

CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

VERSION 2022

**Tout dossier doit être présenté en RCP
avant tout acte thérapeutique**

**Conformément à la stratégie décennale,
toute patiente doit pouvoir bénéficier
d'une information sur les essais thérapeutiques
disponibles et d'une proposition le cas échéant**
L'ensemble des essais cliniques disponibles en
Normandie est accessible sur le site
<https://archimaid.fr/>

**Toute patiente ≥ 75 ans doit se voir proposer
en cas d'échelle de screening G8 <14
une consultation d'oncogériatrie afin d'aider à la
prise de décision thérapeutique et proposer un
plan personnalisé de soins adapté.**

**Proposition de soins de support tout au long de la
prise en charge**

La mise à jour a été effectuée à partir des référentiels nationaux et internationaux et de publications importantes ayant un impact sur la prise en charge des patients depuis 2017.

PREAMBULE

Ce référentiel a été initialement réalisé en 2005 et mis à jour en 2008, 2011, 2017 dans le cadre des missions du Réseau Régional de Cancérologie de Normandie.

Il a été rédigé par l'Unité de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » du Centre François Baclesse.

La Mise à jour 2022 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 adaptés au contexte local (Référentiels St Paul de Vence, ESGO, ESTRO, ESMO). Les textes ont été diffusés par OncoNormandie à l'ensemble des équipes de gynécologie de la Région Normandie, pour corrections et annotations et une validation en réunion plénière a été organisée par OncoNormandie le 17/03/2022.

GROUPE DE TRAVAIL DE MISE A JOUR

Nom	Prénom	Spécialité	Lieu d'exercice
BARJOT	Philippe	Gynécologie	Clinique du Parc, Caen
BERTHET	Pascaline	Oncogénétique	CLCC François Baclesse, Caen
BRACHET	Pierre Emmanuel	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CARRILHO	Julien	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
COQUAN	Elodie	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CROUZET	Agathe	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DE GOURNAY	Emmanuel	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DENOUAL ZIAD	Christine	Gynécologie	CHU, Caen
DOLIVET-AUDIGIE	Enora	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
FAUVET	Raffaèle	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHU, Caen
GUILLEMET	Cécile	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
JALALI	Khadija	Radiothérapie	Centre Maurice Tubiana, Caen
JEANNE	Corinne	Anatomo-pathologie	CLCC François Baclesse, Caen
JOLY	Florence	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
MERIAUX	Emeline	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
NEVIERE	Marie-Zoé	Oncogénétique	CLCC François Baclesse, Caen
POTEAU	Albane	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PURNICHESCU	Vlad	Gynécologie	CHP de Cotentin, Cherbourg
SILVA	Marion	Radiothérapie	CLCC François Baclesse, Caen
TURCK	Mélusine	Gynécologie	CHU, Caen
VILLOT	Anne	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg

REUNION PLENIERE DE VALIDATION

Nom	Prénom	Spécialité	Lieu d'exercice
ANDRE	Michel	Gynécologie	CH de Flers
BARJOT	Philippe	Gynécologie	Polyclinique du Parc, Caen
BARON	Marc	Chirurgie, gynécologie	Clinique Mathilde, Rouen
BELLOY	Frédérique	Radiologie	CHU de Caen
BIN JAMEIL	Wasem	Oncologie médicale	CH de Flers
BRECHOT	Noémie	Gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
BRIKI	Raja	Gynécologie	CH de Flers
CARRILHO	Julien	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
COQUAN	Elodie	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CROUZET	Agathe	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DOLIVET	Enora	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
DOUYSET	Xavier	Gynécologie	CHI Eure-Seine
FAUVET	Raffaele	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHU de CAEN
GAICHIES	Léopold	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
HENNTIER	Clotilde	Chirurgie, gynécologie	CHU de ROUEN
JALALI	Khadija	Radiothérapie, oncologie	Centre Maurice Tubiana, Caen
JOUTEL	Nicolas	Chirurgie, gynécologie	Clinique de l'Europe, Rouen
KOKORIAN	Romain	Oncologie médicale	Clinique Mathilde, Rouen
LE BRUN	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
LE DIGABEL	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre
LEFEBURE	Anne	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil
LEHEURTEUR	Marianne	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
MERIAUX	Emeline	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
MEZZANI	Sandrine	Radiothérapie, oncologie	Centre Frédéric Joliot, Rouen
MOATASSIM-DRISSA	Salwa	Gynécologie	CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil
MUSZYNSKI	Hélène	Chirurgie, gynécologie	CHI Eure-Seine
OLYMPIOS	Nathalie	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
OTTAVIANI	Marie	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PAVLOVITCH	Jean-Marc	Oncologie médicale	Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre
PERRIN	Morgane	Chirurgie, gynécologie	CHU de ROUEN
PETRAU	Camille	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
POTEAU	Albane	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PURNICHESCU	Vlad	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg
SANGUIN	Sophie	Chirurgie, gynécologie	Clinique Mathilde, Rouen
SEVIN	Emmanuel	Oncologie médicale	Centre Maurice Tubiana, Caen
TYRAN	Gildas	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg

