

Utérus - col

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **20 février 2017**.*

1. Généralités

- Pour les lésions pré-cancéreuses, se référer aux recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) et à celles de [l'INCa : Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale \(janvier 2017\)](#) .
- Deux cas particuliers seront précisés :
 - le cas du [cancer sur col restant](#)
 - la prise en charge du cancer du col [pendant la grossesse](#) .
- L'INCa et la Ligue contre le cancer mettent à disposition des patientes et de leurs proches un Guide Cancer Info sur « Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus » (version de juin 2011) [consultable](#) ou [téléchargeable](#) sur le site Cancer info.

2. Anatomopathologie

- Ce référentiel ne concerne que les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes du col utérin.

2.1. Lésions infracliniques

- **Le diagnostic repose sur l'examen histologique de la pièce de conisation. Le frottis ou la biopsie ne sont pas suffisants pour poser une indication d'hystérectomie ou orienter la prise en charge thérapeutique.**
- Eléments histologiques nécessaires à la prise de décision thérapeutique :
 - affirmation du diagnostic de cancer infiltrant
 - profondeur maximale de l'infiltration tumorale (mm)
 - degré d'extension latérale des lésions infiltrantes (mm) en précisant le diamètre maximal
 - présence ou absence d'emboles vasculaires
 - qualité des limites d'exérèse chirurgicale
 - apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel d'une origine de l'endomètre versus endocol.

2.2. Lésions macroscopiques

([Deville, 2003](#))

- Eléments histologiques sur la biopsie nécessaires à la prise de décision thérapeutique :
 - affirmation du diagnostic de cancer infiltrant
 - précision de son type dans la classification OMS 2014
 - refaire des biopsies si nécessaire

- le génotypage peut être utile, en particulier en cas de rechute ultérieure.
- Sur la pièce opératoire après traitement néo-adjuvant : préciser :
 - taille du résidu
 - infiltration en profondeur
 - berges.

3. Bilan initial

- Il comporte :
 - un **examen gynécologique** et des biopsies :
 - si l'examen est difficile ou la tumeur volumineuse, un examen gynécologique sous anesthésie générale est recommandé avec cystoscopie ± rectoscopie ± biopsies d'endomètre
 - l'examen gynécologique par les différents intervenants aboutit à la stadification et à un schéma des lésions.
 - **imagerie recommandée** :
 - **IRM pelvienne et lombo-aortique** (bilan local et régional) (Cf. [Protocole IRM](#))
 - L'IRM lombo-aortique peut être remplacée par un scanner abdominal selon disponibilités locales
 - **PET TDM à partir du stade IB2** : en option pour les stades IB1, notamment si la tumeur mesure plus de 2 cm ; si non réalisé : scanner thoracique
 - Pour le stade 1B1 : scanner TAP optionnel.
 - un **curage lombo-aortique** peut être proposé pour stadifier le statut ganglionnaire des stades ≥ IB2 (N0 lombo-aortique au TEP TDM).
 - **dosage du SCC** si carcinome épidermoïde (optionnel).
- Les possibilités de préservation de la fertilité sont à évoquer chez les femmes en âge de procréer.

4. Classification FIGO (2009)

4.1. Stade I

- La classification FIGO reste basée sur l'**examen clinique** ; l'atteinte ganglionnaire est à préciser à part.

Cancer strictement limité au col		
Stade IA	cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm, largeur maximum de 7 mm	
	IA1	profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm
	IA2	3 mm < profondeur ≤ 5 mm et largeur ≤ 7 mm
Stade IB	cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	T ≤ 4 cm
	IB2	T >4 cm

4.2. Stade II

Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin		
Stade IIA		jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin
	IIA1	Taille T ≤ 4 cm
	IIA2	Taille T >4 cm
Stade IIB		paramètres (proximaux)

4.3. Stade III

Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)		
Stade IIIA		atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur
Stade IIIB		fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)

