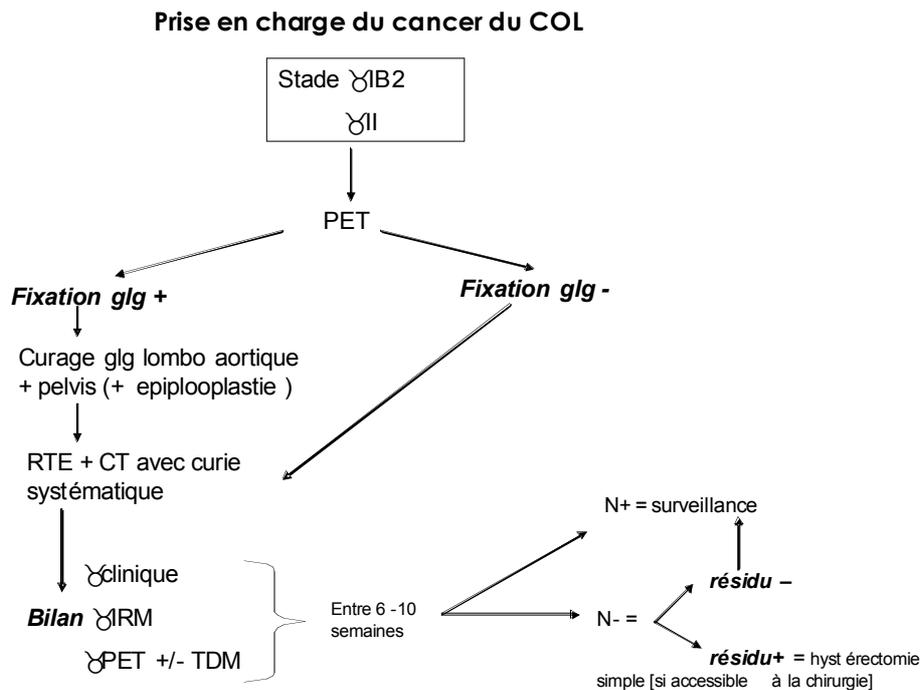
- 6.2.1 – Option 1 : Stades IB2-IIIB, staging ganglionnaire par PET Scan et chirurgie

- Si le PET-Scan ne montre pas de fixation ganglionnaire pelvienne ou paraaortique, le premier temps est une association chimio-radiothérapie.
- Si le PET-Scan montre une fixation ganglionnaire pelvienne et/ou paraaortique, le premier temps est une évaluation chirurgicale par curage pelvien et paraaortique, éventuellement complété par une épiploplastie interne. Ces gestes sont réalisés au mieux par coelioscopie. Ce staging chirurgical est suivi d'une association chimio-radiothérapie.

- 6 à 12 semaines après la fin de la chimio-radiothérapie, une nouvelle évaluation complète est réalisée par examen clinique, IRM pelvienne, PET-Scan.

- Si le curage initial était négatif et que le bilan de réévaluation montre une persistance tumorale, discussion en RCP d'une hystérectomie simple de clôture si elle est techniquement réalisable.

- Si le curage initial était positif ou que le bilan de réévaluation ne montre pas de reliquat tumoral, mise en route de la surveillance.



- 6.2.2 – Option 2 : Stades IB2-IIA2-IIB, refus de la chimioradiothérapie

En cas de refus par la patiente ou d'une contre-indication médicale à un traitement par chimio radiothérapie, peut se discuter en RCP de recours une chirurgie première :

- Hystérectomie élargie de type Piver 3-4 [Annexe 3] avec curage ganglionnaire iliaque bilatéral et lombo aortique. Transposition ovarienne éventuelle. Épiploplastie interne pour isoler les anses intestinales des surfaces cruentées du petit bassin et limiter le risque de complication radique.

Stades IB2-IIA2-IIB opérés

Standard :

- S'il n'y a pas de ganglion envahi, un complément par curiethérapie vaginale post-opératoire est indiqué en raison des risques d'évolution locale [Annexe 4, curiethérapie].

- S'il y a un ou plusieurs ganglions envahis, un complément par radiothérapie pelvienne avec radiosensibilisation par chimiothérapie postopératoire sera réalisé [Annexe 4, radiothérapie] : Chimio radiothérapie adjuvante avec CDDP hebdomadaire.

Option :

En cas d'atteinte ganglionnaire lombo aortique, discuter une irradiation complémentaire des chaînes paraaortiques.

- 6.2.3 – Option 3 : Stades IB2-IIA2 à IVA, radiothérapie exclusive

En cas de refus par la patiente d'une chimiothérapie ou d'une contre-indication médicale à un traitement par chimio radiothérapie, peut se discuter en RCP de recours une radiothérapie exclusive : Radiothérapie exclusive avec réévaluation clinique vers 40 Gy pour compléter par une curiethérapie de surimpression ou par une poursuite de l'irradiation externe jusqu'à 60 Gy [Annexe 4, curiethérapie, radiothérapie].