CANCERS INVASIFS DU COL UTERIN : SOMMAIRE

- 1 - DOMAINE	5
- 2 - CLASSIFICATIONS	5
- 2.1 - Classification clinique FIGO 2018	5
- 2.2 - Classification histologique	7
- 2.3 - Classification chirurgicale	7
- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC	7
- 3.1 - Stratégie diagnostique	7
- 3.2 - Conduite à tenir en cas de lésion non visible macroscopiquement	7
- 3.3 - Compte-rendu anatomopathologique	8
- 4 - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	8
- 4.1 - Lésions micro-infiltrantes. Stade IA.	9
- 4.2 - Cancers invasifs localisés. Stade IB1et IB2 (FIGO 2018).	13
- 4.3 - Cancers invasifs localement évolués. Stades IB3 à IVA (FIGO 2018)	16
- 4.4 - Cancers invasifs disséminés (IVB et récidives)	18
- 5 - SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT	21
- 5.1 - Objectifs	21
- 5.2 - Rythme et modalités	21
- 5.3 - Médecins prenant en charge la surveillance	21
- 6 - CANCER DU COL DE L'UTERUS ET GROSSESSE	22
- 7 - RECHERCHE CLINIQUE	22
- 8 - ANNEXES	23
ANNEXE 1 : Classification FIGO 2018	23
ANNEXE 2 : Classification histopathologique OMS 2020	24
ANNEXE 3 : Technique du ganglion sentinelle	25
ANNEXE 4 : Méthodes thérapeutiques	26

CANCERS INVASIFS DU COL UTÉRIN

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

- 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 - CLASSIFICATIONS

- 2.1 - Classification clinique FIGO 2018

FIGO 2018

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

- **Stade IA** : Carcinome invasif préclinique, diagnostic microscopique, profondeur d'invasion maximale <5mm

- **Stade IA1** : Invasion stromale mesurée <3 mm en profondeur

- **Stade IA2** : Invasion stromale mesurée ≥ 3 mm et < 5 mm en profondeur

- **Stade IB** : Carcinome invasif limité au col utérin dont l'invasion maximale en profondeur est ≥ 5 mm (supérieure au stade IA)

- **Stade IB1** : carcinome invasif avec invasion stromale ≥ 5 mm et < 2 cm de plus grande dimension.

- **Stade IB2** : carcinome invasif ≥ 2 et < 4 cm de plus grande dimension

- **Stade IB3** : carcinome invasif ≥ 4 cm de plus grande dimension

• **Stade II : Lésion étendue au-delà de l'utérus mais sans atteindre le tiers inférieur du vagin ni la paroi pelvienne**

- **Stade IIA** : Extension limitée aux 2/3 supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale

- **Stade IIA1** : carcinome invasif < 4 cm de plus grande dimension

- **Stade IIA2** : carcinome invasif ≥ 4 cm de plus grande dimension

- **Stade IIB** : Extension paramétriale sans atteindre la paroi pelvienne

• **Stade III : Lésion infiltrant le tiers inférieur du vagin, et/ou étendue à la paroi pelvienne, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou rein muet, et /ou présence d'adénopathies pelviennes et /ou lombo-aortiques**

- **Stade IIIA** : Atteinte du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne

- **Stade IIIB** : Atteinte de la paroi pelvienne fixée ou non, ou hydronéphrose, ou rein muet.

- **Stade IIIC** : Atteinte ganglionnaire pelvienne et /ou lombo-aortique, quelle que soit la taille de la tumeur et son extension locale.

- Stade IIIC1 adénopathie pelviennes exclusives

- Stade IIIC2 : présence d'adénopathies lomboartiques

Préciser le mode de diagnostic r ou p (r = radiologique, p=analyse pathologique)

• **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 prouvée par biopsie

- **Stade IVB** : Métastase à distance

- 2.2 - Classification histologique

La classification histopathologique retenue est celle de l'OMS 2020 [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 - 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.

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 le diagnostic 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. 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'emboles 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 2020,
- Précision des caractères morphologiques associés (index mitotique, nécrose tumorale, degré de différenciation, emboles vasculaires, lésions intra-épithéliales associées).

