



RÉFÉRENTIEL POUR LES CANCERS GYNECOLOGIQUES

Le Conseil scientifique du domaine de la santé valide le référentiel suivant pour les cancers gynécologiques, élaboré par l'Institut national du cancer:

LE REFERENTIEL (« GUIDELINE ») NATIONAL POUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT DES CANCERS GYNECOLOGIQUES

Les guidelines du National Cancer Center Network (NCCN), de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) et de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sont également acceptées et peuvent servir de référence notamment dans les RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

Note: La dernière version publiée fait référence.

Groupe de travail du Conseil scientifique

Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
M Yves BRUCH	membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels.

Le référentiel (« guideline ») national pour le diagnostic et le traitement des cancers gynécologiques

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL : Dr Olfa CHOUCANE MLIK, Dr Adrián CUEVAS-BOURDIER (Anatomo-pathologie, LNS); Dr Filip DE BRUYNE (Gynécologie-obstétrique, CHL); Dr Sirius DJAHANSOUZI (Gynécologie-obstétrique, CHEM); Dr Caroline DUHEM (Oncologie, CHL); Dr Laurent JUNCKER (Gynécologie-obstétrique, HRS); Dr Françoise LE MOINE (Oncologie, CHEM); Dr Philippe NICKERS (Radiothérapie, CFB); Dr Marion PECASTAINGS (Radiodiagnostic, HRS); Dr Véronique THOMA (Gynécologie-obstétrique, CHdN).

TABLE RONDE EN RADIOLOGIE : Dr Caroline LARROUSSE (Radiologie, CHdN); Dr Vincent LENS (Radiologie, CHL); Dr Jean-Christophe MATTE (Radiologie, CHEM); Dr Philippe NICKERS (Radio-oncologie, CFB); Dr Patrick PAULUS (Médecine Nucléaire, CHL); Dr Marion PECASTAINGS (Radiologie, HRS); Dr Daniel POOS (Radiologie, CHEM).

GESTION, COORINATION ET SYNTHÈSE : Dr Guy BERCHEM, Dr Nikolai GONCHARENKO.

1. Table des matières

1. Table des matières	2
2. Dispositions (remarques) générales	3
3. Cancer du col utérin.....	5
4. Cancer de l'endomètre (corps de l'utérus).....	9
5. Cancer de l'ovaire	13
6. ANNEXE	19
a) Borderline Tumours (BOT) / Tumeurs « borderline »	19
b) Ovarian Germ Cell and Stromal Tumours / Tumeurs ovariennes des cellules germinales et du stroma.....	20
c) Ovarian Germ Tumours / Tumeurs ovariennes des cellules germinales.....	20

2. Dispositions (remarques) générales

- Ce référentiel (« guideline ») exclut les recommandations sur la prévention et le dépistage des cancers gynécologiques, mais inclut bien le traitement des lésions pré-néoplasiques.
- Ce référentiel donne la priorité aux cancers gynécologiques de haute fréquence et se réfère aux référentiels nationaux pour les cancers plus rares. Par exemple, le référentiel national pour le *cancer du vagin* n'a pas été abordé pour l'instant.
- Les pathologies suivantes sont considérées dans le texte actuel :
 - *Le cancer du col utérin*
 - *Le cancer de l'endomètre (du corps de l'utérus)*
 - *Le cancer de l'ovaire.*
- Les référentiels suivants sont directement applicables au Luxembourg dans leurs dernières éditions :
 - **Générales :**
 - « ESMO Clinical Practice Guidelines : Gynaecological Cancers »^{1,2} (*principales*)
 - « NCCN Guidelines »^{3,4} (*alternatives*)
 - **Pour les « borderlines » :**
 - NCCN : « Ovarian cancer, including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer »⁵
 - « Leitlinienprogramm Onkologie »⁶ : « S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours »⁷

¹ European Society for Medical Oncology, www.esmo.org.

²<http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers>

³ National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org.

⁴ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2015.

⁶ <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de>

⁷ S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours: Short version 1.0 - AWMF registration number: 032/035OL, June 2013. Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuß A, du Bois A, Petru E, Meier W, Ortner P, König K, Lindel K, Grab D, Piso P, Ortmann O, Runnebaum I, Pfisterer J, Lüftner D, Frickhofen N, Grünwald F, Maier BO, Diebold J, Hauptmann S, Kommos F, Emons G, Radeleff B, Gebhardt M, Arnold N, Calaminus G, Weisse I, Weis J, Sehouli J, Fink D, Burges A, Hasenburger A, Eggert C. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Sep;73(9):874-889.

- **Pour la radiothérapie :**
 - Centre François Baclesse (CFB)⁸ : Les référentiels des Bonnes Pratiques.
- Les recommandations spécifiques convenues par le groupe d'experts sont fournies dans ce document en indiquant leur classification et le niveau de preuve scientifique :
 - la classification des différentes recommandations
 - **Classe I** : Preuves scientifique / Consensus général qu'une procédure de diagnostic / traitement est bénéfique, utile et efficace.
 - **Classe II** : Preuves discordantes/ Différences d'opinion sur l'utilité / efficacité d'une procédure de diagnostic / traitement.
 - **Classe IIa** : Le poids des preuves / du consensus penche en faveur d'une utilité / efficacité.
 - **Classe IIb** : Utilité / Efficacité moins bien établies par les preuves scientifique / le consensus général
 - **Classe III** : Preuves scientifique / Consensus général qu'une procédure de diagnostic / traitement n'est pas utile / efficace et peut même être dangereux.
 - le niveau de preuve scientifique
 - **Niveau de preuve A** : Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses
 - **Niveau de preuve B** : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées
 - **Niveau de preuve C** : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.
- Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant des cancers gynécologiques :
 - il faut avoir passé quelques années de formation en oncologie gynécologique afin d'obtenir des qualifications suffisantes
 - le médecin doit assister régulièrement à des conférences et réunions locales et internationales dans le domaine de l'oncologie gynécologique
 - le médecin doit traiter régulièrement la quantité significative de patients atteints de la même pathologie pour maintenir sa qualification.

