

CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 5.1 – Juin 2017

-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 2017 a été réalisée par les Unités de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » des plateaux universitaires de Caen et de Rouen, en se basant sur les référentiels nationaux et internationaux en les adaptant au contexte local (Référentiels ESMO 2012 et recommandations St Paul de Vence 2016). Les textes ont été diffusés par les Réseaux Régionaux de Cancérologie de « ex » Basse et de Haute Normandie à l'ensemble des équipes de gynécologie de la Région Grande Normandie, pour corrections et annotations et une validation en réunion plénière a été organisée par les Réseaux Régionaux de Cancérologie le 29/06/2017.

Groupe de travail

DR ALLOUACHE	Nedjla	Radiothérapeute
DR ALMASRI	Fadi	Gynécologue
DR BARON	Marc	Gynécologue
DR BRACHET	Pierre-Emmanuel	Oncologue médical
DR CALLONNEC	Françoise	Radiologue
DR CARRE	Fabienne	Gynécologue
DR CARRILHO	Julien	Gynécologue
DR CHASTAN	Mathieu	Médecin nucléaire
DR CIAPPUCCINI	Renaud	Médecin nucléaire
DR COQUAN	Elodie	Oncologue médicale
DR CROUET	Hubert	Gynécologue
DR CROUZET	Agathe	Gynécologue
DR DAVID	Cécile	Gynécologue
DR DE GOURNAY	Emmanuel	Gynécologue
DR DIETRICH	Gauthier	Gynécologue
DR DOUVRIN	Françoise	Radiologue
DR DOXAT	Marine	Pathologiste
DR EDET-SANSON	Agathe	Médecin nucléaire
PR FAUVET	Raffaèle	Gynécologue
DR GOUERANT	Sophie	Oncologue médicale

DR	GUILLEMET	Cécile	Oncologue médicale
DR	HANZEN	Chantal	Radiothérapeute
DR	JEANNE	Corinne	Pathologiste
PR	JOLY	Florence	Oncologue médical
DR	LACROIX	Joelle	Radiologue
DR	LE BRUN	Jean-François	Gynécologue
DR	LEHEURTEUR	Marianne	Oncologue médicale
DR	LEROUGE	Delphine	Radiothérapeute
DR	LUCAS	Vincent	Gynécologue
DR	KALUZINSKI	Laure	Oncologue médicale
DR	KELLOU	Kamilia	Gynécologue
DR	MARIE	Gilles	Gynécologue
DR	MARTIN-FRANCOISE	Sandrine	Gynécologue
DR	MERIAUX	Emeline	Oncologue médicale
DR	MEYER	Emmanuel	Radiothérapeute
DR	MOATASSIM-DRISSA	Salwa	Gynécologue
DR	MOISE	Laura	Oncologue médicale
DR	PETRAU	Camille	Oncologue médicale
DR	POTEAU	Albane	Gynécologue
DR	RESCH	Benoit	Gynécologue
DR	SILVA	Marlon	Radiothérapeute
DR	TURCK	Mélusine	Gynécologue
DR	VAILHE	Patrick	Gynécologue
DR	VERESEZAN	Ovidiu	Radiothérapeute

Cancers invasifs du col utérin: SOMMAIRE

- 1 – DOMAINE	4
- 2 – CLASSIFICATIONS	4
- 2.1 - Classification clinique	4
- 2.2 - Classification histologique	5
- 2.3 - Classification chirurgicale	5
- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC	6
- 3.1 – Stratégie diagnostique	6
- 3.2 - Conduite à tenir en cas de lésion non visible macroscopiquement	6
- 3.3 - Compte-rendu anatomo-pathologique	6
- 4 – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE -	7
- 4.1 – Lésions micro-infiltrantes. Stades IA	7
- 4.1.1 – Bilan diagnostique.	7
- 4.1.2 – Bilan d’extension.	7
- 4.1.3 – Traitement des Stades IA1 sans emboles	7
- 4.1.4 – Traitement des Stades IA avec emboles	8
- 4.2 – Cancers invasifs localisés. Stade IB1	10
- 4.2.1 – Bilan pré-thérapeutique	10
- 4.2.2 – Traitement	10
- 4.3 – Cancers invasifs localement évolués. Stades IB2 à IVA	12
- 4.3.1 – Bilan pré-thérapeutique	12
- 4.3.2 – Traitement	12
- 4.4 – Cancer invasifs disséminés (IVB et récidives)	14
- 5 – SURVEILLANCE	15
- 5.1 – Objectifs	15
- 5.2 – Rythme et modalités	15
- 5.3 – Médecins prenant en charge la surveillance	15
- 6 – CANCER DU COL DE L’UTERUS ET GROSSESSE-	15
- 7 –RECHERCHE CLINIQUE -	15
ANNEXE 1 : Classification clinique	16
ANNEXE 2 : Classification histopathologique	17
ANNEXE 3 : Technique du ganglion sentinelle	18
ANNEXE 4: MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES Radiothérapie, curiethérapie, chimioradiothérapie	19
ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE	22

CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 5.1 – Mars 2017

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 botryoïdes 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 Normandie peut être estimée à environ 230 à 340 nouveaux cas par an.

2. Classification

2.1. Classification clinique

Standard : La classification retenue dans ce référentiel est la classification clinique FIGO 2009 (Annexe 1). Elle ne tient pas compte des données des examens d'imagerie préopératoires, des constatations chirurgicales, des résultats anatomocyto-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 utérins (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 inférieure ou égale à 7 mm
 - **Stade IA2** : Invasion profonde >3 mm et inférieure ou égale à 5 mm et latérale $<$ inférieure ou égale à 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 inférieure ou égale à 4 cm de plus 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 de voisinage**
 - **Stade IIA** : Atteinte vaginale limitée aux tiers supérieur ou moyen sans atteinte paramétriale
 - Stade IIA1 : Lésion inférieure ou égale à 4 cm de plus grande dimension
 - Stade IIA2 : Lésion >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

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

2.3. Classification chirurgicale

Dans un souci d'homogénéisation, doit figurer dans les comptes-rendus opératoires le type d'hystérectomie totale réalisée. Elle sera décrite comme non élargie ou élargie aux paramètres.

3. Modalités 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.
- 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.

- Dans l'évaluation d'un frottis anormal, la colposcopie doit être interprétée avec prudence et doit être couplée avec une biopsie dirigée.
- 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 endocervical.

3.3. Compte-rendu anatomopathologique

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 ANATOMOPATHOLOGIQUES, données minimales

Cancer micro-invasif ou infiltrant infraclinique

- 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).

4. Prise en charge thérapeutique

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.

4.1. Lésion micro-infiltrantes. Stade IA.

4.1.1. 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.

4.1.2. Bilan d'extension

- Examen clinique
- Recherche de facteur d'immunosuppression (VIH)
- Dépistage HPV
- Consultation préservation fertilité
- En option : IRM pelvienne

4.1.3. Traitement des Stades IA1 et 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 micro invasive, 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 totale non élargie ou d'une trachélectomie.
 - 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.

Stades IA1-IA2, sans embole lymphovasculaire

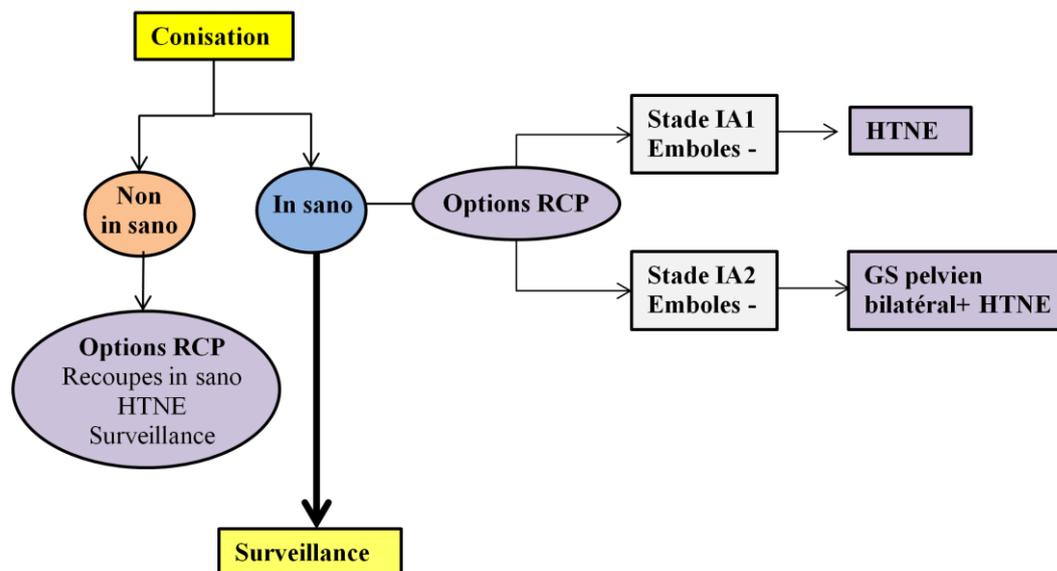
Standard

-Conisation en zone saine et absence d'embole lymphovasculaire : surveillance.
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

Options :

- Hystérectomie totale non élargie (HTNE). A discuter avec la patiente en fonction du désir de grossesse, de la compliance à la surveillance et de la possibilité d'une surveillance colposcopique.
- si IA2 sans embole : ganglion sentinelle (GS) pelvien bilatéral et HTNE.