- 4 - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

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 et 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.

Privilégier à chaque étape de la prise en charge l'inclusion dans un essai thérapeutique.

- 4.1 - Lésions 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 à 6 mois post-conisation - Consultation de préservation de la fertilité

Pour les patientes de 40 ans et moins, présentant un cancer du col de l'utérus à un stade précoce, proposer systématiquement une consultation avec un des professionnels de l'assistance médicale à la procréation de la zone géographique concernée. Cette consultation pourra permettre une information complète et adaptée à la situation de chaque patiente même si dans certains cas, aucune solution ne peut être retenue. Une information sur le don d'ovocytes ou l'adoption pourra être faite à cette occasion dans les cas où la préservation n'est pas envisageable.

- En option : IRM pelvienne

- 4.1.3 - Traitement des Stades IA1 sans embole lymphovasculaire

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'embolies.

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, sans embole lymphovasculaire

Standard

-Conisation en zone saine, absence d'embole lymphovasculaire et marges $\geq 5\text{mm}$: 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

Option :

- 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.

- 4.1.4 - Traitement des Stades IA1 avec emboles lymphovasculaires et IA2

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

La technique du ganglion sentinelle peut être une option pour les stades IA avec emboles (en attente des résultats de l'essai SENTICOL 3).

Stades IA1 avec embolés lymphovasculaires et IA2 sans embolés lymphovasculaire

Standard

Ganglion sentinelle (GS) pelvien bilatéral avec examen extemporané soit dans le cadre d'une chirurgie en 2 temps avec lymphadénectomie pelvienne 1ère :

* Si positif, ne pas réaliser l'hystérectomie et procéder à une lymphadénectomie 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 une lymphadénectomie pelvienne 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 embolés lymphovasculaires

Standard :

Ganglion sentinelle pelvien bilatéral avec examen extemporané soit dans le cadre d'une chirurgie en 2 temps avec lymphadénectomie pelvienne 1ère :

* Si positif, ne pas réaliser l'hystérectomie et procéder à une lymphadénectomie 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.

