

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 Bourgogne - Franche-Comté (**ONCOBFC**) et Grand Est (**RRCGE**) en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **8 février 2024**.

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 \(janvier 2017\)](#).
- Infections à Papillomavirus Humains (HPV) : [Cf. le site vaccination-info-service.fr](#)
- 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 février 2023) [consultable](#) ou [téléchargeable](#) sur le site Cancer info.
- L'**INCa** met à disposition des médecins généralistes un outil pratique "[Cancers invasifs du col utérin - Du diagnostic au suivi](#)"
- Depuis 2018, le programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été mis en place. Ce programme concerne toutes les femmes de 25 à 65 ans, sauf cas particuliers. [Cf. outils pour les professionnels de santé assurant le suivi gynécologique \(INCa\)](#).
- Tous les arbres décisionnels sont disponibles sur l'application mobile de l'ESGO sur Android et Apple : "[ESGO mobile](#)" ou "[ESGO Guides](#)".
- Trois cas particuliers seront précisés :
 - le cas d'une [découverte fortuite cancer du col de l'utérus lors d'une hystérectomie](#)
 - le cas du [cancer sur col restant](#)
 - la prise en charge du cancer du col [pendant la grossesse](#).

2. Anatomie pathologique

2.1. Les différents types de tumeurs invasives du col de l'utérus

2.1.1. Carcinomes épidermoïdes

- Carcinomes épidermoïdes HPV-induits (90-95%), HPV-HR+ p16+
- Carcinomes épidermoïdes non HPV-induits (5-7%), HPV-, p16- Biomol : mutations de KRAS, ARID1A, PTEN, TP53
- Carcinomes épidermoïdes NOS (HPV-HR +/- si test HPV ou IHC de p16 non accessible)

2.1.2. Carcinomes à différenciation mixte

- Carcinomes adéno-squameux et muco-épidermoïdes (5-6% des cancers du col) : HPV- induits (HPV16 et 18), p16+
- Carcinome adénoïde basal (forme pure très rare d'excellent pronostic) associé dans 90% avec une CIN 3 ou autre carcinome invasif HPV-induit : p16+

2.1.3. Adénocarcinomes

- Adénocarcinome HPV-induit (10-20% des cancers du col) : HPV 18, 16, 45+, p16+
- Adénocarcinome non HPV-induit (5% des adénocarcinomes) :
 - de type gastrique (10-15% des adénocarcinomes du col) :
 - IHC p16-/-, MUC6+, RO-, RP-, CK20+/-, CDX2+/-, PAX8+/-, PAX2-
 - Biomol : mutations de STK11 (possible Syndrome de Peutz-Jeghers), TP53 (50%), HER2, MDM2
 - à cellules claires (3-4% des adénocarcinomes du col) – DES associé ou sporadique
 - IHC : CK7+, HNF1β+, Napsine A+, AMACR+, RO-, p16+ ou – (10- 15% TP53 mutés)
 - Biomol : non spécifique
 - mésonephrique (<1%) associés aux vestiges mésonephriques / du canal de Wolff
 - IHC : GATA3+, CD10+, PAX8+, RO-, NapsineA-, AMACR-, TTF1+/-, calretinine+/- ? P53 non muté
 - Biomol : le plus souvent mutations de KRAS, 2/3 ARID1A/B ou SMARCA4, 1/3 BCOR/BCORL1, rarement TP53 ou CTNNB1, charge mutationnelle faible
- Adénocarcinomes NOS : endométrioïde ou séreux (<1%) après exclusion de toute extension cervicale d'un primitif endométrial

2.1.4. Autres tumeurs

- Tumeurs neuro-endocrine :
 - Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (très rares)
 - Le carcinome neuro-endocrines à petites cellules (SCNEC) : 1% des cancers gynéco (âge moyen de 48 ans), HPV-induit.
 - Les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (LCNEC) du col utérin : très rares
- Carcinosarcome : tumeur maligne biphasique : composante mésenchymateuse homologue ou hétérologue associée à une composante carcinomateuse
- Adénosarcome et carcinome mucoépidermoïde : très rare
- Tumeurs mésenchymateuses : très rares
- Tumeurs des cellules germinales : très rares

2.2. Frottis cervico-vaginal

- Pour le frottis suivre les recommandations du dépistage des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus publiée par l'INCA (e-cancer.fr)
- Le frottis n'est pas un test pour affirmer le caractère invasif de la lésion
- Le frottis est utile pour connaître le statut HPV

2.3. Biopsie / curetage endocervical

- Confirmation des anomalies du frottis cervico-vaginal, particulièrement pour les lésions de haut grade
- Utile pour les lésions cliniquement invasives (macroscopiques) et les lésions endocervicales
- Affirmation du diagnostic de cancer infiltrant, de la classification (OMS), du grade histologique et de l'origine précise de la tumeur éventuellement par immunohistochimie/ sous-typage/ phénotypage
- Evaluer les lésions associées HPV de non HPV, éventuellement réaliser une immunohistochimie p16
- En cas de discordance clinique, refaire un prélèvement histologique.