⁸ <http://www.baclesse.lu>

3. Cancer du col utérin

- Pour le cancer du col utérin, les référentiels suivants s'appliquent :
 - **Générales :**
 - ESMO (*principales*)
 - « Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines »⁹
 - NCCN (*alternatives*)
 - « Cervical Cancer »¹⁰
 - **Pour la radiothérapie :**
 - Centre François Baclesse (CFB)¹¹ : Les référentiels des Bonnes Pratiques.
- Les recommandations spécifiques suivantes ont été retenues par le groupe d'experts de l'INC :

I. Histologie

- Un rapport standard pour le cancer du col utérin élaboré sur la base du « Cancer Protocol Templates » du « College of American Pathologists »¹² devrait être utilisé.
- Afin d'évaluer la présence d'invasion lymphatique, un minimum 15 ganglions lymphatiques pelviens et de 10 ganglions lymphatiques paraaortiques doivent être analysés.^{13,14}

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe IIa ; Niveau B)

II. Staging

- Afin d'éviter les effets négatifs, il est obligatoire d'effectuer le staging avant la chirurgie.
- Un IRM centré sur le pelvis est obligatoire pour tous les cas.

⁹ Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27-32. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer>

¹⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 1.2017 – October 10, 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

¹¹ <http://www.baclesse.lu>

¹² College of American Pathologists, www.cap.org

¹³ AGO- Deutschland, Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. "Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf der Grundlage der S2k Leitlinie. April 2013.

¹⁴ Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Lancet. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

- Le PET scan peut donner des résultats faux négatifs.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

- Un PET-CT est indiqué dans les stades I évolués (ST IB2) défini par l'IRM et l'échographie.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

- Le staging opératoire semble être avantageux par rapport au PET scan, mais les résultats des études cliniques à ce jour ne sont pas encore concluants.^{15,16}

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe IIb ; Niveau B)

- Le staging doit être effectué de préférence par laparoscopie ou par chirurgie (aucune indication claire actuellement dans la littérature publiée).

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe III ; Niveau C)

- L'IRM sera réalisée avant tout traitement :
 - Gel intravaginal si possible, antispasmodiques
 - Deux plans, au moins en pondération T2, dont un perpendiculaire au col
 - Un plan en pondération T1 sans gadolinium
 - Une séquence de diffusion
 - Une série dynamique après injection de chélates de gadolinium, perpendiculaire au col
 - Un autre plan au moins après gadolinium
 - Réaliser une série récapitulative avec images clés, les mesures de la tumeur dans ses trois dimensions, et évaluer la distance par rapport au fond utérin

¹⁵ Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. Gouy S1, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, Bentivegna E, Pautier P, Deandreis D, Querleu D, Haie-Meder C, Leblanc E. J Clin Oncol. 2013 Aug 20;31(24):3026-33. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3520. Epub 2013 Jul 15.

¹⁶ Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. Marnitz S1, Martus P2, Köhler C3, Stromberger C4, Asse E5, Mallmann P6, Schmidberger H7, Affonso Júnior RJ8, Nunes JS9, Sehouli J10, Budach V4. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Feb 1;94(2):243-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.027. Epub 2015 Oct 20.

- Illustrer l'envahissement et les points de la classification FIGO^{17,18}.

*(Classification et niveau de preuve scientifique :
Classe III ; Niveau C)*

III. Oncogénétique

- *Pas de remarques particulières*

IV. Traitement

- L'approche globale de traitement doit considérer des aspects sexuels et la thérapie sexuelle¹⁹ :
 - L'impact du traitement sur la sexualité doit être présentée et expliquée avant le traitement
 - Les patients atteints de cancers gynécologiques subissent une morbidité sexuelle comme résultat du diagnostic et du traitement du cancer. Les médecins spécialistes engagés dans le traitement du cancer peuvent avoir un impact considérable sur la qualité de la vie des patients en abordant des questions sexuelles.
 - En cas de grossesse, la patiente doit être transférée ou son cas : exposé / référé pour le traitement vers un centre spécialisé, par ex. à l'Hôpital Universitaire de Louvain KUL (le site du « Registre des cancers pendant la grossesse »).

*(Classification et niveau de preuve scientifique :
Classe III ; Niveau C)*

V. Radiothérapie / chimiothérapie

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

¹⁷ Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 22.

¹⁸ FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. Jaime Prat corresponding author and FIGO Committee on Gynecologic Oncology. J Gynecol Oncol. 2015 Apr; 26(2): 87–89.

¹⁹ Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide. Huffman LB, Hartenbach EM, Carter J, Rash JK, Kushner DM. Gynecol Oncol. 2016 Feb;140(2):359-68. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.010. Epub 2015 Nov 7.

VI. Hormonothérapie

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

VII. Les soins de soutien « Supportive care »

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

VIII. « Follow-up »

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN.*

4. Cancer de l'endomètre (corps de l'utérus)

- Pour le cancer de l'endomètre, les référentiels suivants s'appliquent :
 - **Générales :**
 - ESMO (*principales*)
 - « Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines »^{20,21}
 - NCCN (*alternatives*)
 - « Uterine Neoplasms »²²
 - **Pour la radiothérapie :**
 - Centre François Baclesse (CFB)²³ : Les référentiels des Bonnes Pratiques.
- Les recommandations spécifiques suivantes ont été retenues par le groupe d'experts de l'INC :

I. Histologie

- Un rapport standard pour le cancer de l'endomètre élaboré sur la base du « Cancer Protocol Templates » du « College of American Pathologists »²⁴ devrait être utilisé.

II. Staging

- Pour les cancers de l'ovaire et de l'utérus le staging peropératoire représente actuellement la procédure de choix pour parfaire le diagnostic d'extension des lésions afin de définir la stratégie du traitement.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

²⁰ Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27-32. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer>

²¹ ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. Int J Gynecol Cancer. 2016 Jan;26(1):2-30.

²² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Uterine Neoplasms. Version 1.2017 – November 21, 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf

²³ <http://www.baclesse.lu>

²⁴ College of American Pathologists, www.cap.org.

- L'IRM centré sur le pelvis est obligatoire pour tous les cas, les patientes bénéficiant d'un CT scan pour la recherche d'adénopathies rétropéritonéales. Le PET Scan est réservé pour les tumeurs rares (type sarcome, choriocarcinome).

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

- L'IRM sera réalisée avant tout traitement :
 - Gel intravaginal pour évaluer l'envahissement cervical si possible, antispasmodiques
 - Deux plans, au moins en pondération T2, dont un perpendiculaire au col ou à l'endomètre
 - Un plan en pondération T1 sans gadolinium
 - Une séquence de diffusion
 - Une série dynamique après injection de chélates de gadolinium, perpendiculaire à l'endomètre
 - Un autre plan au moins après gadolinium
 - Réaliser une série récapitulative avec images clés, les mesures de la tumeur dans ses trois dimensions, et évaluer la distance par rapport au fond utérin
 - Illustrer l'envahissement et les points de la classification FIGO.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe III ; Niveau C)

III. Oncogénétique

- L'indication pour les tests d'oncogénétique est basée sur la suspicion de Syndrome de Lynch (HNPCC).