Prise en charge des carcinomes micro invasifs de stade IA sans embole



4.1.4. Traitement des Stades IA1 et IA2 avec emboles lymphovasculaires

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

Stades IA1 avec emboles lymphovasculaires

Standard

- Ganglion sentinelle (GS) pelvien bilatéral avec examen extemporané :
- * Si positif, ne pas réaliser l'hystérectomie et procéder à un curage lombo-aortique puis radiochimiothérapie concomitante.
- * Si négatif, réaliser une hystérectomie totale non élargie (HTNE). En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.
- * Si échec de GS, faire un curage pelvien complémentaire du côté de l'échec et réaliser une hystérectomie totale non élargie (HTNE). En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.

Stades IA2 avec emboles lymphovasculaires

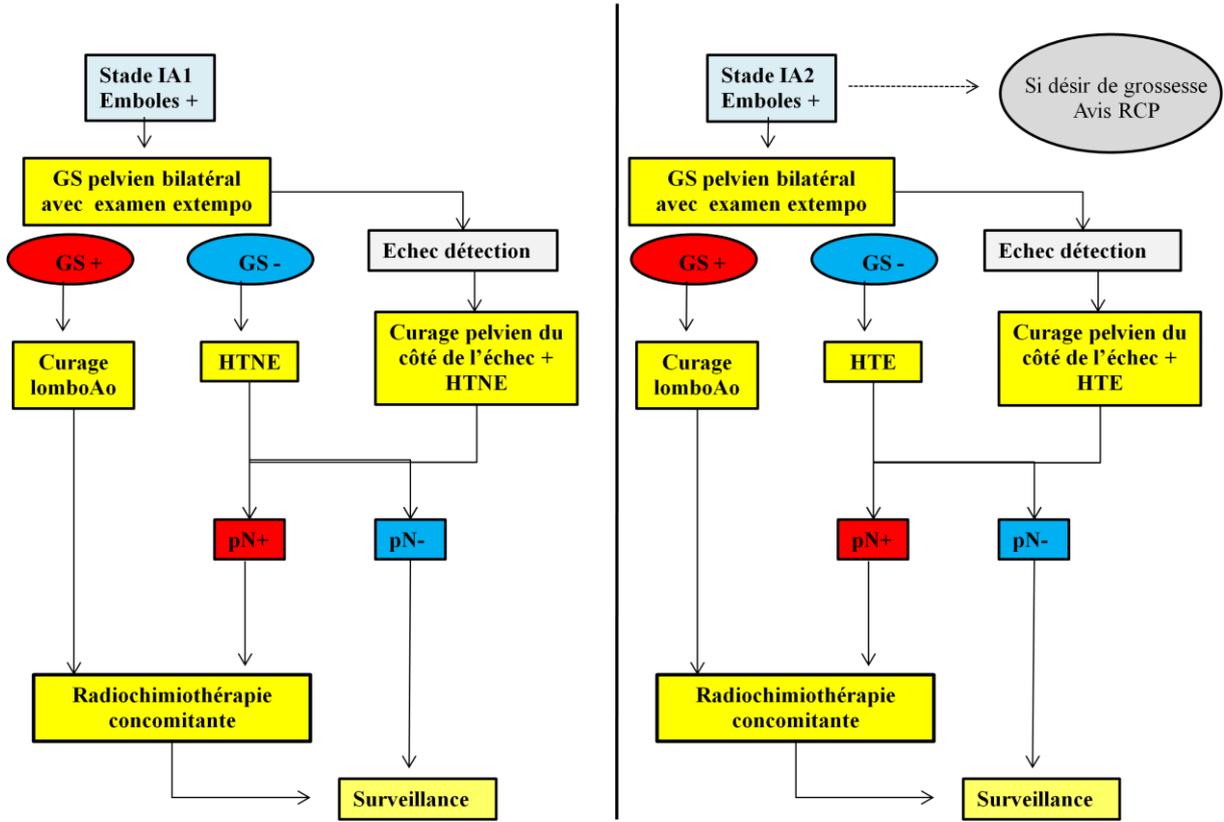
Standard :

- Ganglion sentinelle pelvien bilatéral avec examen extemporané :
 - * Si positif, ne pas réaliser l'hystérectomie et procéder à un curage lombo-aortique puis radiochimiothérapie concomitante.
 - * Si négatif, réaliser une hystérectomie totale élargie (HTE)
- En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.
- * Si échec de GS, faire un curage pelvien complémentaire du côté de l'échec et réaliser une hystérectomie totale élargie (HTE). En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.