2.4. Conisation

- Essentiel pour les lésions infracliniques.
- Affirmation du diagnostic de cancer infiltrant, de la classification (OMS), du grade histologique et de l'origine précise de la tumeur éventuellement par immunohistochimie
- Degré d'invasion stromale verticale (profondeur) maximale de l'infiltration tumorale (mm)
- Degré d'invasion stromale horizontale (latérale) des lésions infiltrantes (mm)
- Estimation de l'invasion en quadrant et nombre de blocs
- Présence ou absence d'embolies vasculaires, éventuellement quantifier
- Qualité des limites d'exérèse chirurgicale : distance des lésions invasives et/ou in situ (mm) des marges endocervicale et exocervicale
- Evaluation du statut p16
- Evaluation du résidu tumoral après traitement néo-adjuvant

2.5. Hystérectomie

- Au minimum répondre aux données du compte rendu ACP (www.sfpathol.org)
- Affirmation du diagnostic de cancer infiltrant, de la classification (OMS), du grade histologique et de l'origine précise de la tumeur éventuellement par immunohistochimie
 - Degré d'invasion stromale verticale (profondeur) maximale de l'infiltration tumorale (mm)
 - Degré d'invasion stromale horizontale (latérale) des lésions infiltrantes (mm)
 - Estimation de l'invasion en quadrant
 - Estimation de l'invasion des structures anatomiques adjacentes (vagin, paramètres, annexes, vessie, rectum, péritoine...)
 - Statut ganglionnaire
- Présence ou absence d'embolies vasculaires, éventuellement quantifier
- Qualité des limites d'exérèse chirurgicale : distance des lésions invasives et/ou in situ (mm) des marges exocervicale ou vaginale et profonde
- Evaluation du statut p16
- Evaluation du résidu tumoral après traitement néo-adjuvant
- Evaluation du statut ganglionnaire
- Evaluation du stade FIGO/pTNM

3. Bilan initial

- **Examen gynécologique** et des biopsies :
 - si l'examen est difficile ou la tumeur volumineuse, ou si suspicion d'atteinte vésicale et/ou rectale sur l'imagerie, 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](#)). Evaluation :
 - taille tumorale
 - extension locorégionale : vagin, paramètres +++, paroi pelvienne, vessie, rectum
 - extension à distance : ganglions
 - L'IRM lombo-aortique peut être remplacée par un scanner abdominal selon disponibilités locales
 - **PET TDM à partir du stade IB3** ou si doute sur N+ : en option pour les stades IB2, si non réalisé : scanner thoraco-abdominopelvien
 - Pour le stade IB1 : scanner TAP optionnel.

- Les possibilités de préservation de la fertilité sont à évoquer chez les femmes en âge de procréer.

4. Classification TNM (9^{ème} édition - 2020)

Catégories TNM	Définition
TX	Tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur strictement limitée au col de l'utérus (une extension au corps de l'utérus doit être ignorée)
T1a	Carcinome invasif diagnostiqué par microscopie uniquement avec invasion stromale d'une profondeur maximale ≤ 5mm
T1a1	Invasion stromale mesurée ≤ 3 mm de profondeur
T1a2	Invasion stromale mesurée > 3 mm et ≤ 5 mm de profondeur
T1b	Carcinome invasif dont l'invasion la plus profonde > 5mm (supérieure au stade IA) ; lésion limitée au col et taille mesurée au maximum du diamètre tumoral; note : l'implication des espaces vasculaire/lymphatique ne doit pas faire changer la stadification, et l'extension latérale de la lésion ne doit plus être considérée.
T1b1	Carcinome invasif > 5 mm de profondeur de l'invasion stromale et ≤ 2cm dans sa plus grande dimension
T1b2	Carcinome invasif > 2 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T1b3	Carcinome invasif > 4cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur s'étendant au-delà du col mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
T2a	Tumeur limitée au 2 tiers supérieur du vagin sans invasion des paramètres
T2a1	Carcinome invasif ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
T2a2	Carcinome invasif > 4 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Avec invasion paramétriale mais épargant la paroi pelvienne
T3	Tumeur touchant le tiers inférieur du vagin et/ou s'étendant à la paroi pelvienne et/ou provoquant une hydronéphrose ou un rein non fonctionnel. Note : la paroi pelvienne est définie comme le muscle, le fascia, les structures neurovasculaires and les portions squelettiques du pelvis osseux; les cas où l'espace entre la tumeur et la paroi pelvienne est dépourvue de cancer par examination rectale sont des stades III (FIGO)
T3a	Carcinome impliquant le tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
T3b	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne et/ou présence d'hydronéphrose ou d'un rein non-fonctionnel (sauf si l'on sait que cela est dû à une autre cause)
T4	Carcinome envahissant la muqueuse de la vessie ou du rectum (prouvé par biopsie), ou s'étendant au-delà aux organes adjacents (un oedème bulleux, en tant que tel, ne permet pas d'assigner le cas au stade IVA)

5. Classification FIGO (2018)

5.1. Stade I

- La classification FIGO peut maintenant être basée sur l'examen clinique, l'imagerie ou l'anatomo-pathologie selon le bilan effectué ; 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	
	IA1	profondeur ≤ 3 mm
	IA2	$3 \text{ mm} < \text{profondeur} \leq 5$ mm
Stade IB	Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	$T < 2$ cm
	IB2	$2 \leq T < 4$ cm
	IB3	$T \geq 4$ cm

5.2. 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 $T \leq 4$ cm
	IIA2	Taille $T > 4$ cm
Stade IIB		paramètres (proximaux)

Remarque : une conisation à marge+ est à considérer comme IB1 (Bhatla, 2018)

5.3. 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 IIB		Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)
Stade IIIC	IIIC1	Atteinte ganglionnaire pelvienne *
	IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique *

* Préciser si atteinte sur imagerie (IIIC1r ou IIIC2r) ou sur l'anatomo-pathologie (IIIC1p ou IIIC2p).