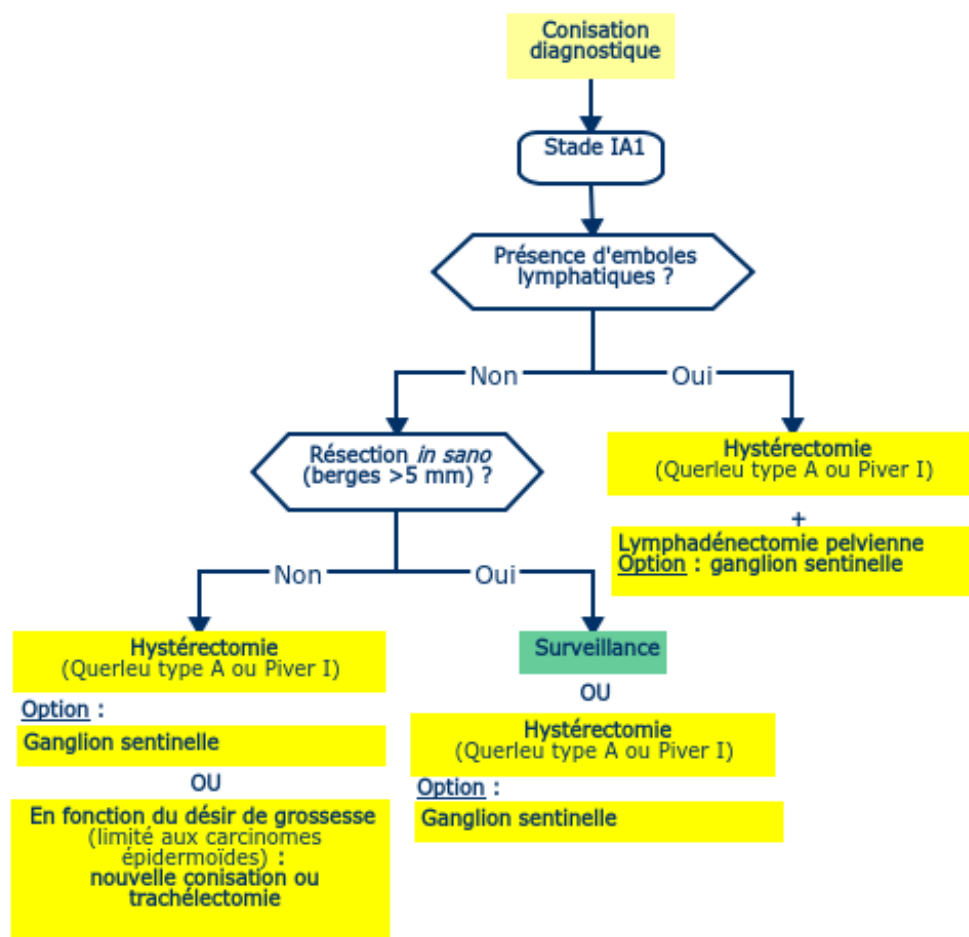
4.4. Stade IV

Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale		
Stade IVA		organe adjacent
Stade IVB		à distance, y compris ganglions lombo-aortiques