Option :

- En cas de désir de grossesse, discuter en RCP d'une trachélectomie élargie si ganglions sentinelles pelviens négatifs. Les marges saines minimales à obtenir doivent être de 5 mm au minimum.
- Si souhait de préservation ovarienne : possible si patiente <40 ans, carcinome épidermoïde du col et N0.

Prise en charge des carcinomes micro invasifs de stade IA avec emboles



4.2. Cancers invasifs localisés. Stade IB1.

4.2.1. Bilan pré-thérapeutique

- Bilan d'extension :
 - Examen clinique
 - IRM pelvienne avec coupes lombo-aortiques jusqu'à la veine rénale
 - Tep scanner FDG
 - en option : Scanner TAP
- Evaluation oncogériatrique
- Bilan d'opérabilité : consultation anesthésie, RP, Biologie, ECG

4.2.2. Traitement

Chirurgie

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.

Standard, N0 radiologique

- Ganglion sentinelle pelvien bilatéral par méthode combinée avec examen extemporané :
 - * Si positif, ne pas réaliser l'hystérectomie et procéder à un curage lombo-aortique puis radiochimiothérapie concomitante.
 - * Si négatif, réaliser une hystérectomie totale élargie (HTE)
 - * Si échec de GS, faire un curage pelvien complémentaire du côté de l'échec et réaliser une hystérectomie totale élargie (HTE).
 - * Ultrastaging du ou des ganglions sentinelles en histologie définitive.
- En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.
- 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.

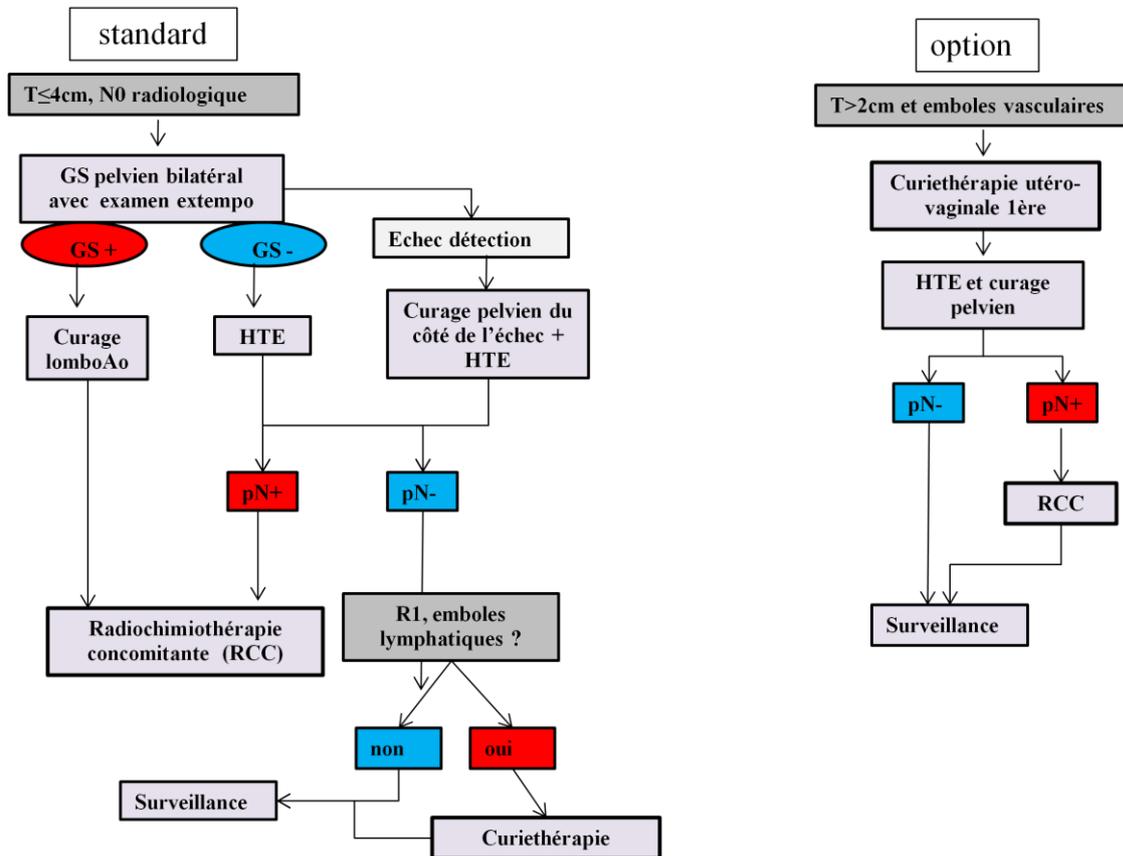
Devant une situation qui laisse présumer la nécessité d'une radiothérapie post opératoire, une épiploplastie interne pourra être réalisée pour isoler les anses intestinales du petit bassin et limiter le risque de complication radique.