- En cas de curage ganglionnaire, la présence de cellules isolées ($< 0,2$ mm) ou de micrométastases (0,2 à 2,0 mm) ne change pas la classification car leur implication pronostique n'est pas claire ; leur présence doit être notée dans le dossier.

5.4. Stade IV

Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale	
Stade IVA	Organe adjacent (vessie, rectum)
Stade IVB	A distance

- Le stade IVA doit être posé sur une biopsie et non une imagerie.
- Une cystoscopie ou une rectoscopie doit être proposée si la patiente est symptomatique ; la cystoscopie peut être envisagée dans les cols en barillet ou en cas d'atteinte massive de la paroi vaginale antérieure.

6. Chirurgie

- Elle repose sur :
 - la conisation en berges saines, indemnes de tumeurs/d'infiltrants et de dysplasies
 - la trachelectomie simple ou élargie
 - l'hystérectomie extra-faciale
 - la colpohystérectomie élargie avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie pelvienne.
- La **coelioscopie** peut être envisagée avec une information éclairée de la patiente sur les données de la littérature (Ramirez, 2018) :
 - stades \leq IB2 : la coelioscopie est possible en centre expert si stade \leq 1B1 et après conisation; et en post curiethérapie pour les tumeurs IB2.
 - stades \geq IB2 (sans curiethérapie) : la laparotomie est la voie recommandée.
- La chirurgie miniinvasive avec manœuvres de protection est une option. Le manipulateur utérin est à proscrire.
- Le type d'**hystérectomie** pourra être défini selon la classification de **Querleu** (A à D). La classification et le type de chirurgie utilisés doivent être précisés sur le compte-rendu opératoire. L'hystérectomie extrafasciale est en option en cas de critère de SEDlis favorables, c'est à dire <2 cm, sans embole et avec infiltration stromale <2 cm, sans embole et avec infiltration stromale <2 cm, et en cas de curiethérapie préopératoire (6 à 8 semaines après, le cas échéant)
- **Conservation ovarienne**
 - Pour les épidermoïdes et les adénocarcinomes HPV 16+ : conservation ovarienne possible pour les stades \leq IB2 sans embole chez les patientes non ménopausées.
Transposition ovarienne : envisageable si une curiethérapie utéro-vaginale préopératoire est prévue.
- La **technique du ganglion sentinelle** peut être une option pour les stades IA avec emboles (en attente des résultats de l'**essai SENTICOL 3**), pour les T1a1 avec emboles et T1a2 sans embole après validation en RCO; en standard pour le T1a2 avec emboles (ESGO, 2022).
- Elle nécessite :
 - une détection au vert fluorescent d'indocyanine (ICG) ou une technique combinée avec détection colorimétrique (bleu) et isotopique (injection d'un isotope radioactif : le technetium 99*)
 - une injection en sous-muqueuse aux 2 ou 4 points cardinaux.
 - une détection bilatérale.
 - une concordance entre le nombre de ganglions visualisés et le nombre de ganglions prélevés
 - une courbe d'apprentissage
 - un examen extemporané si cela est techniquement réalisable.
- Le curage pelvien étendu reste le standard pour l'évaluation ganglionnaire. Le ganglion sentinelle peut être proposé en cas de participation à un essai thérapeutique ou en complément du curage.
- Le curage lombo-aortique est une option à envisager en cas de stade IIIC1 au TEP TDM (N+ pelvien, N0 lombo aortique). Il sera réalisé préférentiellement par voie rétropéritonéale (voie trans péritonéale possible) par voie coelioscopique +/- robot assistée. Il est souhaitable de conserver dans le dossier une photographie de la loge opératoire en fin de geste. Il est réalisé au minimum jusqu'à l'artère mésentérique inférieure (bénéfice discuté du curage jusqu'à la veine rénale gauche).
Le délai entre la réalisation du curage lombo aortique et le début de traitement ne devrait pas excéder 3 semaines (PAROLA UTERUS).
-

6.1. Chirurgie de rattrapage

- Non systématique pour les cancers épidermoïdes, à discuter plus systématiquement pour les adénocarcinomes.
- Bilan à faire à 6-8 semaines post-curiethérapie : IRM + TEP ; pas de biopsie systématique, à décider au cas par cas.
- Si résidu : surtout pour les patientes N0 lombo-aortiques initiales
 - 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

7. Classification des hystérectomies

7.1. Selon Querleu

Classification de l'hystérectomie radicale de Querleu-Morrow (Querleu, 2017)