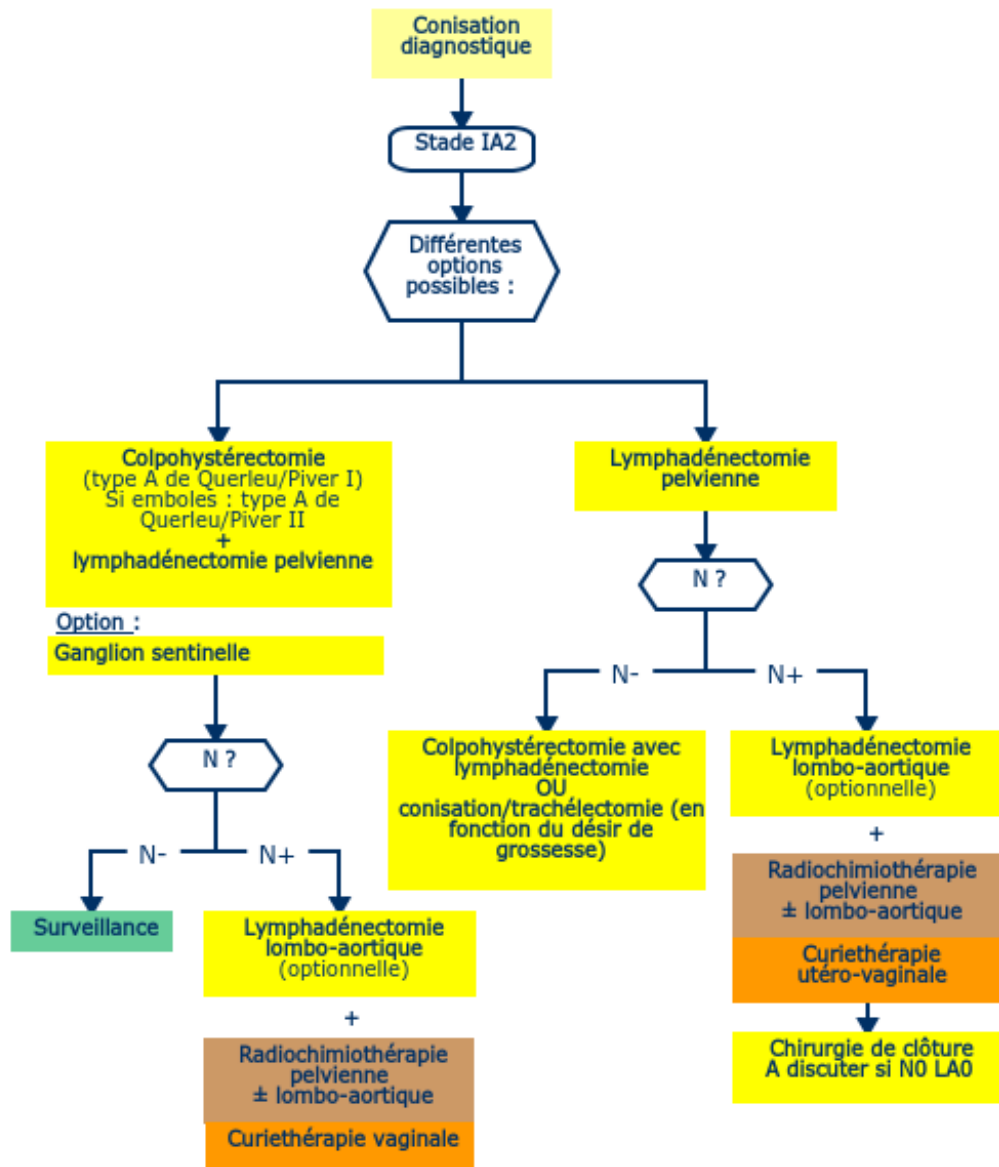
5. Prise en charge

- Le dossier de la patiente doit être présenté en RCP **avant toute prise en charge thérapeutique**
- La prise en charge est fonction du stade [FIGO](#) et doit être faite par une équipe expérimentée.