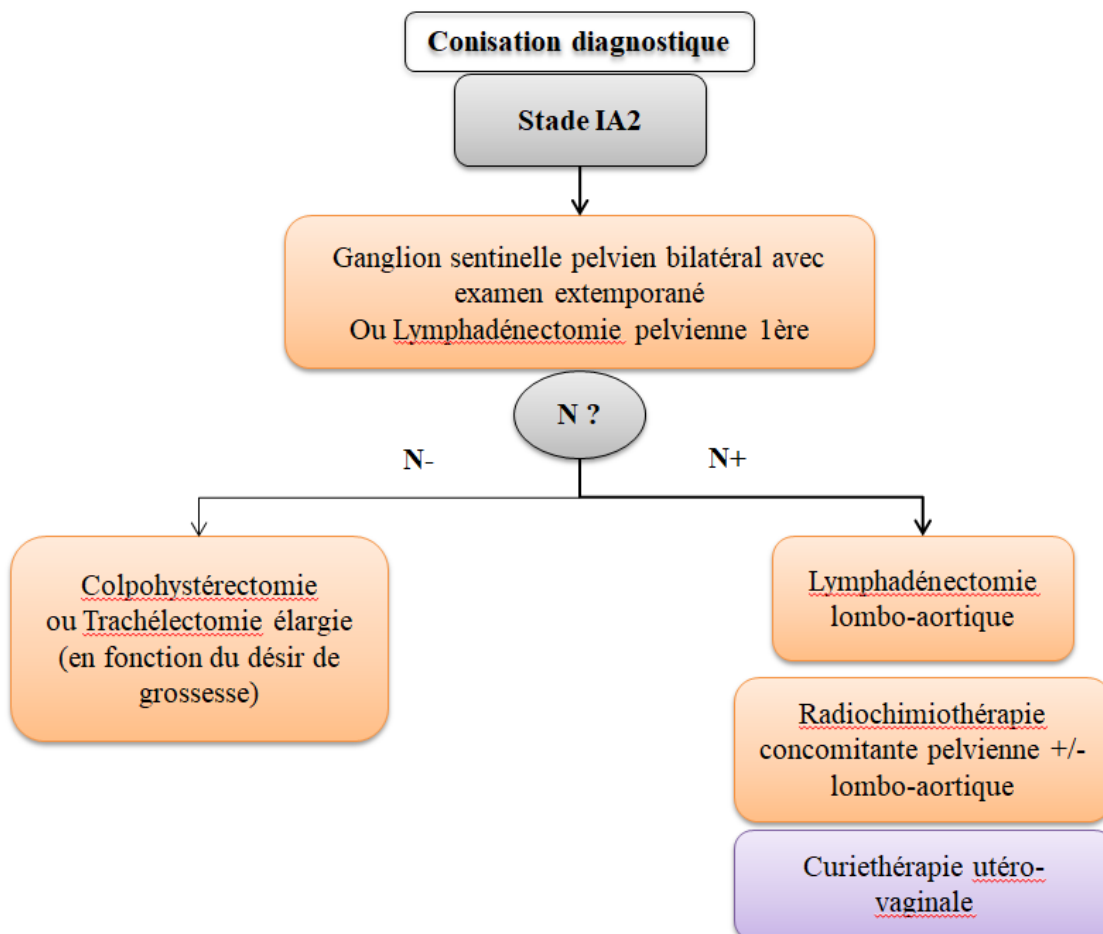
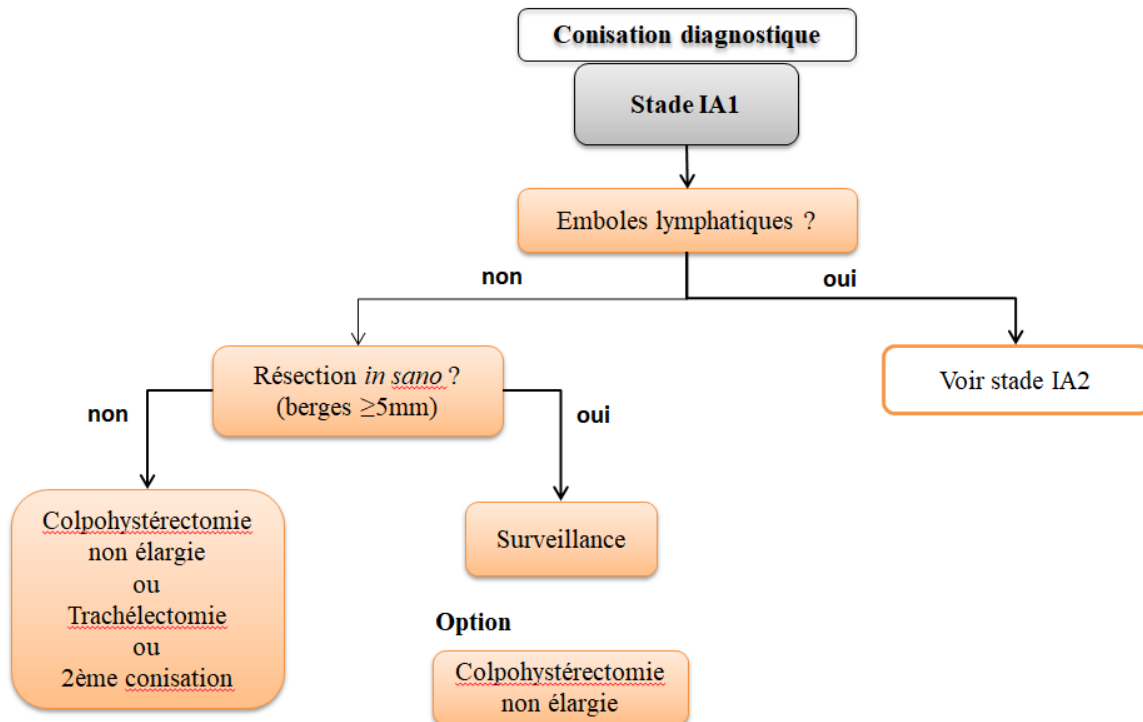
* Si échec de GS, faire une lymphadénectomie pelvienne complémentaire du côté de l'échec et réaliser une **hystérectomie totale élargie (HTE)**. En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.

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.

La voie d'abord « mini-invasive » doit être privilégiée



- 4.2 - Cancers invasifs localisés. Stade IB1et IB2 (FIGO 2018).

- 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

A) Hystérectomie

En l'état actuel des connaissances, la voie d'abord doit être discutée avec la patiente (explication des bénéfices/risques des différents types de chirurgie).

Réserver la voie mini-invasive sans manipulateur aux tumeurs ≤ 2 cm (réf LACC trial Ramirez NEMJ 2018).

Pour les stades >IB1 : la coelioscopie n'est plus la voie d'abord privilégiée, la laparotomie est le standard. La coelioscopie peut être une option, et dans de cas, ne pas utiliser de manipulateur utérin, isoler la tumeur par une fermeture vaginale, réaliser la colpotomie par voie vaginale, opérateur entraîné.