RH Type	Paracervix ou paramètre latéral	Paramètre ventral	Paramètre dorsal
Type A	A mi-chemin entre le col et l'uretère (médial à l'uretère identifié mais non mobilisé)	Excision minimale	Excision minimale
Type B1	Au niveau de l'urtère (au niveau du lit urétéral, l'uretère est mobilisé à partir du col et du paramètre latéral)	Excision partielle du ligament vésico-utérin	Résection partielle du ligament recto-utérin/rectovaginal et du sillon péritonéal utéro-sacré
Type B2	Identique à B1 plus lymphadénectomie paracervicale sans résection des structures vasculaires/nerveuses	Excision partielle du ligament vésico-utérin	Résection partielle du ligament recto-utérin-rectovaginal et du pli utéro-sacré
Type C1	Au niveau des vaisseaux iliaques transversalement, la partie caudale est préservée	Excision du ligament vésico-utérin (crânien jusqu'à l'uretère) au niveau de la vessie. Partie proximale du ligament vésico-vaginal (les nerfs vésicaux sont disséqués et épargnés)	Au niveau du rectum (le nerf hypogastrique est disséqué et épargné)
Type C2	Au niveau de la face médiale de l'iliaque complètement (y compris la partie caudale)	Au niveau de la vessie (les nerfs chauves sont sacrifiés)	Au sacrum (le nerf hypogastrique est sacrifié)
Type D	Au niveau de la paroi pelvienne, y compris la résection des vaisseaux iliaques internes et/ou des composants de la paroi latérale pelvienne	Au niveau de la vessie ; Non applicable si partie de l'exentération	Au sacrum. Non applicable si partie de l'exentération

Groupes de risque selon les facteurs pronostiques (Sedlis) et type(s) d'hystérectomie radicale suggéré(s)

Groupe de risque	Taille de la tumeur	LVS1 ¹	Invasion stromale	RH ² Type
Bas risque	< 2 cm	Neg.	Tiers interne	B1 (A)
Risque intermédiaire	≥ 2 cm	Neg.	Toute invasion	B2 (C1)
	< 2 cm	Pos.	Toute invasion	
Haut risque	≥ 2 cm	Pos.	Toute invasion	C1 (C2)

¹Embole lympho-vasculaire tumoral

²Selon la classification Querleu-Morrow

8. Radiothérapie

(Chargari, 2022; Cibula, 2023; Haie-Meder, 2005 ; Mahé, 2016 ; Pötter, 2006 ; Pötter, 2018; HAS, 2015)

- La patiente doit être orientée vers le curiérapeute avant réalisation de la radiothérapie externe.

8.1. Radiothérapie externe

8.1.1. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

8.1.1.1. Pelvis

- Dose totale :
 - 45 Gy sur T.
 - sur N0 : 45 Gy/25 fr si chimiothérapie concomitante ; 50 Gy/25 fr si contre-indication à une chimiothérapie
 - Sur Np : boost intégré simultané SIB si modulation d'intensité, dose totale EQD2 60 Gy à moduler selon taille et nombre des adénopathies et contribution de la curiethérapie (Pötter, 2018)
- En cas d'envahissement paramétrial, le complément sur le paramètre sera délivré par curiethérapie interstitielle.

8.1.1.2. Lombo-aortique

- Si atteinte lombo-aortique :
 - Limite supérieure L2 et au moins 3 cm au-dessus de l'adénopathie la plus haute (Pötter, 2018)
- Si N0 en lombo-aortique :
 - Indiqué si haut risque d'atteinte microscopique lombo-aortique : adénopathies iliaques primitives ou ≥ 3 adénopathies au niveau du pelvis (Lee, 2018 ; Pötter, 2018)
- Dose totale : 45 Gy en 25 fractions, possible à 50 Gy en 25 fractions si pas de chimiothérapie.

8.1.2. Radiothérapie postopératoire

- Indications :
 - Au moins 1 facteur de haut risque : marge positive ou proche ; N+ ; paramètre+ : **radiochimiothérapie indiquée.**
 - Au moins 2 facteurs de risque intermédiaire : invasion stromale ($>1/3$ ou $1/2$ selon les séries) ; LVSI ; pT ≥ 4 cm ; \pm non épidermoïde (Rotman, 2006) : **radiothérapie postopératoire**, chimiothérapie concomitante d'intérêt non prouvé.
- Remarque : si marge positive en paramétrial : risque rechute important : boost à discuter.

8.2. Curiethérapie

8.2.1. Curiethérapie après radiochimiothérapie

- La patiente doit être orientée vers le curiethérapeute avant réalisation de la radiothérapie externe.
- En cas d'atteinte paramétriale ou de tumeur volumineuse, la curiethérapie utéro-vaginale et interstitielle est privilégiée.
- Définition du CTV HR et Définition du CTV RI selon les recommandations du GEC ESTRO
- Dose :
 - EQD2 > 85 Gy pour la D90% CTV HR (voire si possible 90-95Gy pour tumeur localement avancées)
 - EQD2 60-65 Gy sur CTV RI
- Etalement de la radiothérapie et de la curiethérapie, recommandé de moins de 55 jours.
- La curiethérapie est réalisée en PDR ou HDR. Elle nécessite une hospitalisation de quelques jours en secteur spécialisé.
- La patiente est réévaluée avant la curiethérapie, au moins cliniquement. En cas de non réponse à la radiochimiothérapie ou de progression locale, discuter la chirurgie d'emblée.