Standard : Évaluation oncogériatrique

- Si la contre-indication médicale au traitement par chimioradiothérapie est uniquement liée à l'âge de la patiente, une évaluation onco-gériatrique doit être réalisée avant la discussion du traitement en RCP.

- 6.2.4 – Option 4 : Stades IVA sans extension latérale

- Dans certains cas, exceptionnels, de Stades IVA, avec extension tumorale strictement antéro-postérieure, sans atteinte paramétriale, ni adénopathie sur les examens d'imagerie, pourra se discuter une exentération pelvienne partielle ou totale, surtout s'il existe un risque de fistulisation vésico- ou recto-vaginale liée à l'évolution de la tumeur sous radiothérapie.

- 7 - CANCERS INVASIFS DISSEMINES- Stades IVB -

Cancers du col utérin au stade métastatique

Standard :

- Inclusion, si possible, dans un essai thérapeutique
- Compte tenu du mauvais pronostic à court terme de ces lésions, et du jeune âge de ces patientes, mise en place dès la prise en charge d'une aide psychologique et sociale, pour la patiente et son entourage.

Options : Discuter en RCP:

- Une chimiothérapie en association à base de sel de platine : CDDP-Topotecan, CDDP-Gemzar®, CDDP- Navelbine®, CDDP- Taxol®, moins souvent CDDP-5FU.

- Un traitement local par radiothérapie pelvienne à visée palliative afin de limiter la symptomatologie (hémorragies, douleurs) si elle n'a pas déjà été réalisée

- 8 – CANCERS DU COL UTERIN : SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

- 8.1 - Buts de la surveillance :

- assurer le soutien psychologique des malades traitées,
- évaluer les complications du traitement
- prendre en charge l'effet et les complications de la maladie et des traitements afin d'améliorer la qualité de vie,
- dépister les rechutes de la maladie.

- 8.2 - Rythme de la surveillance :

- Un examen 3 mois après la fin du traitement,
- Un examen tous les 6 mois pendant les 2 premières années,
- Un examen annuel ensuite.

- 8.3 - Moyens de la surveillance :

- Interrogatoire à la recherche de symptômes traduisant des effets néfastes des traitements ou des signes faisant craindre une rechute Examen clinique général et gynécologique,

- Après chirurgie exclusive
 - carcinome Stade IA traité par conisation seule : frottis cytologique du col et colposcopie à 3 mois et tous les 6 mois, les 2 premières années, frottis cytologique annuel, ensuite.
 - hystérectomie : frottis cytologique de la cicatrice vaginale lors de chaque consultation.
- Devant des signes d'appels spécifiques : examens paracliniques adaptés à la recherche d'une éventuelle rechute.
- L'utilisation des marqueurs biologiques doit être évitée lors de la surveillance.

- 8.4 - Médecin prenant en charge la surveillance :

- L'examen initial, 3 mois après la fin du traitement, sera réalisé par le praticien ayant la responsabilité du traitement.
- Les examens suivants seront assurés selon le choix de la patiente.
- Une prise en charge « de proximité » doit, toutefois, être privilégiée et rapidement proposée, par une surveillance alternée, par exemple.

Standard

- Dans tous les cas, une communication régulière réciproque des informations doit être instituée entre le praticien ayant pris en charge le traitement et le ou les praticiens (s) assurant la surveillance.

- 9 - CANCERS DU COL UTERIN : PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES

- 9.1 - Récidives pelviennes centrales

- **Standard** : pas de standard.

- Options : Discuter en UCP l'indication

- d'une chirurgie de « rattrapage » : exentération pelvienne partielle ou totale, en l'absence d'extension à distance, en particulier ganglionnaire, guidée par le PET-Scan.
- d'une radiothérapie ou d'une curiethérapie si cela est encore possible en fonction du traitement initial

- 9.2 - Récidives pelviennes latérales

- **Standard** : pas de standard.

- **Options** : Discuter en UCP, l'indication d'une radiothérapie ou d'une curiethérapie si cela est encore possible en fonction du traitement initial

- 9.3 - Récidives métastatiques

- **Standard** : Inclusion, si possible, dans un essai thérapeutique.

- **Options** : Discuter en UCP, l'intérêt d'un traitement général par chimiothérapie [Annexe 4, A.4.4]

- 10 - CANCERS DU COL UTERIN : SITUATIONS PARTICULIERES

- **10.1 – Cancres sur col restant** : Les données disponibles concernant la prise en charge des cancers du col restant se basent sur des séries rétrospectives. Les principes de traitement de ces formes sont identiques à ceux retenus pour les cancers du col sur utérus intact (niveau de preuve C).