B) Stadification ganglionnaire

La technique du ganglion sentinelle peut être une option pour les stades IA avec emboles (en attente des résultats de l'essai SENTICOL 3), IB1, IB2 N0 (ou proposé dans le cadre d'essai thérapeutique). Elle nécessite :

- Une technique combinée avec détection colorimétrique (bleu) et isotopique (injection d'un isotope radioactif : le technetium 99*) ou une détection au vert fluorescent d'indocyanine (ICG) ;
- Une injection en sous-muqueuse aux 4 points cardinaux pour la méthode combinée, 2 points à 3H et 9 H pour le vert ;
- Une détection bilatérale ;

- Une concordance entre le nombre de ganglions visualisés et le nombre de ganglions prélevés en radio-isotopie ;
- Une courbe d'apprentissage ;
- Un examen extemporané.

La lymphadénectomie lombo-aortique sera réalisé préférentiellement par voie rétropéritonéale.

Une conservation et transposition ovarienne, avant radiothérapie ou curiethérapie éventuelle, pourra être proposée en cas de cancer épidermoïde de la femme jusqu'à 40 ans, stade \leq IB1 ; elle est déconseillée dans les adénocarcinomes primitifs du col.

Stades IB1 et IB2

Standard

Ganglion sentinelle pelvien bilatéral par méthode combinée avec examen extemporané soit dans le cadre d'une chirurgie en 2 temps avec lymphadénectomie pelvienne 1ère :

* Si positif, ne pas réaliser la colpohystérectomie et procéder à une lymphadénectomie lombo-aortique puis radiochimiothérapie concomitante.

* Si négatif, réaliser une colpohystérectomie totale élargie (HTE)

* Si échec de GS, faire un curage pelvien complémentaire du côté de l'échec et réaliser une colpohystérectomie totale élargie (HTE).

*Ultrastaging du ou des ganglions sentinelles en histologie définitive (examen extemporané portant sur une moitié du ganglion lymphatique. Inclusion en totalité du ganglion lymphatique. Coupes étagées et IHC avec anticorps anti-cytokératine AE1/AE3)

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.

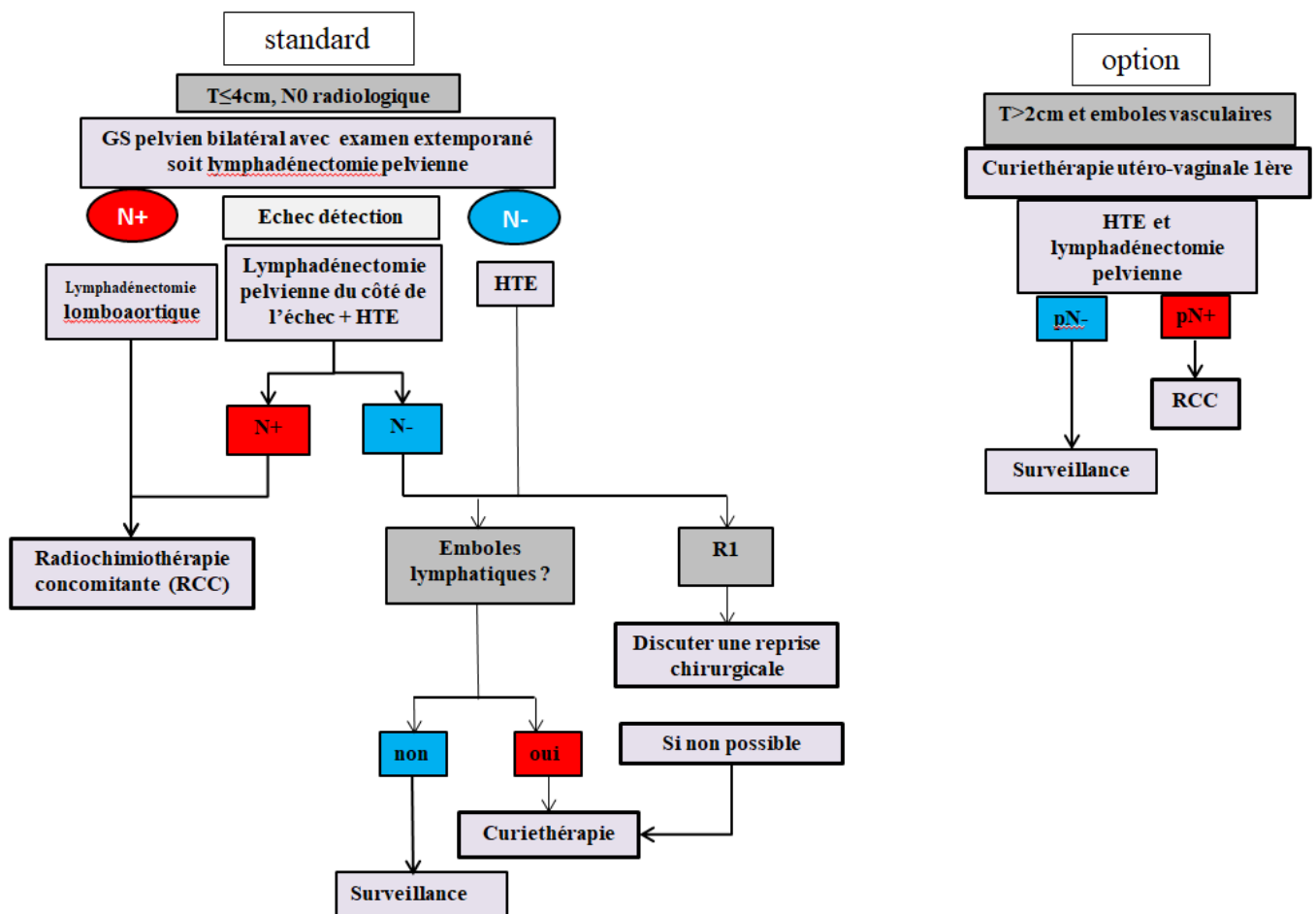
Privilégier l'inclusion dans le protocole SENTICOL3.