5.1. Stade IA1



5.2. Stade IA2



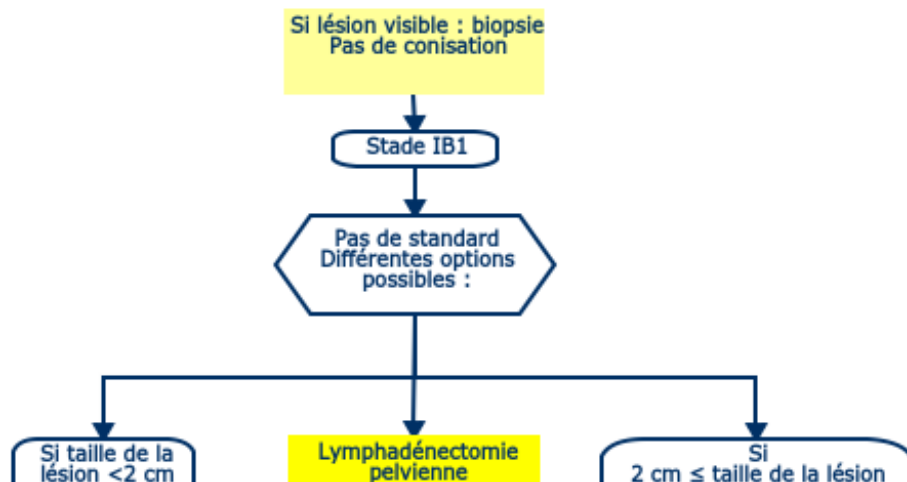
Légende

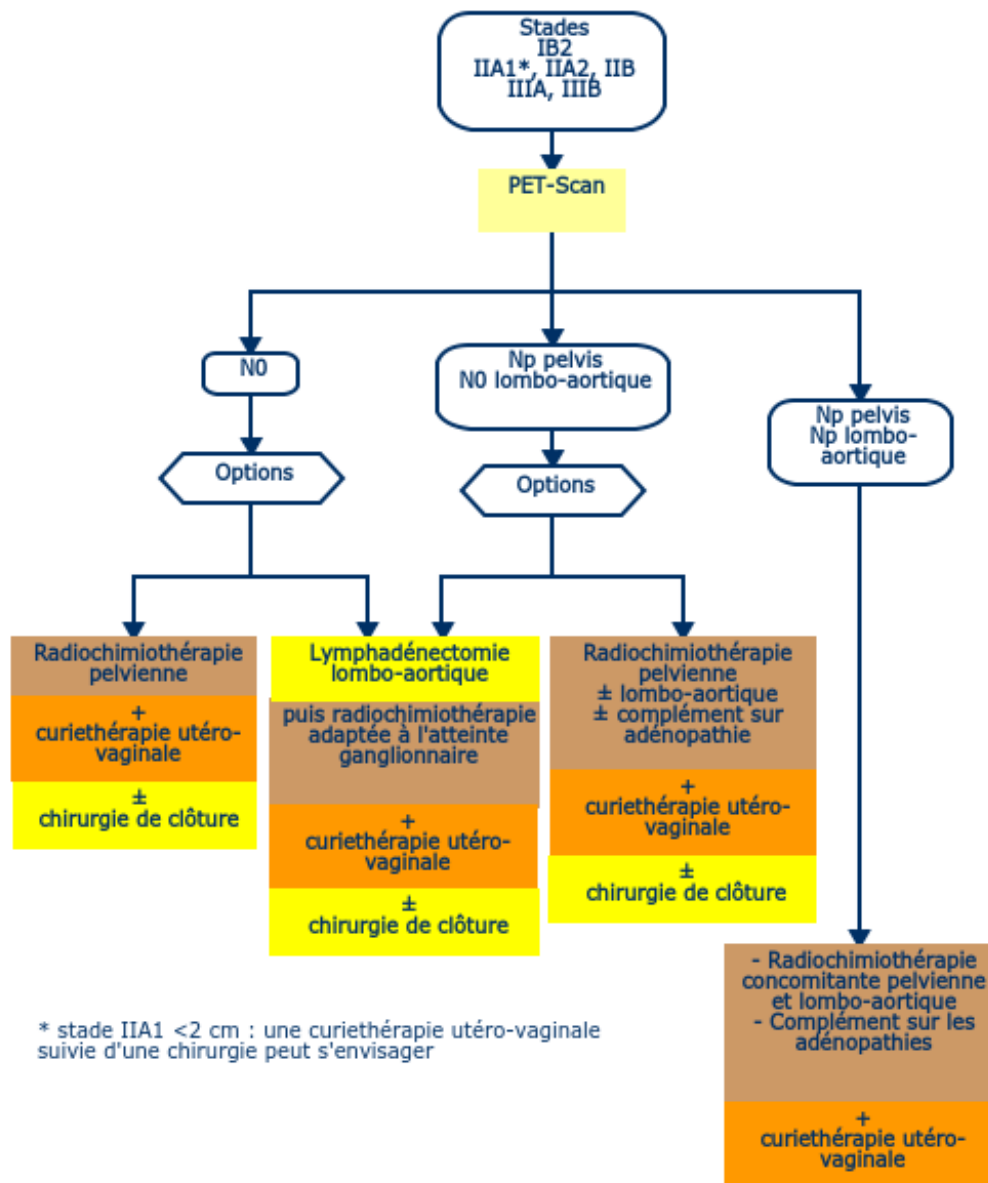
N0 et N1 : classification radioclinique

N + et N- : classification histologique

Np : adénopathie visible sur PET-Scan

5.3. Stade IB1

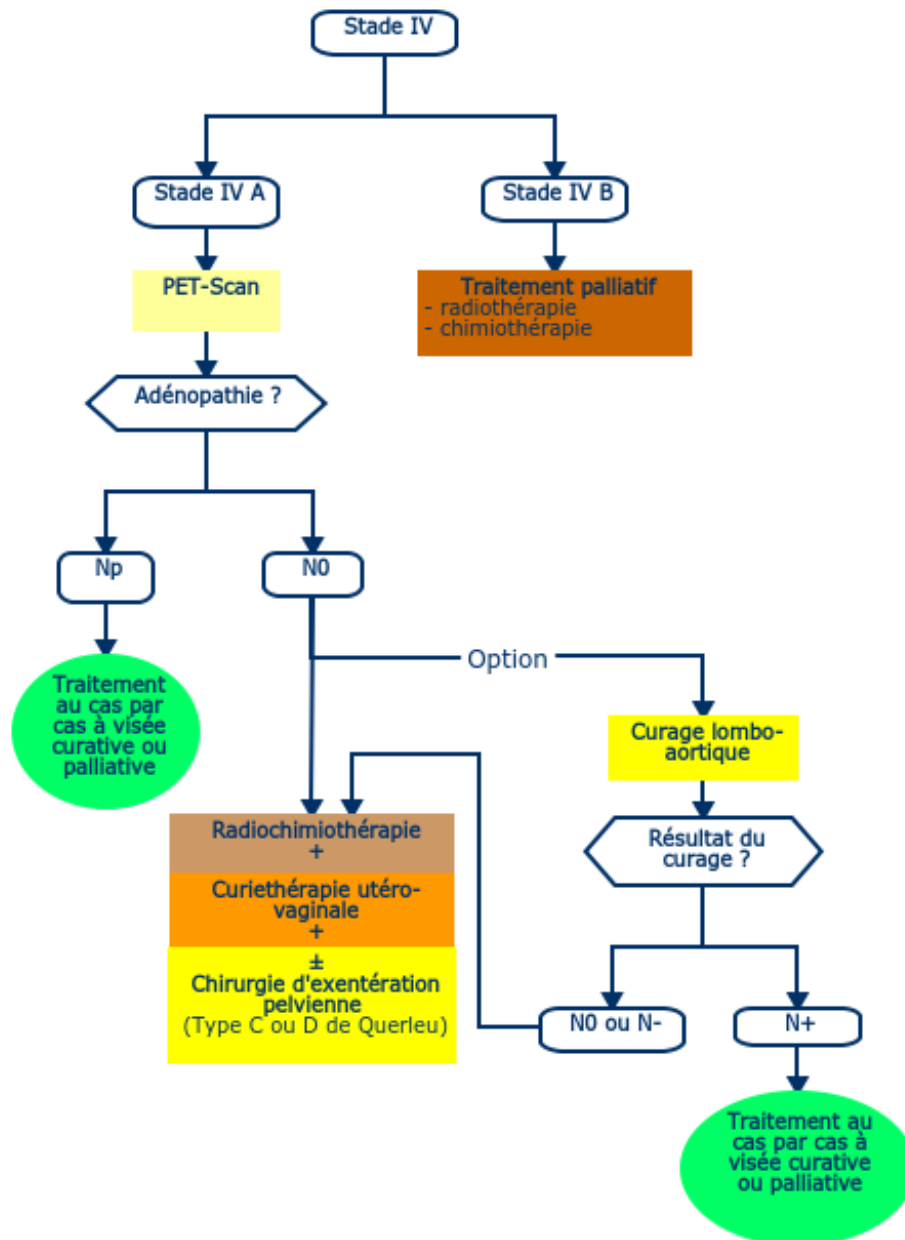




Légende

N0 et N1 : classification radioclinique
N + et N- : classification histologique
Np : adénopathie visible sur PET-Scan

5.5. Stade IVA et IVB



Légende

N0 et N1 : classification radioclinique

N + et N- : classification histologique

Np : adénopathie visible sur PET-Scan

6. Chirurgie

- Elle repose sur :
 - la conisation
 - l'hystérectomie totale
 - la colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie pelvienne.