- 10.2 – Cancers du col et grossesse : La définition de l'attitude thérapeutique des cancers du col en cours de grossesse repose essentiellement sur des petites séries de patientes (niveau de preuve D). La décision thérapeutique (traitement immédiat ou différé) doit tenir compte du stade de la tumeur et de la maturité fœtale sans compromettre les chances de guérison de la mère. La mère doit participer à la décision thérapeutique après avoir été informée par une équipe pluridisciplinaire. Les stades IA peuvent être surveillés jusqu'à l'achèvement de la grossesse. Pour les cancers invasifs, il y a unanimité pour donner la priorité au traitement du cancer au cours du premier trimestre de grossesse. A partir du deuxième trimestre, l'attitude thérapeutique varie selon les auteurs. Le potentiel de progression d'une tumeur étant difficile à estimer, la poursuite de la grossesse impose une surveillance au cours de laquelle l'attitude retenue sera remise en cause si une progression tumorale est démontrée. Vis-à-vis du traitement du cancer lui-même, les résultats n'apparaissent pas modifiés par l'état de grossesse. Du fait de l'âge des patientes, la préférence est le plus souvent donnée à la chirurgie sans que l'on dispose pour cela d'éléments de choix formellement établis. Un référentiel national sur la prise en charge du cancer du col utérin pendant la grossesse est en cours de rédaction (SFOG, CNGOF, INCa).

- 11 - RECHERCHE CLINIQUE

L'inclusion dans un essai thérapeutique devra toujours être recherchée avant tout traitement. Une liste des essais en cours lors de la mise à jour du référentiel figure en [ANNEXE 6](#).

-12 - INFORMATION DES PATIENTES

Des fiches d'information sur le cancer du col, destinées aux patientes sont disponibles sur le Site d'Information Patient du Centre François Baclesse :
<http://oncologie-baclesse.docvadis.fr/>

ANNEXE 1 : Classification clinique

Classification clinique des cancers du col utérin (FIGO 2009)

Le stade doit être basé sur un examen clinique soigneux et doit être déterminé avant tout geste thérapeutique. Il ne doit en aucun cas être modifié sur les bases de constatations ultérieures. Le comité d'Oncologie Gynécologique de la FIGO recommande :

- que l'examen soit réalisé par un examinateur expérimenté et sous anesthésie,
- en cas de doute sur la stadification, que le stade le moins avancé soit retenu,
- que les constatations d'imagerie et de laparoscopie ne soient pas prises en compte, en raison de la variabilité d'interprétation de leurs résultats,
- qu'une suspicion d'envahissement vésical ou rectal soit confirmée par des biopsies ; la présence d'un œdème bulleux n'est pas suffisante pour classer la lésion Stade IV.

Lorsque le cancer invasif est découvert, fortuitement, sur une pièce d'hystérectomie, ces cas ne doivent pas être stadés cliniquement et doivent être rapportés séparément.

Stade 0 : Carcinome in situ

Stade I : Carcinome limité au col (les extensions au corps utérin sont ignorées)

- **Stade IA :** Carcinome invasif préclinique, diagnostic microscopique
 - **Stade IA1 :** Invasion profonde ≤ 3 mm et latérale < 7 mm
 - **Stade IA2 :** Invasion profonde > 3 et < 5 mm et latérale < 7 mm
- **Stade IB :** Carcinome limité au col et profondeur > 5 mm ou extension latérale > 7 mm
 - **Stade IB1 :** Lésion cliniquement visible ou > 5 mm et < 4 cm + grande dimension
 - **Stade IB2 :** Lésion clinique > 4 cm de plus grande dimension

Stade II : Lésion étendue au-delà du col sans atteindre la paroi pelvienne, le tiers inférieur du vagin, ou les organes voisins

- **Stade IIA :** atteinte vaginale limitée aux tiers supérieur ou moyen sans atteinte paramétriale
 - **Stade IIA1 :** Lésion de < 4 cm de plus grande dimension
 - **Stade IIA2 :** Lésion de > 4 cm de plus grande dimension
- **Stade IIB :** Atteinte paramétriale sans atteindre la paroi avec ou sans extension vaginale

Stade III : Lésion étendue au tiers inférieur du vagin, ou à la paroi pelvienne (au toucher rectal, il n'y a pas d'espace libre entre la tumeur et la paroi pelvienne), ou avec hydronéphrose ou rein muet (sauf si ce fait était connu et dû à une autre cause).

- **Stade IIIA :** Atteinte du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi
- **Stade IIIB :** Atteinte de la paroi pelvienne fixée ou non, ou hydronéphrose, ou rein muet.

Stade IV : Extension à d'autres organes ou extension au-delà du petit bassin

- **Stade IVA :** Invasion de la muqueuse de la vessie ou du rectum
- **Stade IVB :** Métastase à distance

Stade X : Cancer découvert sur une pièce d'hystérectomie.