Option : Curiothérapie Utéro vaginale (si techniquement possible et après discussion en RCPet avec l'équipe de curiethérapie) 1ère puis chirurgie

- Si T>2 cm et présence d'emboles vasculaires
- Curiothérapie **Utéro vaginale** 1ère puis
- 6 à 8 semaines plus tard : Hystérectomie totale élargie (HTE) avec curage pelvien
- 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.

- S'il y a un ou plusieurs ganglions envahis, un complément par radiothérapie pelvienne avec radio-sensibilisation par chimiothérapie postopératoire sera réalisée [Annexe 3].

Prise en charge des carcinomes invasifs localisés. IB1. Standard /options



4.3. Cancers invasifs localement évolués. Stades IB2 à IVA

4.3.1. Bilan pré-thérapeutique

Standard

- Bilan d'extension :
 - IRM pelvienne jusqu'en lombo-aortique.
 - TEP-Scanner FDG
 - Si Tep scanner négatif en lombo-aortique (limite inférieure correspondant à la bifurcation aortique) : curage lombo-aortique de stadification par voie mini-invasive (par cœlioscopie ou par robot, voie d'abord rétro-péritonéale privilégiée, voie intra-péritonéale possible, pas d'indication à une laparo-conversion en cas d'échec de la voie mini-invasive).
- Evaluation oncogériatrique si nécessaire
- Discussion RCP et consultation d'oncologie en vue d'une chimio radiothérapie,

Options

- Examen sous anesthésie générale avec cystoscopie si difficultés de stadification
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Marqueurs : SCC (épidermoïde), CA 125 (adénocarcinome)

4.3.2. Traitement

4.3.2.1. Pour les stades IB2- IVA. **Standard : Radiochimiothérapie concomitante**

1) Staging ganglionnaire par PET Scan FDG et chirurgie

- Si le tep scanner ne fixe pas en lombo-aortique, réaliser un curage lombo-aortique de Staging par voie mini-invasive pour adapter les volumes de radiothérapie.

2) 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 réduit en fonction des doses aux organes à risque [Annexe 3].

Chimiothérapie radio-sensibilisante

Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire pendant la radiothérapie externe et si possible pendant la curiethérapie.

- Option : Carboplatine AUC 2 en cas de fonction rénale altérée

Modalités de surimpression en cas de radiochimiothérapie

- La curiethérapie de surimpression si elle est techniquement possible est le traitement STANDARD (Annexe 4)

Si impossible :

- Surimpression localisée en radiothérapie externe (IGRT +/-IMRT)

3) 6 semaines après la fin de la curiethérapie, une nouvelle évaluation complète est réalisée par examen clinique, IRM pelvienne, PET-Scan.

- Si le bilan objective une persistance tumorale locale, discuter en RCP une hystérectomie totale de clôture après biopsie si possible.

- Si le bilan de réévaluation ne montre pas de reliquat tumoral, mise en route de la surveillance.