- Le type d'hystérectomie pourra être défini selon la classification de [Piver](#) (types I à V) ou de [Querleu](#) (A à D). Il convient d'utiliser préférentiellement cette dernière. La classification et le

type de chirurgie utilisé doivent être précisés sur le compte-rendu opératoire.

- La technique du ganglion sentinelle peut être une option pour les stades IA et IB1, N0.
- Elle nécessite :
 - une technique combinée (bleu + radio nucléotide), avec injection en sous muqueuse aux 4 points cardinaux
 - une détection bilatérale
 - une concordance entre le nombre de ganglions visualisés et le nombre de ganglions prélevés
 - une courbe d'apprentissage.

6.1. Chirurgie de clôture :

- Non systématique.
- Bilan à faire à 8 semaines post curiethérapie : IRM + TEP ; pas de biopsie systématique, à décider au cas par cas.
- Si rémission complète : surveillance.
- Si résidu :
 - discuter surveillance rapprochée (poursuite de la régression tumorale possible)
 - décision de chirurgie : à discuter systématiquement en RCP ; si persistance d'un résidu et résection complète *in sano* possible.

6.1.1. Cas particulier

- Pour des patientes ayant une tumeur de stade très précoce (IA1 ou IA2) et ayant encore un désir de grossesse : curage percoéloscopique premier (ou GS), suivi d'une trachélectomie si N(-).

6.1.2. Conservation ovarienne

- Conservation ovarienne possible pour les stades \leq IB1 chez les patientes non ménopausées.
- Transposition ovarienne : ne s'envisage que jusqu'à 40 ans si une curiethérapie utéro-vaginale préopératoire est prévue.

7. Classification des hystérectomies

7.1. selon Querleu

(Querleu, 2008)

Type selon QUERLEU

Description

Type A	Résection minimale du Paracervix
Type B	Section du Paracervix au niveau de l'uretère
Type C	Section du Paracervix à la jonction avec l'axe vasculaire iliaque interne
Type D	Résection latérale étendue

7.2. selon Piver

(Piver, 1974)

Type selon Description

PIVER

Type I	Hystérectomie extra fasciale
Type II	Section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée ; colpectomie du tiers supérieur du vagin
Type III	Exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne ; colpectomie de la moitié supérieure du vagin
Type IV	Dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale ; colpectomie des trois quarts
Type V	Exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle)

8. Radiothérapie

(Barillot, 2016 ; Mahé, 2016 ; Haie-Meder, 2005 ; Pötter, 2006 ; HAS, 2015)

8.1. Radiothérapie externe

8.1.1. Radiothérapie conformationnelle ± avec modulation d'intensité

8.1.1.1. Pelvis

- Dose totale : 45 Gy sur T.
- 45 à 50 Gy sur N0 ; 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.
- Complément sur paramètre : 6 à 10 Gy, 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.
A discuter en fonction de la curiethérapie (possibilité de curiethérapie type applicateur d'UTRECHT pour paramètres proximaux)
- Complément sur Np = 6 à 16 Gy, 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

8.1.1.2. Lombo-aortique

- Dose totale : 45 à 50 Gy ; 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.
- Complément sur Np : 6 à 16 Gy, 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.
- Une technique par boost intégré peut être envisagée en cas d'atteinte ganglionnaire.

8.2. Curiethérapie

- Le volume cible inclut l'exo et l'endocol, les culs de sac vaginaux, les paramètres proximaux, le tiers supérieur du vagin ; elle doit donc être réalisée impérativement en préopératoire.
- Le **délai** entre radiothérapie externe et curiethérapie doit être **le plus court possible** (1 à 2 semaines) ; l'étalement total (RTE + Curiethérapie) doit si possible être inférieur à 55 jours.
- Une cure de **chimiothérapie concomitante** peut être réalisée.
- La curiethérapie est réalisée à **débit de dose pulsé ou haut débit de dose**. Elle peut nécessiter une hospitalisation de quelques jours en secteur spécialisé.
- La **dose délivrée est fonction de la dose de radiothérapie externe reçue auparavant** : soit 60 Gy si la curiethérapie est réalisée directement en préopératoire, soit 15 Gy environ si elle est faite en complément de la radiothérapie externe.
- Des **recommandations européennes** ont été publiées par le sous-groupe Gynéco du GEC ESTRO en termes de technique (dosimétrie en 3 dimensions sur scanner ou IRM recommandée), de définition des volumes et de doses à délivrer sur la tumeur et les

organes critiques.