IV. Traitement

- *Pas de remarques particulières*

V. Radiothérapie / chimiothérapie

- Le temps entre la chimiothérapie et la radiothérapie est de maximum 4 semaines ou au plus tard 2 semaines après la réception du rapport d'analyse anatomo-pathologique ; le temps entre l'opération et le traitement adjuvant est de 4 semaines²⁵.

²⁵ Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S,

- L'Avastin® (bevacizumab) peut être utilisé pour le traitement de la maladie avancée / métastatique²⁶.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)

VI. Hormonothérapie

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

VII. Les soins de soutien « Supportive care »

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

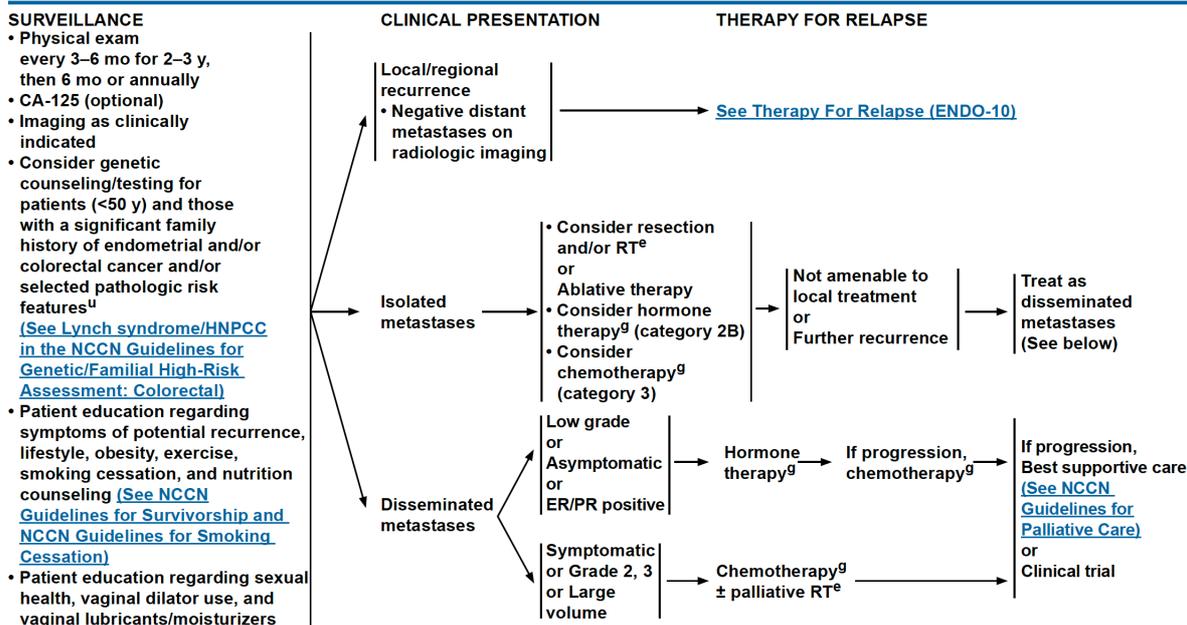
Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Eur J Cancer. 2010 Sep;46(13):2422-31.

²⁶ Les « guidelines » de l'ESMO 2012 sont publiées avant que le produit a été mis sur le marché.

VIII. « Follow-up »

- Le suivi est effectué conformément :
 - aux référentiels NCCN²⁷ :

Printed by Nikolai Goncharenko on 3/11/2016 9:21:13 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



^eSee [Principles of Radiation Therapy for Uterine Neoplasms \(UN-A\)](#).

^gSee [Systemic Therapy for Recurrent, Metastatic, or High-Risk Disease \(ENDO-C\)](#).

^uRecently, immunohistochemistry (IHC) and/or microsatellite instability (MSI) screening of all colorectal and endometrial cancers, regardless of age at diagnosis or family history, has been implemented at some centers to identify individuals at risk for Lynch syndrome (LS). An infrastructure needs to be in place to handle the screening results. IHC and/or MSI screening is usually performed on epithelial tumors and not malignant mesenchymal (sarcoma).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2016, 11/20/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

ENDO-9

- aux référentiels ESMO : Les patients doivent être suivis tous les 3-4 mois avec un examen physique et gynécologique pour les 2 premières années, puis avec un intervalle de 6 mois jusqu'à 5 ans. D'autres examens peuvent être effectués si indiqués cliniquement. L'utilité des frottis de PAP pour la détection des récives locales n'a pas été démontrée.²⁸

²⁷ NCCN Guidelines Version 2.2016, Endometrial carcinoma.

²⁸ Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C. ESMO 2011. Ann Oncol (2011) 22 (suppl 6) : vi35-vi39.

5. Cancer de l'ovaire

- Pour le cancer de l'ovaire, les référentiels suivants s'appliquent :
 - **Générales :**
 - ESMO (*principales*)
 - « Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines »²⁹
 - « Non-Epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines »^{30, 31}
 - NCCN (*alternatives*)
 - « Ovarian cancer, including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer »³².
 - **Référentiels pour les « borderlines » :**
 - NCCN
 - « Ovarian cancer, including Fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer »³³.
 - « Leitlinienprogramm Onkologie »
 - « S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours »³⁴.

²⁹ Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Epithelial-Ovarian-Carcinoma>

³⁰ Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii20-6. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Non-Epithelial-Ovarian-Cancer>

³¹ Ces « guidelines » sont directement applicables, toutefois ils n'ont pas été évalués en détail et précisés par le groupe.

³² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

³³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

³⁴ S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours: Short version 1.0 - AWMF registration number: 032/035OL, June 2013. Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuß A, du Bois A, Petru E, Meier W, Ortner P, König K, Lindel K, Grab D, Piso P, Ortmann O, Runnebaum I, Pfisterer J, Lüftner D, Frickhofen N, Grünwald F, Maier BO, Diebold J, Hauptmann S, Kommos F, Emons G, Radeleff B, Gebhardt M, Arnold N, Calaminus G, Weisse I, Weis J, Sehouli J, Fink D, Burges A, Hasenburger A, Eggert C. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Sep;73(9):874-889. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/media/OvCa_LL_englische_Kurzversion_01.pdf

- **Pour la radiothérapie :**
 - Centre François Baclesse (CFB)³⁵ : Les référentiels des Bonnes Pratiques.
- Les recommandations spécifiques suivantes ont été retenues par le groupe d'experts de l'INC :

I. Histologie

- Un rapport standard pour le cancer de l'ovaire élaboré sur la base du « Cancer Protocol Templates » du « College of American Pathologists »³⁶ devrait être utilisé.