ANNEXE 2 : Classification histopathologique

Classification histopathologique des cancers invasifs du col utérin (OMS 2003)

Carcinome épidermoïde :

- sans autre précision
- kératinisant
- non kératinisant
- basaloïde
- verruqueux
- condylomateux
- papillaire
- de type lympho épithélial
- transitionnel

Carcinome épidermoïde microinvasif

Adénocarcinome :

- mucineux
 - de type endocervical
 - de type intestinal
 - à cellules indépendantes
 - à déviation minimale
 - villositaire glandulaire
- endométrioïde
- à cellules claires
- papillaire bien différencié
- séreux
- mésonéphroïde

Adénocarcinome microinvasif

Autres types de carcinomes :

- adénosquameux
- à cellules en verre dépoli
- adénoïde kystique
- adénoïde de type basal

Tumeurs neuro endocrines

- carcinoïde
- carcinoïde atypique
- carcinome à petites cellules
- carcinome neuro endocrine à grandes cellules

Carcinome indifférencié

ANNEXE 3 : Classification des gestes chirurgicaux

Classification de Piver du type d'hystérectomie (Piver, Rutledge, Smith 1974)

PIVER 1

- Hystérectomie extra-fasciale, Wiart
- N'est pas considérée comme une hystérectomie élargie*

PIVER 2

- Hystérectomie radicale modifiée, Wertheim, « Petit Wertheim », TeLind
- Section des paramètres à l'aplomb de l'uretère, pas de dissection extra ou sous urétérale
- Section des utérosacrés à mi-distance de leur insertion
- *Colpectomie limitée au tiers supérieur*

PIVER 3

- Hystérectomie radicale, Meigs, Wertheim-Meigs, Okabayaski
- Section de l'utérine à l'origine
- Dissection urétérale jusqu'au ligament vésical latéral
- Section des utérosacrés au voisinage de leur insertion
- *Colpectomie possible de la moitié supérieure du vagin*

PIVER 4

- Hystérectomie radicale élargie, Magara, Magara-Meigs
- Section de l'utérine à l'origine ou de l'ombilicale ou de l'hypogastrique
- Dissection de l'uretère jusqu'à sa pénétration vésicale y compris les pédicules sous et latéro-urétéraux
- Section des lames sacro-recto-génitales sur la paroi
- *Colpectomie possible des 3/4*

PIVER 5

- Exentération pelvienne partielle
- Piver 4 + résection urétérale ou cystectomie partielle

Exentération Pelvienne

- Antérieure : cystectomie totale + dérivation urinaire
- Postérieure : résection rectale + anastomose colo-anale ou colostomie
- Totale

ANNEXE 4 : MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

Radiothérapie, curiethérapie, chimioradiothérapie, chimiothérapie

- A.4.1 – Radiothérapie :

- A.4.1.1 – Volume cible :

- L'irradiation intéresse la maladie centro-pelvienne et latéro-pelvienne ainsi que les relais ganglionnaires jusqu'aux iliaques primitifs.
- La limite supérieure théorique des faisceaux d'irradiation sera représentée par l'interligne L4-L5 (standard), au mieux repérage de la bifurcation aortique lors du scanner simulateur. Pour les tumeurs de faible volume, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, cette limite peut-être ramenée à L5-S1 (option).
- La limite inférieure est fonction de l'existence ou non d'une atteinte vaginale, avec, dans tous les cas, une marge de sécurité de 4 cm en dessous de l'extension la plus basse (standard).
- En cas d'envahissement du 1/3 inférieur du vagin, une irradiation prophylactique des aires inguinales peut être associée (option).

- Le bénéfice d'une irradiation prophylactique lombo-aortique n'est pas clairement démontré, mais peut se discuter en cas de réponse complète pelvienne. La dose est de 45 Gy, 5 séances de 1.8 Gy/semaine. La limite supérieure : D12-L1, limite inférieure : jonction avec la limite supérieure du faisceau d'irradiation pelvienne ; traitement par 2 faisceaux antéro-postérieurs.

- Par contre, en cas d'adénopathies lombo-aortiques pathologiques découvertes sur le bilan initial, une irradiation à ce niveau s'impose, dans le même volume si une technique par tomothérapie est disponible. Sinon, il est préférable pour des raisons de tolérance de faire l'irradiation lomboaortique dans un 2nd temps après l'irradiation pelvienne et, dans ce cas, l'irradiation lomboaortique se fera sans chimiothérapie concomitante.

- A.4.1.2 – Simulation :

- La réalisation d'une simulation est un standard. La simulation sera réalisée grâce aux données d'une IRM pelvienne afin d'apprécier l'extension locale et par scanner de simulation afin de contourer les organes à risque et de réaliser une dosimétrie 3 D

- L'irradiation sera réalisée par 4 faisceaux orthogonaux par une technique isocentrique (standard).