- Une **curiethérapie interstitielle** peut être ajoutée si nécessaire, ainsi qu'un complément vaginal.

9. Chimiothérapie

(Vale, 2008 ; Haie-Meder, 2005)

- On privilégiera la participation aux essais thérapeutiques chaque fois que possible.

9.1. Traitement initial : radiochimiothérapie concomitante

- Il existe une supériorité thérapeutique de l'administration concomitante de cisplatine pendant la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule.

- **Indications** : stades IB2 à IVA ; N+ quel que soit le stade FIGO
- **Recommandations** : cisplatine (CDDP) 40 mg/m² hebdomadaire x 5 à 6
- **Option** : CDDP 50 mg/m² J1 + 5-Fluorouracile (5-FU) 750 mg/m² J1 à J5, reprise à J21
- **Si contre-indication au cisplatine** : carboplatine
- **Surveillance** : toxicité hématologique, rénale et digestive per- et post-thérapeutique.

9.2. Tumeurs métastatiques ou en rechute

(Tewari, 2014 ; Long, 2005 ; Moore, 2004 ; Kitagawa, 2015 ; Monk, 2009)

- **Difficultés** :
 - altération de la fonction rénale (sonde JJ) et de l'état général
 - toxicité souvent hématologique, rénale et neurologique
 - récurrence dans la zone irradiée : peu chimiosensible
 - risque fistulaire et infectieux.
- Le standard en 1^{ère} ligne est l'association de cisplatine/paclitaxel + bévacizumab (GOG 240) sous réserve des contre-indications et de l'évaluation du risque de fistule
 - Option si contre-indication cisplatine : carboplatine.
- La chimiothérapie doit être poursuivie jusqu'à progression et/ou toxicité ; la poursuite de l'avastin en entretien pourra être discutée en RCP.
- **Alternatives** :
 - topotécan/paclitaxel + bévacizumab
 - cisplatine/topotécan
 - cisplatine/paclitaxel
 - cisplatine/gemzar
 - cisplatine/vinorelbine
- Pas de standard en deuxième ligne : monochimiothérapies utilisables :
 - topotécan
 - docétaxel

- ifosfamide
- vinorelbine
- gemcitabine
- 5-FU.

10. Le traitement du cancer du col restant

- Les principes de traitement sont identiques à ceux définis pour les cancers sur utérus intact.
- La **toxicité digestive** attendue de la radiochimiothérapie est supérieure à celle du traitement de l'utérus en place.
- Le **traitement radiocuriethérapique exclusif ou une association radiochirurgicale** sont possibles.
- Sur col restant, la curiethérapie peut soulever des **problèmes techniques** particuliers.

11. Principes généraux de la prise en charge du cancer du col pendant la grossesse

- Le **diagnostic** lésionnel précis peut nécessiter une conisation, toujours possible (\pm cerclage).
- Le **traitement** immédiat ou différé doit tenir compte :
 - du stade et de l'évolutivité de la tumeur
 - de la maturité fœtale, à préciser avec l'équipe obstétrico-pédiatrique
 - du consentement éclairé de la mère.
- Un **avis** peut être demandé auprès d'une **équipe de référence**.
- Les **stades IA** peuvent être surveillés jusqu'à l'extraction fœtale, de préférence par césarienne.
- Pour les **autres stades**, la décision est prise en RCP.
- Pour plus de détails, voir les recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) : [French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy](#); 16/12/2008.
- RCP cancers et grossesse : déclaration sur RCP nationale à faire auprès du [réseau CALG](#) (Cancer Associé à La Grossesse) :

Coordonnateur : Pr Emile DARAÏ

Hôpitaux Universitaires Est parisien - Hôpital Tenon
 Service de gynéco-obstétrique et médecine de la reproduction
 Cancers survenant pendant une grossesse
 4 rue de la Chine
 75020 PARIS
 Tél : 01.56.01.73.18

cancer.grossesse@tnn.aphp.fr

Responsable opérationnel : Dr Lise Selleret

12. Surveillance

12.1. Examens cliniques et gynécologiques

- Interrogatoire et examen clinique, gynécologique avec toucher rectal :
 - tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans
 - tous les 6 mois les 3 années suivantes
 - puis 1 fois par an.