II. Staging

- Il y a des variations reconnues dans l'infrastructure institutionnelle, la spécialisation des médecins et les approches thérapeutiques³⁷
(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)
- Pour les cancers de l'ovaire et de l'utérus, le staging peropératoire représente actuellement la procédure de choix pour parfaire le diagnostic d'extension des lésions afin de définir la stratégie^{38,39,40,41}

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)

³⁵ <http://www.baclesse.lu>

³⁶ College of American Pathologists, www.cap.org.

³⁷ Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Gynecol Oncol. 2009 Feb;112(2):422-36.

³⁸ Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Cancer. 2009 Mar 15;115(6):1234-44.

³⁹ Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis from a randomized trial. Trimbos B, Timmers P, Pecorelli S, Coens C, Ven K, van der Burg M, Casado A. J Natl Cancer Inst. 2010 Jul 7;102(13):982-7.

⁴⁰ Innovations in Cervical and Endometrial Cancer. Mallmann P, Beckmann MW, Emons G. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Sep;73(9):908-910.

⁴¹ AGO-Deutschland, Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. "Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf der Grundlage der S2k Leitlinie. April 2013.

- Le staging doit être effectué en préférence par laparoscopie ou la chirurgie (aucune indication claire actuellement dans la littérature publiée).

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau C)

III. Oncogénétique

- Pour la majorité des cancers de l'ovaire, le test de BRCA1/2 doit être effectué sur la tumeur, et si le résultat est positif, le test doit être fait aussi sur la ligne germinale.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)

- Pour les cancers séreux de haut grade (« high-grade serous ovarian cancers »), soit environ 60 – 70% des cancers épithéliaux de l'ovaire, il faut procéder à une recherche systématique des mutations germinales de BRCA 1 et 2 (test sanguin par oncogénéticien) ; si cette recherche est négative, il faut procéder à une recherche de mutation somatique de BRCA 1 et 2 dans le tissu tumoral. Ceci est essentiel pour pouvoir, dans l'état actuel des choses, faire bénéficier d'un traitement de maintenance par PARP inhibiteur (olaparib) en 2^e ligne après chimiothérapie.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)

IV. Traitement

- La chirurgie est la principale modalité de traitement des cancers de l'ovaire et de l'utérus^{42,43,44,45}

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

⁴² Innovations in Cervical and Endometrial Cancer. Mallmann P, Beckmann MW, Emons G. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013 Sep;73(9):908-910.

⁴³ AGO-Deutschland, Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. "Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms. Aktualisierte Empfehlungen der Kommission Uterus auf der Grundlage der S2k Leitlinie. April 2013.

⁴⁴ ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. Ann Oncol. 2016 Jan;27(1):16-41.

⁴⁵ Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8.

- Le résultat du traitement du cancer de l'ovaire (l'impact sur la survie sans progression et la survie globale) est principalement déterminé par la chirurgie avec l'élimination de toutes les manifestations tumorales et l'atteinte du statut « tumour free »^{46,47}

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

- Le traitement des cancers « borderline » devrait suivre les recommandations du NCCN⁴⁸ ou de la « S3-Guideline sur les diagnostics, la thérapie et le suivi des tumeurs ovariennes malignes »⁴⁹ (voir également l'annexe).
- Les études ont montré des résultats positifs de la Chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) pour le traitement du cancer de l'ovaire (par ex. Vermorken *et al.*), mais la CHIP n'est pas souvent utilisée en raison des effets secondaires forts.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)

V. Radiothérapie / chimiothérapie

- Place de l'olaparib en 2^e maintenance platine sensible chez les patientes porteuses d'une mutation germinale ou somatique de BRCA1/2.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe III ; Niveau C)

- Pour le cancer de l'ovaire, la chimiothérapie néoadjuvante est moins efficace que la chirurgie directe⁵⁰ :

La chimiothérapie néoadjuvante qui est suivie par la chirurgie de débulking d'intervalle n'est pas inférieure à la chirurgie de débulking primaire suivie par la chimiothérapie comme option de traitement pour les patients avec le

⁴⁶ Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44.

⁴⁷ Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1248-59.

⁴⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2015.

⁴⁹ S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours: Short version 1.0 - AWMF registration number: 032/035OL, June 2013. Wagner U, Harter P, Hilpert F, Mahner S, Reuß A, du Bois A, Petru E, Meier W, Ortner P, König K, Lindel K, Grab D, Piso P, Ortmann O, Runnebaum I, Pfisterer J, Lüftner D, Frickhofen N, Grünwald F, Maier BO, Diebold J, Hauptmann S, Kommos F, Emons G, Radeleff B, Gebhardt M, Arnold N, Calaminus G, Weisse I, Weis J, Sehouli J, Fink D, Burges A, Hasenburger A, Eggert C. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Sep;73(9):874-889.

⁵⁰ Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2;363(10):943-53.

carcinome ovarien volumineux de stade IIIC ou IV. La résection complète de toutes les maladies macroscopiques, qu'elles soient effectuées en tant que traitement primaire ou après chimiothérapie néoadjuvante, reste l'objectif chaque fois qu'une chirurgie cytoréductrice est pratiquée.

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe II ; Niveau B)

- Les référentiels pour la chimiothérapie pour les cancers de l'ovaire sont différenciés entre le cancer de l'ovaire précoce (stade I-IIa) et le cancer de l'ovaire avancé (stade IIb-IV). Le traitement standard est actuellement le carboplatin et le paclitaxel et le Bevacizumab +/- :^{51,52,53,54,55}
 - Stades IIb-IV : carboplatin-paclitaxel +/- bevacizumab (en fonction de l'existence d'une maladie résiduelle post opératoire ou non)
 - Stades IIIb+ : carboplatin-paclitaxel + bevacizumab
 - Stades I-IIa : carboplatin monothérapie ou carboplatin-paclitaxel (généralement réalisée, mais il n'existe aucune preuve fondée sur l'étude de phase III).