Option : Curiothérapie Utéro vaginale 1^{ère} (si techniquement possible et après discussion en RCP et avec l'équipe de curiethérapie) puis chirurgie pour les stades IB2 :

- Si T>2 cm et présence d'emboles vasculaires :

- Curiethérapie **Utéro vaginale** 1ère (3D IRM) puis,
- 6 à 8 semaines plus tard : Hystérectomie totale 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. IB1/2. Standard



- 4.3 - Cancers invasifs localement évolués. Stades IB3 à IVA (FIGO 2018)

- 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 et positif en pelvien : lymphadénectomie lombo-aortique de stadification par voie mini-invasive (par coelioscopie 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 et/ou rectoscopie si difficultés de stadification.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Marqueurs : SCC (épidermoïde), CA 125 (adénocarcinome).

- 4.3.2 - Traitement

a) Pour les stades IB3- IVA

Standard : Radiochimiothérapie concomitante

1) Staging ganglionnaire par PET Scan FDG et chirurgie :

La lymphadénectomie lombo-aortique de stadification par abord mini invasif peut être proposé pour stadifier le statut ganglionnaire dans les cas où une atteinte pelvienne iliaque externe et/ou iliaque interne est décrite au PET-Scan, sans atteinte lombo-aortique (Bendifallah, 2018).

En cas d'atteinte iliaque primitive au pet scanner, une irradiation lomboaortique est d'emblée indiquée sans avoir à réaliser de curage lomboaortique.

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 après évaluation systématique par le curiethérapeute est le traitement STANDARD (*Annexe 4*).

Si impossible :

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

3) 8 à 12 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.

NB : il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante post radio-chimiothérapie (Cf. résultats de l'étude OUTBACK, Asco 2021).

b) Stades IB3 à IVA

Radiothérapie exclusive.