12.2. Examens paracliniques

- Scanner TAP annuel en option.
- Utérus en place : IRM à 6 mois puis annuelle pendant 2 ans + frottis annuel (en l'absence de radiothérapie ou curiethérapie).
- Le risque de séquelles urinaire et urétérale à distance doit être intégré dans la surveillance.
Une échographie pelvienne et rénale régulière (tous les 6 mois) peut être proposée.
- Dosage SCC si élevé initialement.
- Examens orientés en fonction des signes d'appel cliniques (imagerie, biopsie), du stade initial de la maladie, du risque de récurrence et du traitement initial (comorbidités).

12.3. Particularités

- Valeur très limitée des frottis après radiocuriethérapie (diagnostic différentiel difficile entre cellules dystrophiques et cellules tumorales) ; réaliser une biopsie en cas de lésion suspecte.
- Hormonothérapie substitutive de la ménopause n'est pas contre-indiquée pour les carcinomes épidermoïdes. Pour les adénocarcinomes, elle peut être discutée.

13. Bibliographie

- Barillot I, Haie-Méder C, Charra Brunaud C, Peignaux K, et al.
Radiotherapy of cervix and endometrial carcinoma
[Cancer Radiother. 2016;20 Suppl:S189-95](#)
- Deville P, Tavassoli Fattaneh A.
Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (World Health Organization Classification of Tumors)
International Agency for Research on Cancer, IARC Press Lyon 2003.
- Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al.
Recommendations for Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV.
[Radiother Oncol. 2005;74:235-45.](#)
- Haie-Meder C, de Crevoisier R, Bruna A, Lhommé C et al.
Association radio-chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un carcinome du col utérin.
[Bull Cancer 2005; 92: 1032-8.](#)
- Haute Autorité de Santé
[Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du col de l'utérus.](#)
Janvier 2015.
- Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T et al.
Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505.

- Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, *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;23:4626-33
- Mahé MA, Barillot I, Chauvet B.
Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy: 2nd edition.
Cancer Radiother. 2016 ;20 Suppl:S4-7.
- Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE *et al.*
Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.
J Clin Oncol. 2009;27:4649-55.
- Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT *et al*
Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.
J Clin Oncol. 2004;22:3113-9
- Piver MS, Rutledge F, Smith JP.
Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer.
Obstet. Gynecol. 1974; 44: 265-72.
- Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, *et al.*
Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy- 3D dose
Radiother Oncol. 2006 ;78:67-77. Epub 2006 Jan 5.
- Querleu D, Morrow CP.
Classification of radical hysterectomy.
Lancet Oncol. 2008 ;9:297-303.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT *et al.*
Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer.
N Engl J Med. 2014;370:734-43
- Vale C, Tierney JF, Stewart LA, Brady M *et al.*
Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer :
A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized
Trials.
Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration.

14. Protocole IRM

- Opacification vaginale optionnelle (meilleure étude 1/3 supérieur du vagin).
- Séquences indispensables :
 - T2 sans FAT SAT haute résolution, petits champs, coupes fines
 - sagittales T2 strictes
 - axiales T2 perpendiculaires au col (étude paramètre)
 - coronales T2 parallèle au grand axe du col
 - Etude ganglionnaire
 - axiales T2 strictes sans FAT SAT, grand champ de la symphyse pubienne aux hiles rénaux.
- En option :
 - Séquence de diffusion : b 1000
 - Injection de gadolinium (dynamique)
 - Dans le plan perpendiculaire à l'axe du col
 - Si lésion pas clairement visible en T2
 - Recommandée en post-thérapeutique, si suspicion de récurrence, fistule ou envahissement vésical ou rectal.