4.3.2.2. Stades IB2 à IVA, radiothérapie exclusive. **Option.**

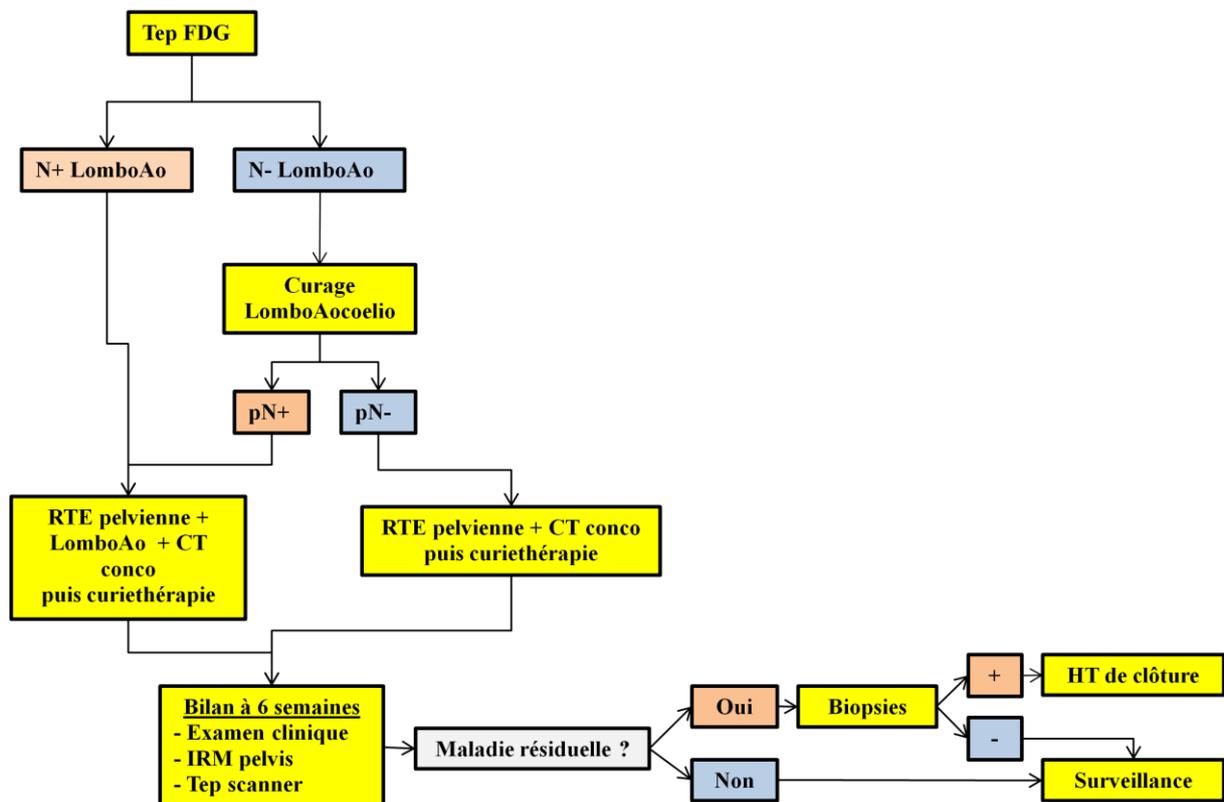
En cas de contre-indication médicale à un traitement par chimio radiothérapie, il peut être discuté en RCP de recours d'une radiothérapie exclusive :

- radiothérapie exclusive avec réévaluation clinique vers 40 Gy pour compléter par une curiethérapie de surimpression si techniquement possible ou par une poursuite de l'irradiation externe.

4.2.2.3. Stade IIA1

Pour les stades IIA1 de petite taille, il peut être discuté une prise en charge identique aux IB1.

Prise en charge des carcinomes invasifs IB2-IVA



4.4. Cancers invasifs disséminés. Stade IVB (maladie d'emblée métastatique ou en rechute métastatique)

4.4.1. Bilan pré-thérapeutique

Standard

Bilan d'extension :

- Scanner TAP avec injection ou Tep TDM
- IRM cérébrale sur signes d'appel

Options

- Marqueurs : SCC (épidermoïde), CA 125 (adénocarcinome)

4.4.2. Traitement

Il est recommandé d'inclure les soins de support dans la prise en charge initiale et de favoriser les inclusions dans les essais thérapeutiques.