- A.4.1.3 – Energie et dose :

- L'irradiation sera réalisée, à l'aide de photons d'énergie supérieure ou égale à 10 MV (standard).
- La dose totale sera de 45 Gy (point ICRU-International Commission Radiation Units), à raison de 5 séances de 1.8 Gy/ semaine avec réalisation de tous les faisceaux à chaque séance.
- Un complément par curiethérapie utérovaginale doit être préféré à un complément par RTE. Si celle-ci n'est pas techniquement possible, un complément de RTE par « petite boîte pelvienne » est fait et délivre la dose de 18 Gy à 20 Gy. Dans les centres ayant une tomothérapie, cette surimpression pourra être réalisée sur cet appareil afin d'épargner au mieux les organes à risque.
- Une surimpression pelvienne sera réalisée en présence d'une extension ganglionnaire ou paramétriale distale jusqu'à une dose totale de 55 Gy après la curiethérapie (standard), en fonction des données de la dosimétrie 3D

- A.4.2 – Radiothérapie postopératoire :

- Elle est réalisée en cas de chirurgie première et envahissement ganglionnaire sur les curages pelviens.

- La dose délivrée est 45 Gy en 5 séances de 1.8Gy/semaine, même technique que pour la RTE exclusive, sauf en cas de curiethérapie préopératoire où la technique ne peut être que par 2 faisceaux antéro-postérieurs (cache de la zone qui a reçu la curie).

- A.4.3 – Curiothérapie :

- A.4.3.1 – Curiothérapie utero vaginale de surimpression d'une radiothérapie :

- Elle doit être réalisée chaque fois que possible, si le col est cathétérisable et si la conformation anatomique le permet. L'idéal est de réexaminer les patientes vers 40 Gy afin de juger de la faisabilité de cette curiethérapie.

- La curiethérapie devra débuter dans un délai inférieur ou égal à 14 jours suivant la RTE.

- Il s'agit soit d'une curiethérapie à bas débit de dose ou à débit pulsé.

- Les organes selon contourés selon les recommandations du GEC ESTRO :

- Organes à risque :

- vessie : la totalité de la paroi externe de la vessie, de la 1ère coupe où on voit le ballonnet→dernière coupe où on visualise la vessie.

-contourage du ballonnet

-rectum : la paroi externe du rectum (jonction anorectale→ jonction recto sigmoïdienne) est contournée ou sur l'ensemble des coupes en regard de la sonde utérine et 2 cm sous l'extrémité caudale des sources vaginales. Si atteinte du 1/3 inférieur du vagin, par exemple, il faut contourer le canal anal.

- Organes à traiter :

- GTV : tumeur du col visible le jour de la curiethérapie (clinique ± IRM si faite).

La limite supérieure anatomique du col est représentée par l'artère utérine

- CTV Haut risque (CTV HR) :

GTV + Extension tumorale présumée au moment de la curie (paramètres ?)

- CTV Risque intermédiaire (CTV RI)

CTV HR + Marge de sécurité systématique de 1 cm dans le vagin, vers le corps utérin, latéralement et adaptée au plan de clivage de la vessie et du rectum

en cas d'atteinte paramétriale ou vaginale et en fonction de la régression tumorale si RTE pelvienne délivrée, cette marge pourra varier :

- en cas de réponse complète, le CTV RI ne dépassera pas l'extension initiale

- en cas de réponse partielle, une marge de sécurité de 1 cm au-delà du résidu sera respectée incluant au moins l'extension tumorale initiale

- en l'absence de réponse, une marge de sécurité de 1 cm sera respectée par rapport à l'extension tumorale initiale.

- Dose de surimpression :

- CTV IR : au moins 60 Gy avec la RTE pelvienne

- CTV HR : au moins 80 Gy avec la RTE pelvienne

- Dose point A : au moins 85 Gy avec la RTE pelvienne

⇒ Sous réserve des contraintes de dose aux organes à risque

	DMAX	2CC
RECTUM		65-75 (≤ 75 Gy)
VESSIE		≤ 80 Gy
URETRE	95 Gy	
SIGMOIDE		65-70 Gy

- A.4.3.2 – Curiothérapie post-opératoire :

- Elle est préconisée pour toutes les lésions > 2 cm ou présence d'embols lymphatiques et traitées par chirurgie première.
- Le volume comprend la cicatrice vaginale et le 1/3 supérieur du vagin plus 5 mm en profondeur.
- La dose délivrée est de 40 Gy à 50 Gy en bas débit de dose ou de 4 séances de 6 Gy en haut débit de dose (1 séance par semaine).
- Il n'y a pas actuellement de données montrant la supériorité d'une ou de l'autre technique.
- En complément d'une RTE pelvienne, on peut discuter d'un complément par curiethérapie vaginale de 10-15 Gy en bas débit de dose ou 1 séance de 6 Gy en haut débit de dose. Par contre, en cas de limites d'exérèse vaginale positive, une surimpression par curiethérapie vaginale est nécessaire et préférable en bas débit est nécessaire.