8.2.2. Curiethérapie pré-opératoire

- La curiethérapie utéro-vaginale pré-opératoire (stade IB2) est une option à discuter en RCP.
- Elle est réalisée en PDR ou en HDR.
- Dose : D90% $> 55-60$ Gy EQD2 sur un volume comprenant le col, l'isthme, les culs de sac vaginaux et les paramètres proximaux (Cf. RECORAD21)

8.2.3. Curiethérapie post-opératoire

- Pas d'indication de la curiethérapie seule
- Endocavitaire ou interstitielle
- En boost après radiothérapie externe :
 - systématique si marge vaginale positive ou proche ou en cas de résidu post-opératoire
 - en option pour les autres facteurs de haut risque

9. Chimiothérapie

(Vale, 2008 ; Haie-Meder, 2005)

- La chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée en standard.
- La chimiothérapie adjuvante n'a pas de place hors essai thérapeutique.

9.1. Traitement des stades localement avancés : radiochimiothérapie concomitante

- Il existe une supériorité thérapeutique de l'administration concomitante de cisplatine pendant la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule.
- Les données pharmacologiques de biodistribution du cisplatine sont en faveur de la réalisation de la séance de radiothérapie dans l'heure qui suit l'administration de la chimiothérapie.
- **Indications** : stades IB3 à IVA, à discuter pour certaines formes volumineuses de stade IB2 selon les facteurs de risque, notamment si conisation en marge positive.
- **Recommandations** : cisplatine (CDDP) 40 mg/m² hebdomadaire x 5 à 6 avec hydratation salée intraveineuse concomitante
- **Si contre-indication au cisplatine** : carboplatine AUC 2
- **Surveillance** : toxicité hématologique, rénale, auditive et digestive per- et post-thérapeutique.

9.2. Tumeurs métastatiques ou en rechute

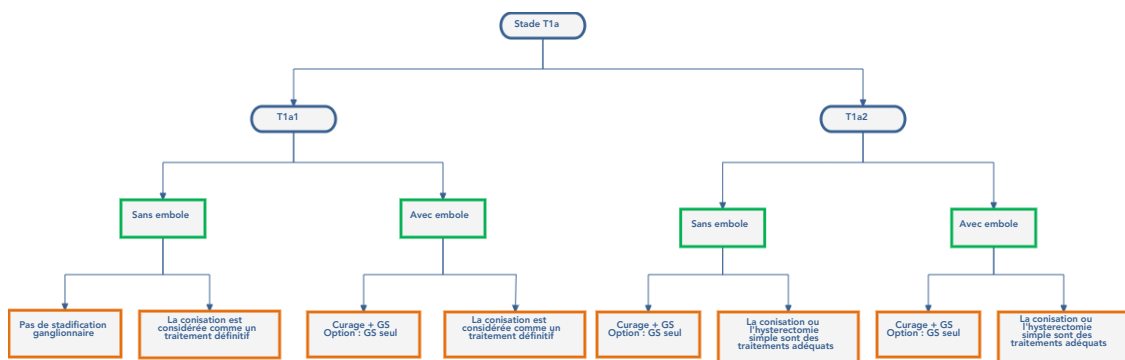
(Colombo, 2021 ; Tewari, 2014 ; Long, 2005 ; Moore, 2004 ; Kitagawa, 2015 ; Monk, 2009)

- **Difficultés :**
 - altération de la fonction rénale (sonde JJ) et de l'état général
 - toxicité souvent hématologique, rénale et neurologique
 - risque fistulaire et infectieux.
- Il convient de rechercher le statut PDL 1 et le score CPS. Le score CPS doit être réalisé pour toutes les patientes métastatiques.
- En cas de score CPS ≥ 1 , le standard en 1^{ère} ligne est l'association Carboplatine + Paclitaxel + Pembrolizumab +/- Bevacizumab (Colombo, 2021). Ce traitement est disponible dans le cadre d'un accès précoce. La chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel peut être réalisée jusqu'à 6 cycles, en fonction de la tolérance. Le pembrolizumab et le bévacizumab sont ensuite poursuivis en maintenance. Pour les patientes en réponse complète confirmée en cours d'immunothérapie, la durée optimale de poursuite de ce traitement n'est pas connue.
- En cas de score CPS < 1 , Le standard en 1^{ère} ligne est l'association à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine) \pm bévacizumab (Tewari, 2014) sous réserve des contre-indications et de l'évaluation du risque de fistule.
- Le bevacizumab doit être utilisé avec la plus grande prudence en cas de récurrence pelvienne, en raison du risque de fistule.
- En cas de score CPS ≤ 0 , le standard est l'association Carboplatine + Paclitaxel +/- Bevacizumab (désormais remboursé). La chimiothérapie par Carboplatine et Paclitaxel peut être réalisée jusqu'à 6 cycles, en fonction de la tolérance. Le bévacizumab est ensuite poursuivi en maintenance.
- **Alternatives :**
 - Inclusion dans un essai thérapeutique
 - Mono ou bi-chimiothérapie à base de sels de platine :
 - Cisplatine +Paclitaxel +/- Bevacizumab
 - Cisplatine + Topotecan +/- Bevacizumab
 - topotécan/paclitaxel + bévacizumab
- En cas de bonne réponse et de maladie devenue localisée, discuter en RCP pour établir la place d'une irradiation complémentaire.
- **Traitement de 2^{ème} ligne**
 - Chimiothérapie palliative, de préférence en monothérapie.
 - Proposer un essai thérapeutique, surtout si patiente PS 0-1.
 - Pour les patientes non exposées à l'immunothérapie en 1^{ère} ligne, pas d'accès possible actuellement à l'immunothérapie hors essai thérapeutique.