En l'absence d'exposition préalable au cisplatine :

- Cisplatine 50mg/m² + paclitaxel 135mg/m² (sur 24h) (option : paclitaxel 175mg/m² sur 3h) + bevacizumab 15 mg/kg (selon remboursement) J1=J22, jusqu'à progression ou réponse complète
- Cisplatine 50mg/m² J1 + topotécan 0,75mg/m² J1-3 + bevacizumab 15 mg/kg J1 (selon remboursement) J1=J22, jusqu'à progression ou réponse complète
- Cisplatine 50 mg/m² J1 + vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8, J1=J22
- Cisplatine 50 mg/m² J1 + gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8, J1=J22
- **Option :**
- Carboplatine AUC5 J1+ paclitaxel(175 mg/m² sur 3 h) J1 q21+ bevacizumab 15 mg/kg (selon remboursement)

- Si exposition préalable au cisplatine

- Cisplatine 50 mg/m² + paclitaxel 135mg/m² (sur 24h) (option : paclitaxel 175mg/m² sur 3h) + bevacizumab 15 mg/kg (selon remboursement) J1=J22, jusqu'à progression ou réponse complète.
- Carboplatine AUC5 J1+ paclitaxel 175 mg/m² (sur 3 h) J1 q21 (non infériorité démontrée)
- Paclitaxel 175 mg/m² (sur 3h) + topotécan 0.75 mg/m² J1-3 + bevacizumab 15 mg/kg J1 (selon remboursement) J1=J22 jusqu'à progression ou réponse complète.
- Cisplatine 50 mg/m² J1 + vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8, J1=J22
- Cisplatine 50 mg/m² J1 + gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8, J1=J22
- Association CarboplatineTopotécan non recommandée

En cas d'indication de Bevacizumab (selon remboursement) discuter systématiquement en RCP pour évaluer le risque de fistule. Patient devant être informé du risque accru de fistule. Pas de Bevacizumab si geste chirurgical programmé.

En cas de récurrence pelvienne isolée : discuter d'emblée de la stratégie globale en RCP, toujours associée aux soins de support :

- si RCC préalable : discuter des possibilités chirurgicales locorégionales avec une équipe chirurgicale de recours ayant une expérience d'exentération pelvienne totale ou partielle, après bilan d'extension par tep scanner et IRM pelvienne

- le bénéfice de la chimiothérapie en « pseudo-adjuvant » n'est pas démontré.
- en l'absence de radiothérapie préalable, privilégier la radiothérapie
- si traitement local non réalisable : discuter de la chimiothérapie

5. Cancers du col utérin localisé. Surveillance après traitement

5.1. Objectifs 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.

5.2. Rythme et modalités de la surveillance

La surveillance est essentiellement clinique avec un examen gynécologique et peut comporter un frottis annuel en cas de traitement par chirurgie seule.

- Un examen tous les 3 mois pendant les 2 premières années,
- Un examen tous les 6 mois pendant 3 ans
- Un examen annuel ensuite.
- 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 conisation pour un carcinome Stade IA: frottis cytologique du col et colposcopie à 3 mois et tous les 6 mois, les 2 premières années, frottis cytologique annuel, ensuite.
- Examens d'imagerie sur point d'appel.
- SCC si initialement élevé.

5.3. Médecins 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.
- 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.

6. Cancer du col de l'utérus et grossesse

Des recommandations sur la prise en charge du cancer du col utérin pendant la grossesse ont été émises par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en 2008 (P. Morice).

La prise en charge reste à discuter systématiquement en RCP de recours.

7. Recherche clinique

L'inclusion dans un essai thérapeutique devra toujours être recherchée avant tout traitement. Les essais cliniques peuvent être consultés sur les sites des réseaux de Haute et Basse Normandie :

- Site du Réseau de Basse-Normandie : www.oncobassenormandie.fr
- Site du Réseau de Haute-Normandie: www.reseau-onco-normand.org/fr/professionnels/recherche-clinique

Classification clinique des cancers du col utérins (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 inférieure ou égale à 7 mm
 - **Stade IA2** : Invasion profonde >3 mm et inférieure ou égale à 5 mm et latérale $<$ inférieure ou égale à 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 inférieure ou égale à 4 cm de plus 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 de voisinage**
 - **Stade IIA** : Atteinte vaginale limitée aux tiers supérieur ou moyen sans atteinte paramétriale
 - Stade IIA1 : Lésion inférieure ou égale à 4 cm de plus grande dimension
 - Stade IIA2 : Lésion >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

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 micro invasif

Adénocarcinome :

- mucineux
 - de type endocervical
 - de type intestinal
 - à cellules claires 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 : Technique du ganglion sentinelle

Indications : carcinome épidermoïde ou adénocarcinome du col de <4 cm et en l'absence d'adénopathie suspecte à l'IRM. Stades IA1 avec emboles lymphovasculaires, IA2, IB1, IIA1

Site d'injection : col

Double détection : isotope /bleu patenté ou isotope / immunofluorescence

Détection bilatérale pelvienne obligatoire

Si échec de détection = réaliser un curage du côté de l'échec de la détection

Ultrastadification des ganglions sentinelles

ANNEXE 4 : Méthodes thérapeutiques
Radiothérapie, curiethérapie, radiochimiothérapie, chimiothérapie

A. Radiothérapie

A.1. Volume cible

- L'irradiation intéresse la maladie centropelvienne et latéro-pelvienne ainsi que les aires ganglionnaires définies en fonction de l'atteinte au TEPFDG +/- données du curage ganglionnaire (selon les données du RTOG et ONCORAD).