(Classification et niveau de preuve scientifique : Classe I ; Niveau A)

- La chimiothérapie intrapéritonéale peut se discuter dans les stades II et III avec <1 cm de tumeur résiduelle après la chirurgie⁵⁶.

⁵¹ Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD004706.

⁵² Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 17;(12):CD004706.

⁵³ Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. Trimbos JB1, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. J Natl Cancer Inst. 2003 Jan 15;95(2):113-25.

⁵⁴ Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R; Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 2003 Sep 1;21(17):3194-200. Epub 2003 Jul 14.

⁵⁵ Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2473-83.

⁵⁶ Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group. N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):34-43.

VI. Hormonothérapie

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

VII. Les soins de soutien « Supportive care »

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN*

VIII. « Follow-up »

- *Pas de remarques particulières par rapport aux référentiels de l'ESMO et du NCCN.*

6. ANNEXE

a) Borderline Tumours (BOT) / Tumeurs « borderline »⁵⁷

No.	Recommendations/Statements	GR	LoE	Sources
11.1.	Borderline tumours must be distinguished according to the WHO classification and categorised into subtypes. This should include the categorisation of any existing implants (invasive – non invasive) as well as information about microinvasion.	CC		[184]
11.2.	Careful surgical staging is necessary and, in addition to complete removal of the tumour (including bilateral salpingo-oophorectomy), should include inspection of the abdomen with peritoneal wash cytology, resection of all abnormal areas, peritoneal biopsies of unremarkable areas and omentectomy. In mucinous borderline tumours, metastasis of extraovarian tumours must be excluded; an appendectomy is necessary to exclude a primary appendiceal neoplasm.	B	2+	Primary studies: [185–189]
11.3.	There are some indications that performing cystectomy instead of ovariectomy and carrying out a fertility-preserving procedure instead of bilateral salpingo-oophorectomy is associated with higher rates of recurrence.	ST	2+	Primary studies: [190]
11.4.	If the patient wishes to have children/wishes to preserve endocrine functions, a fertility-preserving procedure can be carried out. The patient must be informed about the increased risk of recurrence associated with this procedure.	0	2+	Guidelines: [2] Primary studies: [191]
11.5.	There is no persuasive evidence for the effectiveness of adjuvant therapy for the treatment of borderline tumours.	ST	1+	Guidelines: [2] Primary studies: [192]
11.6.	Patients with borderline tumours must not receive adjuvant therapy.	A	1+	Guidelines: [2] Primary studies: [192]

Abbreviation	Meaning
AUC	Area under the Curve
GR	Grade of Recommendation, A = strongly recommended, B = recommended, 0 = neither recommended nor not recommended
HIPEC	Hyperthermal Intraperitoneal Chemotherapy
HT	Hormone Therapy
CC	Clinical Consensus
GL	Guideline
LoE	Level of Evidence
OL	German Guideline Programme in Oncology
OP	Operation
ST	Statement
TVS	Transvaginal sonography
WHO	World Health Organisation

⁵⁷49 au-dessus, et les références dans la publication.

b) Ovarian Germ Cell and Stromal Tumours / Tumeurs ovariennes des cellules germinales et du stroma⁵⁸

No.	Recommendations/Statements	GR	LoE	Sources
12.1.	The diagnosis of germ cell and stromal tumours must done in a similar manner as the diagnosis of ovarian cancer.	CC		
12.2.	Optimal staging must include the following procedures: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Lower median laparotomy ▶ Inspection and palpation of the entire abdominal cavity ▶ Peritoneal cytology ▶ Removal of the tumour with salpingo-oophorectomy ▶ For potentially malignant tumours (granulosa cell tumours, Sertoli-Leydig cell tumours G2/G3 or steroid cell tumours NOS): <ul style="list-style-type: none"> ▶ Definitive operative staging analogous to that for ovarian cancer. ▶ The benefit of systematic lymphonodectomy when lymph nodes are unremarkable has not been proven. ▶ If the uterus is not removed, hysteroscopy and curettage are recommended (to exclude endometrial hyperplasias or endometrial carcinoma). 	A	2+	Primary studies: [193–196]
12.3.	Fertility-preserving procedures should be considered when treating younger patients.	B	2+	Primary studies: [53]
12.4.	The benefit of adjuvant radiotherapy, chemotherapy or endocrine therapy after complete resection has not been proven and is controversially discussed in the literature.	ST	2+	Primary studies: [197, 198]
12.5.	Platinum-based chemotherapy should be considered for tumours which are stage IC or higher or if residual tumour is still present.	B	2+	Primary studies: [199–202]

c) Ovarian Germ Tumours / Tumeurs ovariennes des cellules germinales⁵⁹

No.	Recommendations/Statements	GR	LoE	Sources
13.1.	The diagnosis of ovarian germ cell tumours must done in a similar manner as the diagnosis for ovarian cancer.	CC		
13.2.	The goal of surgical treatment is, in addition to histological typification, complete resection of the tumour and adequate staging while preserving fertility if the remaining genital area is unremarkable. The benefit of systematic lymphonodectomy when lymph nodes are unremarkable has not been proven.	ST	2+	Primary studies: [53, 203–212]
13.3.	No adjuvant chemotherapy is required for stage IA tumours.	A	2+	Primary studies: [213]
13.4.	For cancers > FIGO IA, platinum-based risk-adapted chemotherapy must be carried out, consisting of 2–4 cycles of 2 or 3 cytostatic drugs*.	A	2+	Primary studies: [213, 214]
13.5.	In patients with advanced stage tumours, primary chemotherapy can be administered to preserve fertility. Resection of the residual tumour and of residual metastases must be planned after 3 or 4 cycles of chemotherapy have been concluded.	CC		
13.6.	In addition to standard follow-up examinations, follow-up must also include the determination of specific tumour markers.	CC		

⁵⁸49 au-dessus, et les références dans la publication.

⁵⁹49 au-dessus, et les références dans la publication.