- A.4.3.3 – Curiethérapie préopératoire :

- Il s'agit d'une curiethérapie utéro-vaginale qui délivrera la dose de 60 Gy sur le CTV HR en bas débit de dose ou à débit pulsé. Les dimensions de l'isodose 60 Gy doivent être rapportées ainsi que la dose au point A. La chirurgie a lieu 6 semaines après la réalisation de cette curiethérapie.

- A.4.4 – Chimioradiothérapie concomitante

Le protocole associe du Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire pendant la radiothérapie externe plus une cure au moment de la curiethérapie (si curiethérapie), soit au total 6 cures de Cisplatine

- Option : association Cisplatine-5-FU avec 50 à 75 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines pour le cisplatine et 4 g/m² sur 4 jours pour le 5-FU.
- Les modalités de la radiothérapie sont celles décrites ci-dessus.

- A.4.5 – Chimiothérapie

- En première ligne métastatique : Discuter en RCP la mise en route d'une chimiothérapie en association à base de sel de platine : CDDP-Topotecan, CDDP-Gemzar®, CDDP-Navelbine®, CDDP-Taxol®
- En cas de contre-indication au Cisplatine une chimiothérapie par Carboplatine-Taxol® ou Carboplatine - Topotecan peuvent se discuter
- En deuxième ligne métastatique, pas de standard, à discuter systématiquement en RCP : reprise Cisplatine en fonction du délai rechute, Holoxan, Taxol®.

ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE

- 1 - FNLCC-SFOG Standards, Options et Recommandations. Cancers invasifs du col utérin. Stades non métastatiques. Editions John Libbey Eurotext, 1999 revue 2000
- 2 - PDQ® Treatment Health Professionals. Cervical cancer. <http://cancer.gov/> 07/2010.
- 3 - SFOG. Référentiels. 2010. <http://asfog.free.fr/>
- 4 - ANAES. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal Actualisation 2002. http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_456890/frottiscervico-uterin-2002-recommandationspdf.
- 5 - CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention du cancer du col de l'utérus 2007. <http://www.cngof.asso.fr/>
- 6 - Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obst Gynecol* 2007; 197(4) :346-55.
- 7 - ACOG Practice Bulletin No.99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* 2008;112(6):1419-44.
- 8 - Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2):ii17-8.
- 9 - Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(6):505-9.
- 10 - Rogers LJ, Luesley DM. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough? *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(9):1620-4.
- 11 - Gadducci A, Sartori E, Maggino T, et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):513-6.
- 12 - Belhocine T, Kridelka F, Thille A, et al. Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;46(3):275-84.
- 13 - Tsai CS, Lai CH, Chang TC et al. A prospective randomized trial to study the impact of pre-treatment FDG-PET for cervical cancer with positive pelvic nodes but negative para-aortic node shown on MRI. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;76, 477–484.
- 14 - Tsai CS, Lai CH, Chang TC, et al. A prospective randomized trial to study the impact of pretreatment FDG-PET for cervical cancer patients with MRI-detected positive pelvic but negative para-aortic lymphadenopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):477-84.
- 15 - Yildirim Y, Sehirali S, Avci ME et al. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings. *Gynecol. Oncol.* 2010;108, 154–159.

- 16 - Chao A, Ho KC, Wang CC et al. Positron emission tomography in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecol. Oncol.* 2008;110, 171–178.
- 17 - Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2001;80(1):3-12.
- 18 - Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy--a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG* 2010 ;117(6):746-51.
- 19 - van de Lande J, Torrenge B, Raijmakers PG et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2007;106:604–613.
- 20 - Altgassen C, Hertel H, Brandsädt A et al. Multicenter Validation Study of the Sentinel Lymph Node Concept in Cervical Cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(18):2943-50.
- 21 - Zivanovic O, Khoury-Collado F, Abu-Rustum NR, Gemignani ML. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma, cervical cancer, and endometrial cancer. *Oncologist.* 2009;14(7):695-705
- 22 - Obermair A, Gebiski V, Frumovitz M, et al. A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 ;15(5):584-8.
- 23 - Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535-40
- 24 - Morris Monsieur, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Eng J Med.* 1999; 340 : 1137-43.
- 25 - Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med.* 1999; 340 : 1144-53.
- 26 - Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, 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 : 1154-61.
- 27 - Whitney CW, Sause W, Bundy BN, 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 GOG and SWOG Study. *J Clin Oncol* 1999; 17 : 1339-48.
- 28 - Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers : evidence update bulletin 2004. *Annals of Oncology* 2005;16(7):1100-8.