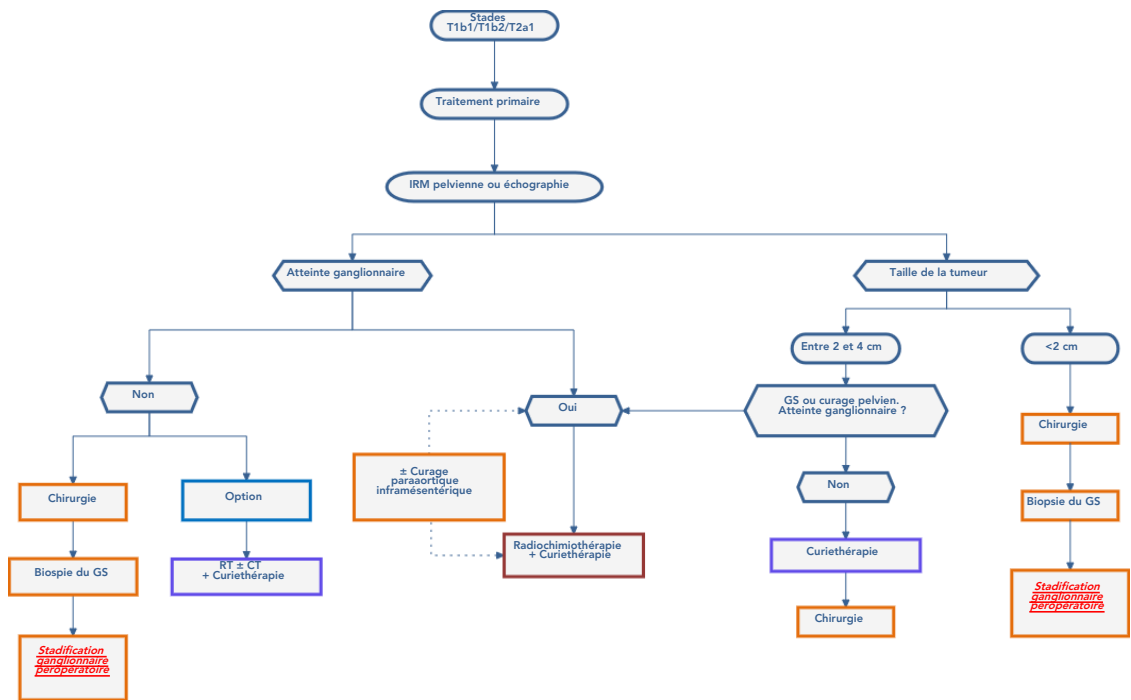
10. Arbres décisionnels (selon ESGO 2023)

- Le dossier de la patiente doit être présenté en RCP **avant toute prise en charge thérapeutique**
- La prise en charge est fonction de la **TNM** et doit être faite par une équipe expérimentée.