SCHEMA DE BONNES PRATIQUES POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS DU COL UTERIN STADES NON-METASTATIQUES (version Centre François Baclesse 02/2017)

CLASSIFICATION FIGO

(UICC : TNM Atlas, Edition 2017)

Stade 0 : carcinome in situ

Stade I : carcinome cervical limité à l'utérus (l'extension au corps utérin n'est pas prise en compte)

IA : carcinome invasif diagnostiqué uniquement par l'examen histologique

IA1: invasion du stroma inférieure ou égale à 3 mm en profondeur et inférieure ou égale à 7 mm dans l'extension en surface

IA2: invasion du stroma supérieure à 3 mm en profondeur mais ≤ 5 mm et inférieure ou égale 7 mm dans l'extension en surface

IB : lésion cliniquement visible limitée au col ou lésion microscopique plus étendue que T1a2/IA2

IB1: lésion cliniquement visible inférieure ou égale à 4 cm dans sa plus grande dimension

IB2: lésion cliniquement visible supérieure à 4 cm dans sa plus grande dimension

Stade II : tumeur s'étendant au-delà de l'utérus mais sans envahissement de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

IIA : pas d'envahissement du paramètre (A1 ou A2 selon que diamètre de tumeur ≤ 4 ou > 4 cm)

IIB : envahissement du paramètre

Stade III : carcinome cervical étendu à la paroi du pelvis et/ou envahissant le tiers inférieur du vagin et/ou entraînant une hydronéphrose ou une insuffisance rénale

IIIA : tumeur envahissant le tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi du pelvis

IIIB : tumeur étendue à la paroi du pelvis et/ou entraînant une hydronéphrose ou une insuffisance rénale

Stade IVA : tumeur envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin

Stade IVB : métastases à distance

BILAN D'EXTENSION

STANDARD :

Biopsie dirigée sous colposcopie : assure le diagnostic

Conisation en cas de suspicion de cancer non démontré par la biopsie

Examen sous anesthésie (générale ou loco-régionale) multidisciplinaire +/- cysto-rectoscopie

IRM pelvi-abdominale +/- Scanner abdomino-pelvien si IRM contrindiquée

Echographie endovaginale

PET Scanner

Cœlioscopie lombo-aortique : En cas d'infiltration suspectée de la zone ganglionnaire lombo-aortique, une étude de Phase III allemande publiée en 2016 a démontré la supériorité diagnostique de la chirurgie sur l'imagerie habituelle (PET Scanner-, CT scan - ...). La technique est recommandée dans les lignes de conduite diagnostique et thérapeutique par l'Institut National du Cancer

MOYENS THERAPEUTIQUES

LA CURIETHERAPIE

But : augmenter la dose reçue dans les tissus utérins et du fond vaginal à des niveaux supérieurs à ceux obtenus avec la radiothérapie externe.

Méthode : * endocavitaire (sources radioactives d'iridium au contact de la tumeur)

- en haut débit de dose (HDR) (débit de l'ordre de 2 à 3 Gy/minute), en post-opératoire après hystérectomie
- en débit de dose pulsé (PDR) (débit de l'ordre de 0,4 Gy/heure), utérus en place

* interstitielle (sources radioactives d'iridium implantées dans les tissus)

LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

But : traiter la maladie centro-pelvienne (utérus, vagin, partie proximale des paramètres) et la région latéro-pelvienne (partie distale des paramètres et les chaînes ganglionnaires iliaques externes, hypogastriques et iliaques primitives)

Moyen : énergie de 18MV, limite supérieure L4 – L5 (standard), ou L5 – S1 (option), limite inférieure avec marge de sécurité minimale de 4 cm.

- radiothérapie pré-opératoire :
dans les stades II avec facteurs de mauvais pronostic (tumeur volumineuse ou envahissement ganglionnaire pelvien)
- radiothérapie exclusive :
dans les stades III ou IVA en association à une chimiothérapie concomitante
- radiothérapie post-opératoire :
dans les formes associées à des facteurs de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire pelvienne, tissu tumoral résiduel microscopique ou macroscopique)

LA CHIRURGIE

But : exérèse curative de toute la tumeur, elle doit être étendue aux sites habituellement tumoraux.

La chirurgie peut faire suite à une curiethérapie première ou à une irradiation première.

Méthode :

- **colpohystérectomie**, Piver 2 et plus, (hystérectomie élargie), avec ablation des paramètres et du 1/3 supérieur du vagin
- **lymphadénectomie pelvienne bilatérale** (ganglions iliaques externes, sous-veineux et inter-iliaques), **la lymphadénectomie lombo-aortique**
- **annexectomie** en fonction du stade, du type histologique et de l'âge de la patiente, **transposition ovarienne** possible chez la femme jeune présentant une petite tumeur, afin de préserver la sécrétion hormonale.
- **hystérectomie totale, Piver 1**, en complément d'une irradiation
- **interventions plus étendues, d'indications exceptionnelles**, (pelvectomies antérieures et/ou postérieures), habituellement réservées aux récurrences tumorales.

LA CHIMIOThERAPIE

But : améliorer le contrôle loco-régional et la survie (sans récurrence et globale) par une action radio-sensibilisante lorsqu'elle est administrée en concomitant à la radiothérapie.

Méthode : le platine (éventuellement associé au fluoro-uracile) est la drogue de référence.

Remarque : surveillance du taux d'hémoglobine, Epo si nécessaire

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

STADE IA la chirurgie est le traitement standard

(la conisation est toujours nécessaire pour le diagnostic)

- **Stade IA1 (avec invasion de 1 à 3 mm)**

options :

- conisation in sano
- trachélectomie
- hystérectomie – annexectomie (à discuter en fonction du type histologique et de l'âge de la patiente)

- **Stades IA2**

options :

- hystérectomie (après conisation in sano sans emboles tumoraux vasculaires)
- trachélectomie

- hystérectomie avec colpectomie et lymphadénectomie pelvienne (après conisation avec emboles tumoraux vasculaires)

STADE IB1

trois options possibles (résultats non-significativement différents)

- association radiochirurgicale
 - curiethérapie utéro-vaginale (60 Gy isodose d'enveloppe)
 - colpohystérectomie et lymphadénectomie pelvienne (6 semaines après la curiethérapie)
 - radiothérapie externe ganglionnaire (50 Gy) si les ganglions sont envahis (ou en absence de curage)

- radiothérapie externe - curiethérapie exclusive
 - radiothérapie externe pelvienne (45 Gy) avec éventuel complément ganglionnaire (55 Gy dans les aires ganglionnaires)
 - curiethérapie utéro-vaginale de surdosage (de 15 à 20 Gy) (pour une dose totale centro-pelvienne supérieure à 65 Gy sur l'isodose de référence)

- chirurgie première : colpohystérectomie et lymphadénectomie pelvienne la radiothérapie est indiquée selon les facteurs de pronostic :
 - ganglions envahis (radiothérapie externe ganglionnaire 50 Gy)
 - extension centro-pelvienne (paramétriale et/ou recoupe positive) (radiothérapie externe pelvienne 50 Gy, avec éventuel surdosage centro-pelvien en curiethérapie)