- 29 - Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD, et al. A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):70-6.
- 30 - Stewart AJ, Viswanathan AN. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 2006;107(5):908-15.
- 31 - Chassagne D. Cancer du col utérin, glossaire ou lexique des complications. *Bull. Cancer.* 1980; 67:120-125.
- 32 - Rubin P., Constine LS., Fajardo LF., et al. Pavy. Late effects consensus conference: RTOG/EORTC. *Radiother.Oncol.* 1995; 35: 5-7.
- 33 - Gerstner N, Wachter S, Knocke TH, Fellner C, Wambersie A, Potter R. The benefit of beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 1999;51(1):71-8)
- 34 - Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. Preliminary analysis of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncology Biol Phys* 2003;56(5):1354-1360.
- 35 - Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):261-6.
- 36 - Ackermann S, Beckmann MW, Thiel F, Bogenrieder T. Topotecan in cervical cancer. *Int J Gynecol Canc* 2007;17(6):1215-23.
- 37 - Kurtz JE., Hardy-Bessard AC., Deslandres M. et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol* 2009; 113:16–20

ANNEXE 6 : RECHERCHE, Essais cliniques sur le cancer du col utérin

Essais cliniques ouverts ou prévus en Basse-Normandie (février 2011)

CETUXICOL : étude de phase II randomisée évaluant une irradiation pelvienne associée au Cisplatine seul ou au Cisplatine plus Cetuximab chez des patientes présentant un carcinome du col utérin de stade IB2, II et III

EORTC 55994 : Essai randomisé de phase III de chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie ou d'une radiothérapie et chimiothérapie concomitante dans le cancer du col de l'utérus de stade FIGO IB2, IIA>4cm ou IIB. En cours de soumission France (FNCLCC).

Essais cliniques ouverts ou en attente d'ouverture répertoriés par l'INCa (février 2011)

NUTRYS : Essai de phase 2 évaluant la prise en charge nutritionnelle systématique, dans le cadre d'une première chimiothérapie, chez des patientes ayant un cancer gynécologique métastatique. Essai ouvert aux inclusions

HPV-RX : Essai de phase 1 évaluant la tolérance du cidofovir (Vistide®), associé comme agent radiosensibilisant à une radiochimiothérapie, chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus. Essai ouvert aux inclusions

CETUXICOL : Essai de phase 2 randomisé évaluant l'efficacité et la tolérance d'une radiochimiothérapie pelvienne par cisplatine associée ou non à du cétuximab, chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus. Essai ouvert aux inclusions

SENTICOL-2 : Essai randomisé comparant le prélèvement isolé du ganglion sentinelle associé ou non à une lymphadénectomie pelvienne, pour la prise en charge ganglionnaire, chez des patientes ayant un cancer précoce du col utérin. Essai ouvert aux inclusions

COPEDI : Étude préliminaire évaluant la corrélation de la TEP/TDM au 18F-FDG et de l'IRM de diffusion pour déterminer le statut ganglionnaire lombo-aortique, chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus localement avancé. Essai ouvert aux inclusions

APACHE-1 : Essai comparant la détection du papillomavirus humain par auto-prélèvement vaginal à l'examen standard par frottis cervico-utérin, chez des patientes ne participant pas au dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus. [Essai en attente d'ouverture]

PHOTOCURE PC CE201/08 : Essai de phase 2 évaluant l'efficacité de la thérapie photodynamique par hexaminolevulinate, chez des patientes ayant une lésion néoplasique intra-épithéliale du col de l'utérus (CIN1). [Essai en attente d'ouverture]

Essais cliniques répertoriés par le NCI (février 2011)

1. EORTC-55994 Chemotherapy Followed By Surgery Compared With Radiation Therapy Plus Chemotherapy in Treating Patients With Stage IB or Stage II Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: EORTC-55994, NCT00039338

2. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Concurrent Chemoradiation in Carcinoma of the Cervix. Phase III. Protocol IDs: 119 of 2003, NCT00193739

3. Concomitant Chemoradiation in Advanced Stage Carcinoma Cervix. Phase III. Protocol IDs: TMH/114/2003/CRACX TRIAL, NCT00193791
4. Hydralazine Valproate for Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: 006/027/ICI, NCT00532818
5. Randomized Trial Between Weekly and 5 Day 3 Weekly Cisplatin for Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: Cervix Cancer Research, NCT00548821
6. Laparoscopic Approach to Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: LACC001, NCT00614211
7. Phase III Study of S-1 + Cisplatin vs Cisplatin in Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: 10020380, NCT00770874
8. Paclitaxel and Cisplatin or Topotecan With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: GOG-0240, GOG-0240, NCT00803062
9. A Multicenter Trial of Benefits of Adding Post-Surgery Chemotherapy for Cervical Cancer. Phase III. Protocol IDs: 2008049, NCT00806117
10. Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy With or Without Additional Chemotherapy in Treating Patients With High-Risk Early-Stage Cervical Cancer After Radical Hysterectomy. Phase III. Protocol IDs: RTOG-0724, RTOG 0724, NCT00980954
11. Comparing Study Between Concurrent Chemoradiation and New Combination Treatment in Cervical Cancer Patients. Phase III. Protocol IDs: TGOC-03, ECPSU-522231012, NCT01000415
12. Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Patients With Stage I or Stage II Cervical Cancer Who Previously Underwent Surgery. Phase III. Protocol IDs: GOG-0263, GOG-0263, NCT01101451
13. Tomotherapy vs Conventional Radiation for Adjuvant Pelvic RT in Ca Cervix. Phase III. Protocol IDs: Project 803, NCT01279135
14. Experimental Therapeutic Cancer Vaccine Created In-situ in Patients With Stage II-Stage IV Cancer. Phase II, Phase I. Protocol IDs: ITL-002-HMC, NCT01065441
15. A Study of MK1775 in Combination With Topotecan/Cisplatin in Patients With Cervical Cancer (1775-008). Phase II, Phase I. Protocol IDs: 2010_515, MK1775-008, NCT01076400
16. Mapatumumab, Cisplatin and Radiotherapy for Advanced Cervical Cancer. Phase II, Phase I. Protocol IDs: 24-11-2009 (versions 2.0), 2009-015941-22, NCT01088347
17. A Pilot Study of Radiation-Immune Cell Combination Therapy in Cervical Cancer. Phase II, Phase I. Protocol IDs: RadImmune Cx-1001, NCT01194609
18. Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. Phase II, Phase I. Protocol IDs: BARTS-6883, DEPICT-6883, DEPICT, EU-21079, NCT01230996