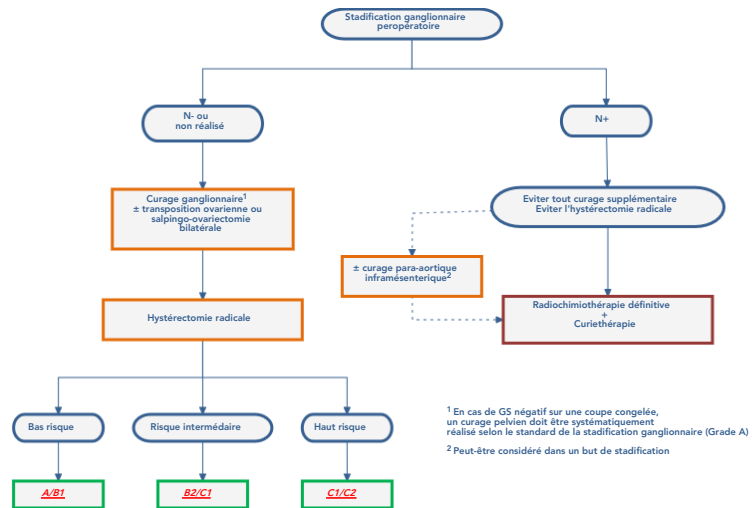
10.1. Stades T1a1 et T1a2



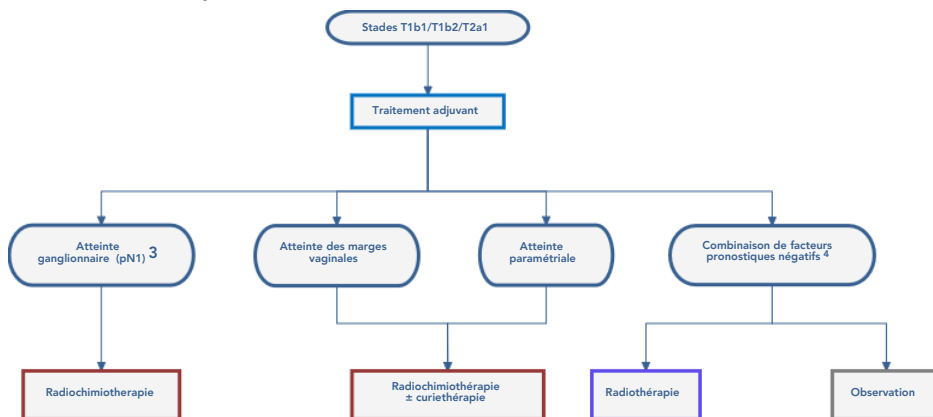
10.2. Stade T1b1 ou T1b2 ou T2a1



10.2.1. Stadification ganglionnaire peropératoire



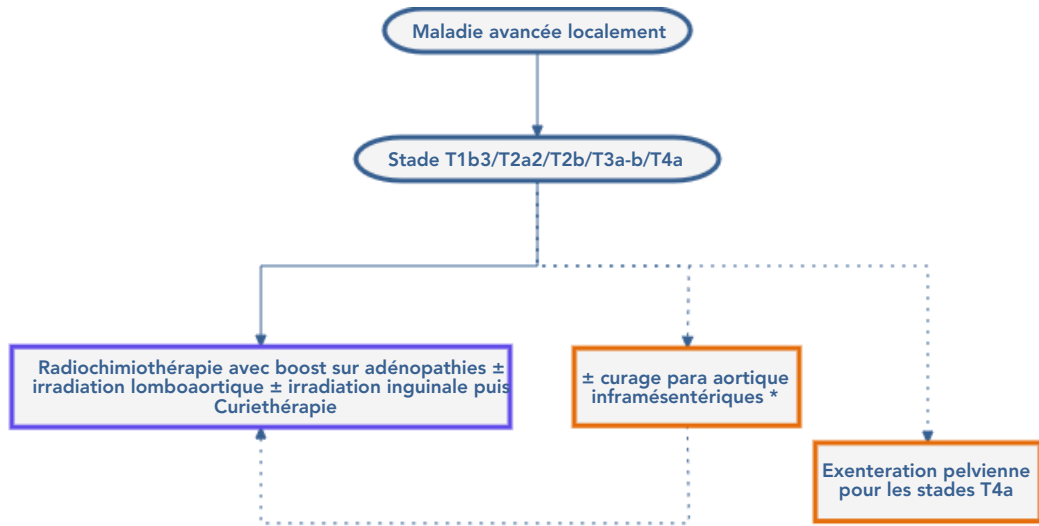
10.2.2. Traitements adjuvants



³La radiochimiothérapie adjuvante est indiquée chez les patients avec une atteinte métastatique des ganglions pelviens (macroméastases ou microméastases) sur l'évaluation pathologique finale. Elle peut aussi être considérée si seul son impact pronostique reste incertain.

⁴La radiothérapie adjuvante doit être considérée pour le groupe de risque intermédiaire (combinaison de facteurs de risque au niveau de la pathologie finale comme la taille de la tumeur, la présence d'embolie, et la profondeur de l'invasion stromale) (grade B). Quand dans ces situations une hystérectomie radicale adéquate a été réalisée, l'observation est un option alternative, en particulier pour les équipes expérimentées.