STADE IB2

deux options possibles

- radio-chimiothérapie exclusive
 - radiothérapie externe pelvienne (45 Gy) avec complément ganglionnaire (55 Gy dans les aires ganglionnaires)
 - chimiothérapie concomitante à la radiothérapie externe (CISPLATINE et 5FU en administration hebdomadaire)
 - curiethérapie utéro-vaginale de surdosage (de 15 à 20 Gy) (pour une dose totale centro-pelvienne supérieure à 65 Gy sur l'isodose de référence (place possible pour une curiethérapie interstitielle en cas d'extension vaginale volumineuse ou paramètres)
 - une hystérectomie seconde, en particulier en cas de mauvaise réponse tumorale pourrait éventuellement se discuter en option, mais augmente fortement le risque de moribidité

- chirurgie première avec
 - colpohystérectomie élargie Piver 3 ou 4 (lorsque le chirurgien a acquis la certitude de réaliser une exérèse R0) avec lymphadénectomie pelvienne +/- lombo-aortique
 - irradiation postop. en cas de résultat pathologique non satisfaisant

STADES IIA atteinte limitée proximal 1/3 sup. vagin

tt. idem IB1, sauf si IIA2, alors traitement identique au stade IB2

STADES IIB proximal et IIA 1/3 moyen vagin

tt. idem IB2

STADES IIB distal, III et IVA

options : (selon extension loco-régionale)

- RTE exclusive et chimiothérapie concomitante
- ou
- chirurgie exclusive : exentération pelvienne (stades IV centro-pelviens)

REMARQUE : STADES IB à IVA avec atteinte des ganglions lombo-aortiques prouvée

Radiothérapie externe lombo-aortique en complément du traitement pelvien. La radiothérapie lombo-aortique est rendue plus accessible par les techniques en IMRT de type Archthérapie dynamique. Elle peut donc être proposée plus aisément en cas d'atteinte de ces zones ou de forte suspicion d'envahissement

SURVEILLANCE

- pas d'imagerie systématique
- examen général et gynécologique tous les 4 mois pendant 5 ans
- traitement hormonal substitutif non contre-indiqué

SYNOPSIS**des Bonnes Pratiques de traitement des cancers du col utérin, stades non métastatiques**

Stade	Standard	Options
<u>Stade IA1</u> (avec invasion de 1 à 3 mm)		conisation in sano ou hystérectomie- +/- annexectomie ou trachélectomie
<u>Stade IA2</u>		hystérectomie ou hystérectomie avec colpectomie et lymphadénectomie pelvienne ou trachélectomie
<u>Stade IB1</u>		<u>* association radiochirurgicale</u> • Curiothérapie utéro-vaginale • hystérectomie avec colpectomie et lymphadénectomie (6 semaines après la CT) • RTE ganglionnaire si N+ ou absence de curage ou * RTE et CT utérovaginale exclusive ou * chirurgie première suivie éventuellement de RTE et/ou CT vaginale
<u>Stade IB2</u>		* radiothérapie et chimio concomitante exclusive (hystérectomie seconde éventuelle en option) ou * colpohystérectomie élargie (si certitude R0) avec lymphadénectomie pelvienne +/- lombo-aortique RTE en cas de résultat pathologique non satisfaisant
<u>Stade IIA 1/3 sup.</u>		Idem stade IB1
<u>Stades IIA 1/3 moyen, IIA2 et IIB proximal</u>		Idem stade IB2
<u>Stade III et IVA</u>		- RTE et chimiothérapie concomitante ou - chirurgie exclusive (exentération pelvienne)
<u>Stade IB- IVA avec atteinte des ganglions lombo-aortiques</u>	(traitement centro-pelvien selon options des stades III et IVA)	RTE et chimiothérapie concomitante

OPTION 1 :

Un nouveau protocole a été développé au CFB associant Radiothérapie Conformationnelle en IMRT de type Arcthérapie dynamique, le tout suivi d'une surimpression ganglionnaire et/ou du col utérin par radiothérapie stéréotaxique robotisée de type Cyberknife. Dans ces situations, l'Arcthérapie permet de délivrer 50 Gy dans les grands volumes (et non plus 45 Gy). Par ailleurs, elle permet de réaliser une surimpression concomitante dans la tumeur macroscopique pour atteindre 60 Gy à ces niveaux (technique assez similaire à ce qui se pratique dans le cancer du sein actuellement). Ensuite, par CyberKnife on délivre deux fois 6.5 Gy dans le résidu tumoral macroscopique. Dans ce cas le CyberKnife vient remplacer la curiethérapie. Ces nouvelles technologies devraient augmenter le contrôle loco-régional de la maladie tout en diminuant les risques de toxicités suite à une meilleure précision.

SCHEMA DE BONNES PRATIQUES POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'ENDOMETRE STADES NON-METASTATIQUES (version Centre François Baclesse 02/2017)

CLASSIFICATION FIGO

(UICC : TNM Atlas, EDITION 2017)

Stade 0 : carcinome in situ (carcinome pré-invasif)

Stade I : tumeur limitée au corps utérin

IA : limitée à l'endomètre ou infiltrant moins de la ½ de l'épaisseur du myomètre

IB : envahissement \geq ½ épaisseur du myomètre

Stade II : tumeur envahissant le col mais ne dépassant pas les limites de l'utérus

Stade III : envahissement local ou régional codifié comme suit :

IIIA : tumeur envahissant la séreuse et/ou les annexes

IIIB : tumeur envahissant le vagin ou les paramètres

IIIC : adénopathie métastatique pelvienne (C1) ou para-aortique (C2)

Stade IVA : tumeur envahissant la muqueuse vésicale et/ou la muqueuse intestinale

REMARQUE : on distingue les formes de bon pronostic T1 associant les adénocarcinomes endométrioïdes et les formes T2 de pronostic réservé incluant les tumeurs séreuses, à cellules claires, et les tumeurs mullériennes. Les formes T2 demandent systématiquement une chirurgie recommandée pour les tumeurs ovariennes.

REMARQUE : l'infiltration des vaisseaux lymphatiques n'est considérée pour les traitements adjuvants à la chirurgie que lorsqu'elle est importante (voir résultats Etude PORTEC publiés dans EJC).