Option

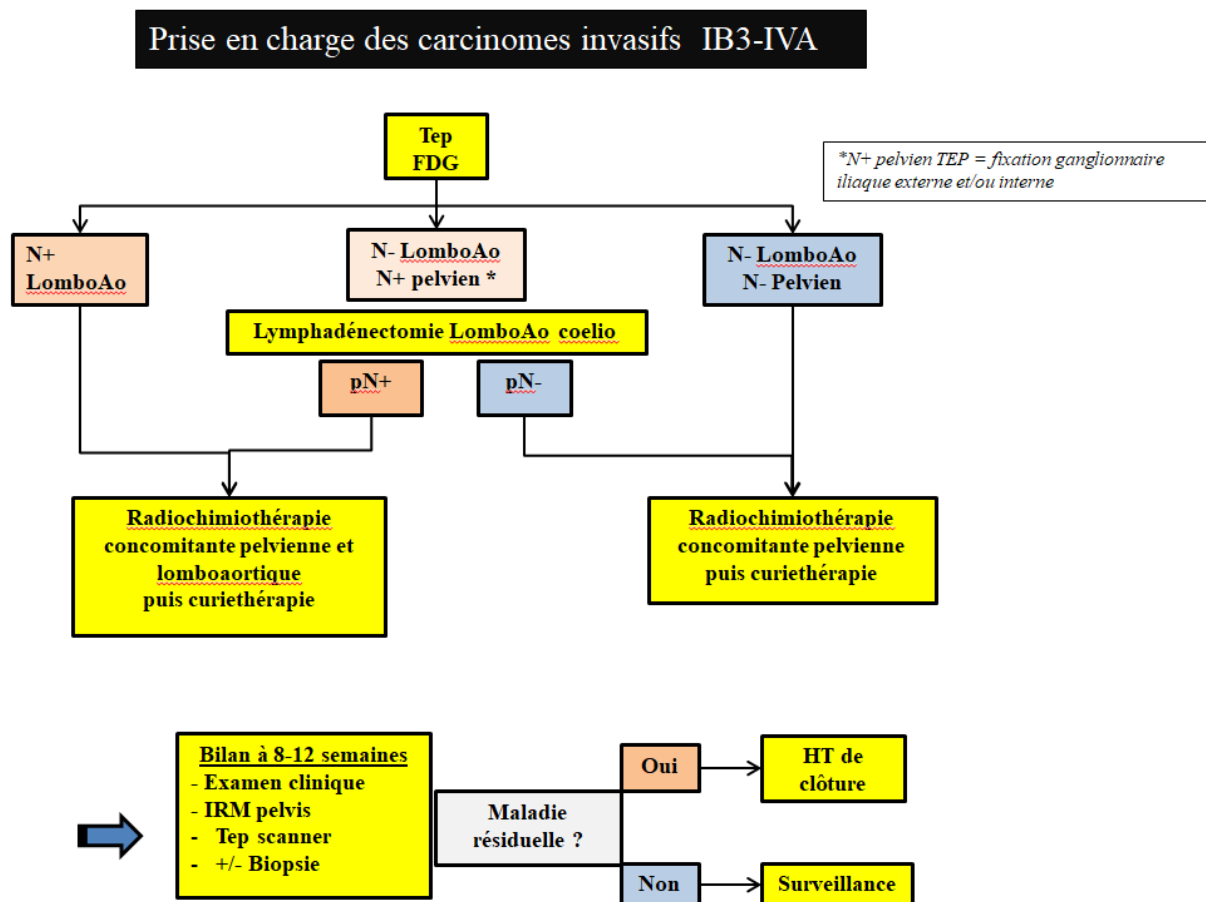
En cas de contre-indication médicale à un traitement par chimio radiothérapie, il peut être discuté en RCP de recours d'une radiothérapie exclusive avec réévaluation clinique vers 40

Gy pour compléter par une curiethérapie de surimpression si techniquement possible ou par une poursuite de l'irradiation externe.

c) Stade IIA1

Option

Pour les stades IIA1 de petite taille, il peut être discuté une prise en charge identique aux IB1-2.



- 4.4 - Cancers invasifs disséminés (IVB et récidives)

Stade IVB (FIGO 2018)

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 (sur24h) (option : paclitaxel 175mg/m² sur 3h) +/- bevacizumab 15 mg/ J1=J22, jusqu'à progression ou réponse complète
- Cisplatine 50 mg/m² J1 + gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8, J1=J22

Options :

- Carboplatine AUC5 J1+ paclitaxel (175 mg/m² sur 3 h) +/- bevacizumab 15 mg/kg J1=J22
- Cisplatine 50mg/m² J1 + topotécan 0,75mg/m² J1-3 +/- bevacizumab 15 mg/kg J1=J22, jusqu'à progression ou réponse complète
- Cisplatine 50 mg/m² J1 + vinorelbine 30 mg/m² J1 et J8, J1=J22

Si exposition préalable au cisplatine

- Cisplatine 50 mg/m² + paclitaxel 135mg/m² (sur24h) (option : paclitaxel 175mg/m² sur 3h) +/- bevacizumab 15 mg/kg J1=J22, jusqu'à progression ou réponse complète.
- Carboplatine AUC5 J1+ paclitaxel 175 mg/m² (sur 3 h) J1=J22 (non-infériorité démontrée)
- Paclitaxel 175 mg/m² (sur 3h) + topotécan 0.75 mg/m² J1-3 +/- bevacizumab 15 mg/kg 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 Carboplatine Topotécan non recommandée

En cas d'indication de Bevacizumab (AMM sans remboursement), discuter systématiquement en RCP pour évaluer le risque de fistule. La patiente doit être informée 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'exentérations pelviennes, 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 et les soins palliatifs.

- 5 - SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

- 5.1 - Objectifs

- 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

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 à 6 mois pendant les 2 premières années,
- Puis un examen tous les 6 à 12 mois pendant 3 ans,
- Un examen annuel ensuite.

Surveillance en consultation spécialisée oncologique pendant 5 ans en cas de radiothérapie.

Interrogatoire à la recherche de symptômes traduisant des effets secondaires 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.