19. Paclitaxel, Cisplatin, and Velaparib in Treating Patients With Advanced, Persistent, or Recurrent Cervical Cancer. Phase II, Phase I. Protocol IDs: GOG-0076HH, GOG-0076HH, NCT01281852
20. A Trial Comparing Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) With Conventional Radiation Therapy in Stage IIB Carcinoma Cervix. Phase II. Protocol IDs: TMH/158/2004/Cx_IMRT TRIAL, NCT00193804
21. Weekly IV Topotecan and Cisplatin With Radiation in Cervical Carcinoma. Phase II. Protocol IDs: UCI 03-33, NCT00257816
22. ABI-007 in Treating Patients With Persistent or Recurrent Cervical Cancer. Phase II. Protocol IDs: GOG-0127V, GOG-0127V, NCT00309959
23. Cetuximab, Cisplatin, and Radiotherapy in Women With Locally Advanced Cervical Carcinoma. Phase II. Protocol IDs: IRB-HSR#13748, CA225243, HRPO #05-0702, NCT00292955
24. Paclitaxel and Carboplatin Followed by Cisplatin and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IB, Stage II, Stage III, or Stage IVA Cervical Cancer. Phase II. Protocol IDs: UCLCTC-BRD/05/22-CERVIX, EUDRACT-2005-000134-20, CRUK-BRD/05/22, EU-20720, CRUK-BRD/05/22, UCLCTC-CERVIX, NCT00462397
25. Radiation Therapy and Cisplatin With or Without Cetuximab in Treating Patients With Stage IB, Stage II, or Stage IIIB Cervical Cancer. Phase II. Protocol IDs: CLCC-IC-2007-04, CETUXICOL, IC2007-04, EudraCT-2008-001053-18, NCT00957411
26. Study of Adding Cetuximab to Chemotherapy for the Treatment of Advanced and/or Recurrent Cervical Cancer. Phase II. Protocol IDs: MITO CERV 2, EudraCT number: 2009-010099-74, NCT00997009
27. Tomotherapy in Postsurgery Recurrent Carcinoma Cervix. Phase II. Protocol IDs: IRB 588, NCT01117402
28. Vaccine Therapy in Treating Patients With Persistent or Recurrent Cervical Cancer. Phase II. Protocol IDs: GOG-0265, GOG-0265, GOG-0265, NCT01266460
29. Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced Cervical Cancer. Phase I. Protocol IDs: GOG-9913, NCT00054444
30. Cetuximab, Cisplatin, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IB, Stage II, Stage III, or Stage IVA Cervical Cancer. Phase I. Protocol IDs: GOG-9918, NCT00104910
31. Pelvic IMRT With Tomotherapy: A Phase I Feasibility Study in Post-Hysterectomy Cervical Cancer Patients. Phase I. Protocol IDs: 05-0977, NCT00359866
32. A Study of mTOR Inhibitor Everolimus (RAD001) in Association With Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Cervix Cancer. Phase I. Protocol IDs: CRAD001C24128, NCT01217177

33. Glycoprotein and Glycan in Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IV Cervical Cancer Undergoing Surgery to Remove Pelvic and Abdominal Lymph Nodes. Protocol IDs: GOG-0221, GOG-0221, NCT00460356

34. Analysis of Parametrial Lymph Nodes as Sentinel Nodes in Patients With Cervical Cancer. Protocol IDs: 2006-0153, NCT00631241

35. Conservative Surgery for Women With Cervical Cancer. Protocol IDs: 2008-0118, NCT01048853

36. Surgical Staging in Cervical Cancer Prior to Chemoradiation. Protocol IDs: 108771, NCT01049100

37. Sentinel Concept in Early Stage Cervical Cancer. Protocol IDs: EA1/207/09, NCT01157962