BILAN D'EXTENSION

STANDARD :

- Examen clinique
- Echographie vaginale
- Hystéroscopie, Biopsie utérine avec curetage de l'endocol (pour objectiver l'existence d'un stade II)
- IRM pelvienne ou en cas de contre-indication un Scanner pelvi-abdominal pré-opératoire : évaluation de l'extension ganglionnaire
- CA 125 pré-opératoire :

- Radiographie pulmonaire
- PET Scanner : quand pathologie localement avancée ou de Type 2
- Coelioscopie lombo-aortique : En cas d’infiltration suspectée de la zone ganglionnaire lombo-aortique, une étude de Phase III allemande publiée en 2016 a démontré la supériorité diagnostique de la chirurgie sur l’imagerie habituelle (PET Scanner-, CT scan - ...). La technique est recommandée dans les lignes de conduite diagnostique et thérapeutique par l’Institut National du Cancer pour les carcinomes du col utérin

OPTIONS :

- Cystoscopie, Rectoscopie
à la demande selon les signes d’appel

MOYENS THERAPEUTIQUES

LA CHIRURGIE

- **cytologie péritonéale**
- **exploration abdominale complète**, palpation et **biopsies** de tous les ganglions ou lésions suspects
- **colpo-hystérectomie extrafasciale avec annexectomie bilatérale** (laparotomie ou voie basse ou par coelioscopie)
- **lymphadénectomie pelvienne bilatérale** (ganglions iliaques externes, sous-veineux découvrant le nerf obturateur) ou **prélèvement sous veineux** (sampling simple)

Recommandation :

la lymphadénectomie pelvienne n’est réalisée que si la patiente est en bon état général et si le geste chirurgical est techniquement aisé.

Repérage par des clips : des ganglions macroscopiquement envahis inextirpables

LA RADIOTHERAPIE ET LA CURIETHERAPIE

• **Radiothérapie externe post-opératoire**

Principe :

La radiothérapie pelvienne a pour but de diminuer les récurrences en zone irradiée, elle est indiquée en cas de risque de rechute pelvienne supérieur à 10 %.

Méthode :

Volume pelvien irradié :

- lymphadénectomie négative : 45 Gy (indication de RTE à discuter dans les cas d'extension extra-utérine)
- absence de lymphadénectomie : 50.4 Gy

REMARQUE : STADES IIC2 à IV : avec atteinte des ganglions lombo-aortiques. Radiothérapie externe lombo-aortique en complément du traitement pelvien. La radiothérapie lombo-aortique est rendue plus accessible par les techniques en IMRT de type Arcthérapie dynamique. Elle peut donc être proposée plus aisément en cas d'atteinte de ces zones ou de forte suspicion d'envahissement

• **Curiéthérapie post-opératoire**

Principe :

Augmenter la dose au contact du fond vaginal, dans la zone à risque de récurrence (tranche de section vaginale), pour réduire l'incidence des récurrences

Méthode :

Curiéthérapie en haut débit de dose (HDD)

- curiéthérapie vaginale exclusive : 3 applications de 7 Gy à 1 semaine d'intervalle
- curiéthérapie vaginale de surdosage (après radiothérapie externe) : 2 applications de 7 Gy à 1 semaine d'intervalle

Curiéthérapie interstitielle du fond vaginal, option discutée en cas de recoupe positive

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

STADE I

* **Traitement chirurgical :**

Stade IA G1+G2 : Exploration, Cytologie, Hystérectomie abdominale et Annéxectomie bilatérale (Alternative : Hystérectomie vag coelio assistée + Annéxectomie bilatérale)

Stade IAG3 : Exploration, Cytologie, Hystérectomie abdominale + Annéxectomie , Lymphadénectomie (Alternative : Hystérectomie vag coelio assistée + Annéxectomie bilatérale, Lymphadénectomie coelioscopique)

Stade IB G1 : Exploration, Cytologie, Hystérectomie abdominale et Annexectomie bilatérale (Alternative : Hystérectomie vag coelio assistée + Annexectomie bilatérale)

Stade IB G2+G3 : Exploration, Cytologie, Hystérectomie abdominale + Annexectomie , Lymphadénectomie (Alternative : Hystérectomie vag coelio assistée + Annexectomie bilatérale, Lymphadénectomie coelioscopique)

Situations Formes T2: Exploration abdominale, omentectomie, Cytologie, Hystérectomie abdominale + Annexectomie , Lymphadénectomie pelvienne et para-aortique (Alternative : Hystérectomie vag coelio assistée + Annexectomie bilatérale, Lymphadénectomie coelioscopique)

* **Traitement complémentaire après chirurgie**

- **Stade IA grades 1 et 2 :** surveillance

Stade IB ou Stade IA grade 3 : radiothérapie externe en cas d'absence de curage ou en cas de curage positif suivie de curiethérapie vaginale de surdosage

Remarque : Toutes les formes T2 sont considérées comme agressives et demandent une radiothérapie post-opératoire selon les modalités décrites pour les Stades Ib. L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante doit être discuté en RCP mais est hautement conseillée.

STADE II

* **Traitement chirurgical**

Exploration, Cytologie, Hystérectomie radicale Piver II-III + Annexectomie bilatérale, Lymphadénectomie pelvienne et evt para-aortique

- * **Traitement complémentaire après chirurgie :** en principe, si marges chirurgicales saines, pas de traitement complémentaire. Si ganglions infiltrés, alors radiothérapie pelvienne +/- lombo-aortique à une dose de 45-50 Gy suivie de boost vaginal par curiethérapie (voir Stade Ib)

STADE III

* **Traitement chirurgical**

Exploration, Cytologie, Hystérectomie élargie + Annexectomie bilatérale, Omentectomie , Lymphadénectomie pelvienne et evt para-aortique

* **Traitement complémentaire après chirurgie**

standard :

- radiothérapie externe pelvienne (option : extension en lombo-aortique)
- suivie de
- curiethérapie vaginale de surdosage (option : curiethérapie interstitielle à discuter si recoupe positive)

option :

- chimiothérapie adjuvante

STADE IV

Exentération pelvienne si Lymphadenectomie para-aortique négative et infiltration isolée de la vessie ou du rectum

Ou

Radiothérapie palliative à la demande

PATIENTES MEDICALEMENT INOPERABLES

Alternative possible à la chirurgie, la radiothérapie exclusive est associée à un traitement médical (hormonal)

- radiothérapie externe
- suivie de
- curiethérapie utéro-vaginale

SURVEILLANCE

- pas d'imagerie systématique
- examen général et gynécologique tous les 4 mois pendant 5 ans
- traitement hormonal substitutif autorisé pour les grades I et II