Dépistage HPV à 6 mois de la chirurgie.

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. Un plan personnalisé de l'après cancer (PPAC) doit être remis à la patiente en lien avec ses médecins de ville.

- 6 - CANCER DU COL DE L'UTERUS 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 du réseau oncoNormandie : <https://archimaid.fr/>

- 8 - ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification FIGO 2018

Classification clinique des cancers du col utérins (FIGO 2018)

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

- **Stade IA** : Carcinome invasif préclinique, diagnostic microscopique, profondeur d'invasion maximale <5mm

- **Stade IA1** : Invasion stromale mesurée <3 mm en profondeur

- **Stade IA2** : Invasion stromale mesurée ≥3 mm et < 5 mm en profondeur

- **Stade IB** : Carcinome invasif limité au col utérin dont l'invasion maximale en profondeur est ≥ 5 mm (supérieure au stade IA)

- **Stade IB1** : carcinome invasif avec invasion stromale ≥ 5 mm et < 2 cm de plus grande dimension.

- **Stade IB2** : carcinome invasif ≥ 2 et < 4 cm de plus grande dimension

- **Stade IB3** : carcinome invasif ≥ 4 cm de plus grande dimension

- **Stade II : Lésion étendue au-delà de l'utérus mais sans atteindre le tiers inférieur du vagin ni la paroi pelvienne**

- **Stade IIA** : Extension limitée aux 2/3 supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale

- Stade IIA1 : carcinome invasif < 4 cm de plus grande dimension

- Stade IIA2 : carcinome invasif ≥ 4 cm de plus grande dimension

- **Stade IIB** : Extension paramétriale sans atteindre la paroi pelvienne

- **Stade III : Lésion infiltrant le tiers inférieur du vagin, et/ou étendue à la paroi pelvienne, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou rein muet, et /ou présence d'adénopathies pelviennes et /ou lombo-aortiques**

- **Stade IIIA** : Atteinte du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne

- **Stade IIIB** : Atteinte de la paroi pelvienne fixée ou non, ou hydronéphrose, ou rein muet.

- **Stade IIIC** : Atteinte ganglionnaire pelvienne et /ou lombo-aortique, quelle que soit la taille de la tumeur et son extension locale.

- Stade IIIC1 adénopathie pelviennes exclusives

- Stade IIIC2 : présence d'adénopathies lomboartiques

Préciser le mode de diagnostic r ou p (r = radiologique, p=analyse pathologique)

- **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 prouvée par biopsie

- **Stade IVB** : Métastase à distance

ANNEXE 2 : Classification histopathologique OMS 2020**Classification histopathologique des cancers invasifs du col utérin (OMS 2020)****Squamous epithelial tumors**

- Squamous metaplasia
- Atrophy
- Atrophy of the uterine cervix
- Condyloma acuminatum
- Squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix
- Squamous cell carcinoma, HPV associated
- Squamous cell carcinoma, HPV independent
- Squamous cell carcinoma, NOS

Glandular tumors and precursors

- Benign glandular lesions
 - Endocervical polyp
 - Müllerian papilloma
 - Nabothian cyst
 - Tunnel clusters
 - Microglandular hyperplasia
 - Lobular endocervical glandular hyperplasia
 - Diffuse laminar endocervical hyperplasia
 - Mesonephric remnants and hyperplasia
 - Arias Stella reaction of the uterine cervix
 - Endocervicosis
 - Tuboendometrioid metaplasia
 - Ectopic prostate tissue
- Adenocarcinomas
 - Adenocarcinoma in situ NOS
 - Adenocarcinoma in situ, HPV associated
 - Adenocarcinoma in situ, HPV independent
 - Adenocarcinoma NOS
 - Adenocarcinoma, HPV associated
 - Adenocarcinoma, HPV independent, gastric type
 - Adenocarcinoma, HPV independent, clear cell type
 - Adenocarcinoma, HPV independent, mesonephric type
 - Adenocarcinoma, HPV independant NOS
 - Endometrioid adenocarcinoma NOS
- Other epithelial tumors
 - Carcinosarcoma NOS
 - Adenosquamous carcinoma
 - Mucoepidermoid carcinoma
 - Adenoid basal carcinoma
 - Carcinoma undifferentiated NOS
- Mixed epithelial and mesenchymal tumors
 - Adenomyoma NOS
 - Adenosarcoma
- Germ cell tumors

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 Gy

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

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. En revanche, 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 (3D IRM).

Les dimensions de l'isodose 60 Gy doivent être rapportées et doivent respecter les contraintes de dose.

La chirurgie doit avoir lieu 6 à 8 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

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