A.2. Technique et dose :

- L'irradiation sera réalisée, à l'aide de photons d'énergie supérieure ou égale à 10 MV (standard).

- Il est préférable de délivrer cette radiothérapie avec une technique IGRT et IMRT si possible.

- La dose totale sera de 45 Gy (point ICRU-International Commission Radiation Units), à raison de 5 séances de 1.8 Gy/ semaine.

- A l'issue, un complément par curiethérapie utérovaginale si techniquement possible est le standard par rapport à un traitement localisé réduit par RTE.

Si celle-ci n'est pas techniquement possible, un complément de RTE sera réalisé et délivrera la dose de 18 Gy à 20 Gy en fonction des doses aux Organes à risque.

- Une surimpression pelvienne ganglionnaire sera réalisée en présence d'une extension ganglionnaire jusqu'à une dose totale de 55 Gy, en fonction des données de la dosimétrie, au mieux par boost concomitant pour ne pas allonger l'étalement de la radiothérapie

A.3. Radiothérapie post-opératoire

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

B. Curiethérapie

B.1. Curiethérapie utéro 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 et de la programmer.
- La curiethérapie devra débuter dans un délai inférieur ou égal à 14 jours suivant la RTE.
- Il s'agira soit d'une curiethérapie à bas débit pulsé (PDR) ou à haut débit de dose (HDD)

- Les organes seront 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 contourée 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 créneau disponible). 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
 - 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

- Dose de surimpression :
 - CTV RI : 15 GySous 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

B.2. Curiethérapie post-opératoire

- Elle est préconisée pour toutes les lésions > 2 cm ou présence d'embolies 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 4 séances de 6 Gy en haut débit de dose (1 séance par semaine).

- En complément d'une RTE pelvienne, on peut discuter d'un complément par curiethérapie vaginale à raison d'une 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 PDR.

B.3. Curiethérapie préopératoire

- Il s'agit d'une curiethérapie utéro-vaginale qui délivrera la dose de 60 Gy sur le CTV HR en PDR.
- Les dimensions de l'isodose 60 Gy doivent être rapportées et doivent respecter les contraintes de dose.
- La chirurgie doit avoir lieu 6 semaines après la réalisation de cette curiethérapie par une équipe entraînée.

C. Radiochimiothérapie concomitante

Le protocole associe du Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire pendant la radiothérapie externe et si possible pendant la curiethérapie.

- Option : Carboplatine AUC 2 en cas de fonction rénale altérée
Si contre-indication aux sels de platine : 5FU +/- Mitomycine

- Les modalités de la radiothérapie sont celles décrites ci-dessus.

ANNEXE 5 : Bibliographie

- 1 - FNLCC-SFOG Standards, Options et Recommandations. Cancers invasifs du col utérin. Stades non métastatiques. Editions John LibbeyEurotext, 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 ObstGynecol* 2007; 197(4) :346-55.
- 7 - ACOG Practice Bulletin No.99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *ObstetGynecol* 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 ObstetGynecolScand.* 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 GynaecolOncol.* 2003;24(6):513-6.
- 12 - Belhocine T, Kridelka F, Thille A, et al. Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine. *CritRevOncolHematol.* 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 - 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.

- 15 - 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.
- 16 - Leblanc E, Gauthier H, Querleu D et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann SurgOncol.* 2011 Aug;18(8):2302-9
- 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. *GynecolOncol.* 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, Torrenga B, Raijmakers PG et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *GynecolOncol* 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 hydroxyureas 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 ClinOncol* 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? *GynecolOncol.* 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. *RadiotherOncol.* 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 RadiatOncologyBiolPhys* 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 RadiatOncolBiol Phys.* 2001;51(1):261-6.
- 36 - Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20;23(21):4626-33.
- 37 - Kitagawa R., Katsumata et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer : the open label randomized phase III Trial JCOG0505. *J ClinOncol* 2015; 33 : 1-7
- 38 - Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage Ibv, recurrent, or persistent cervical carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:4649–55.
- 39 - Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370:734–43.