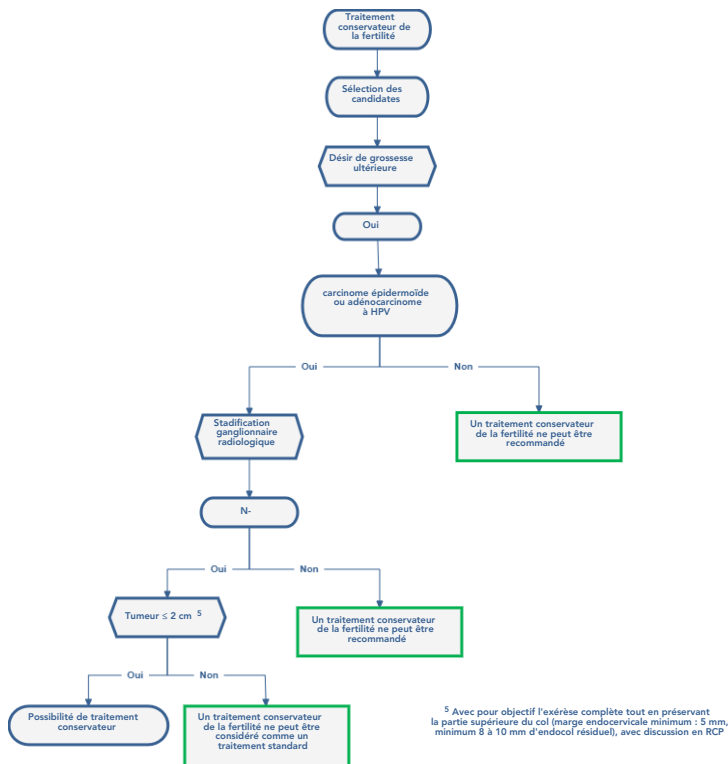
10.3. Stade T1b3 à T4a



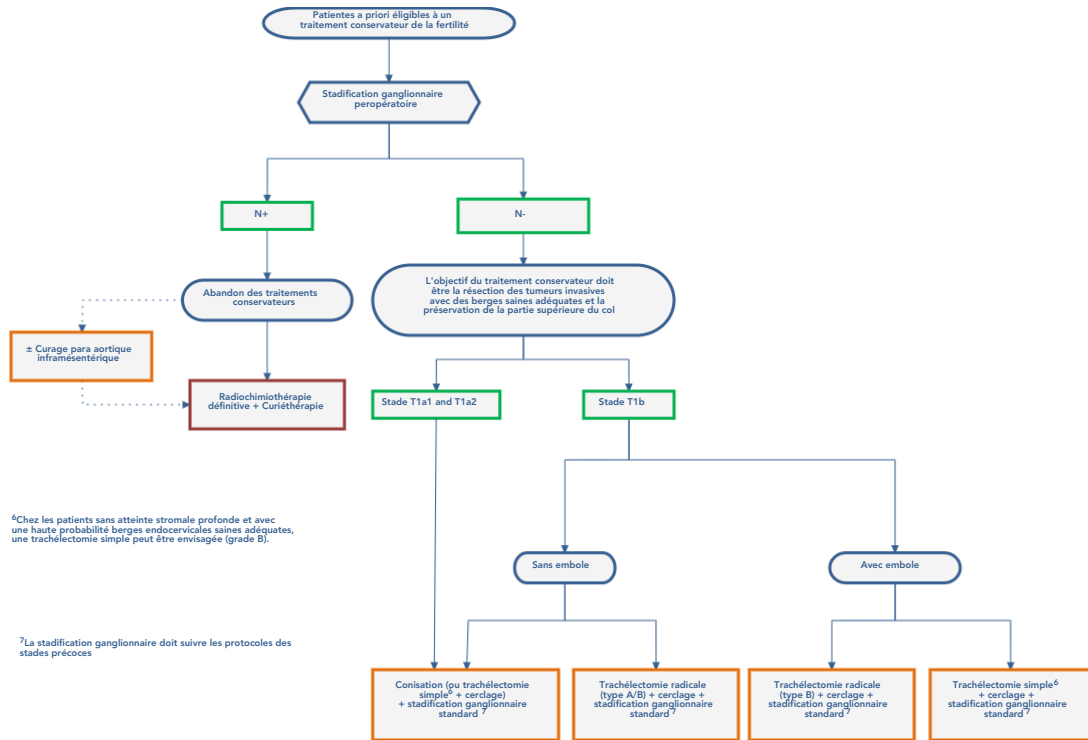
Pour les équipes proposant la réalisation de curages lombo aortiques, recommander de réaliser le geste dans le cadre de l'étude PAROLA uniquement.

11. Préservation de fertilité

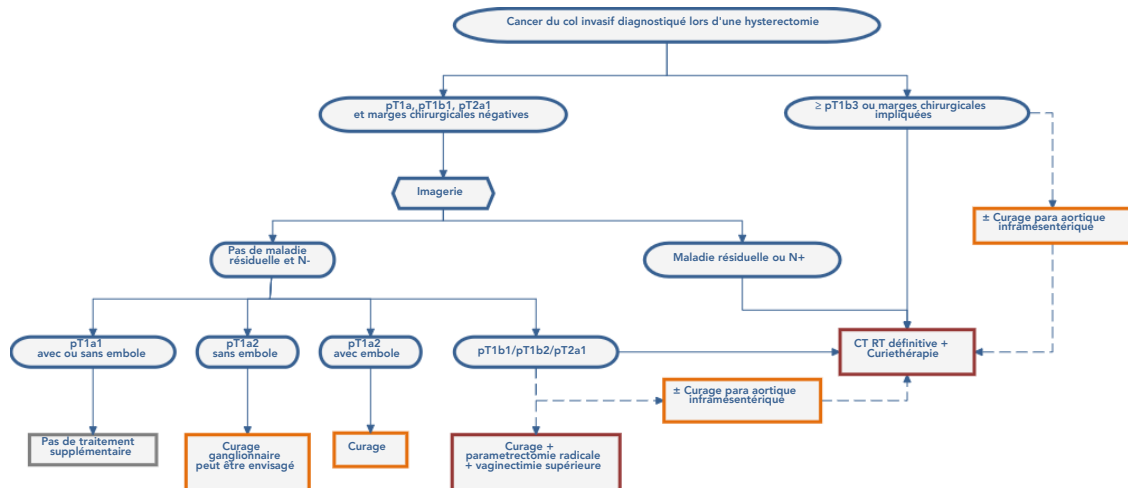
11.1. Indication du traitement conservateur de la fertilité



11.2. Protocole de prise en charge



12. Découverte fortuite cancer du col de l'utérus lors d'une hystérectomie



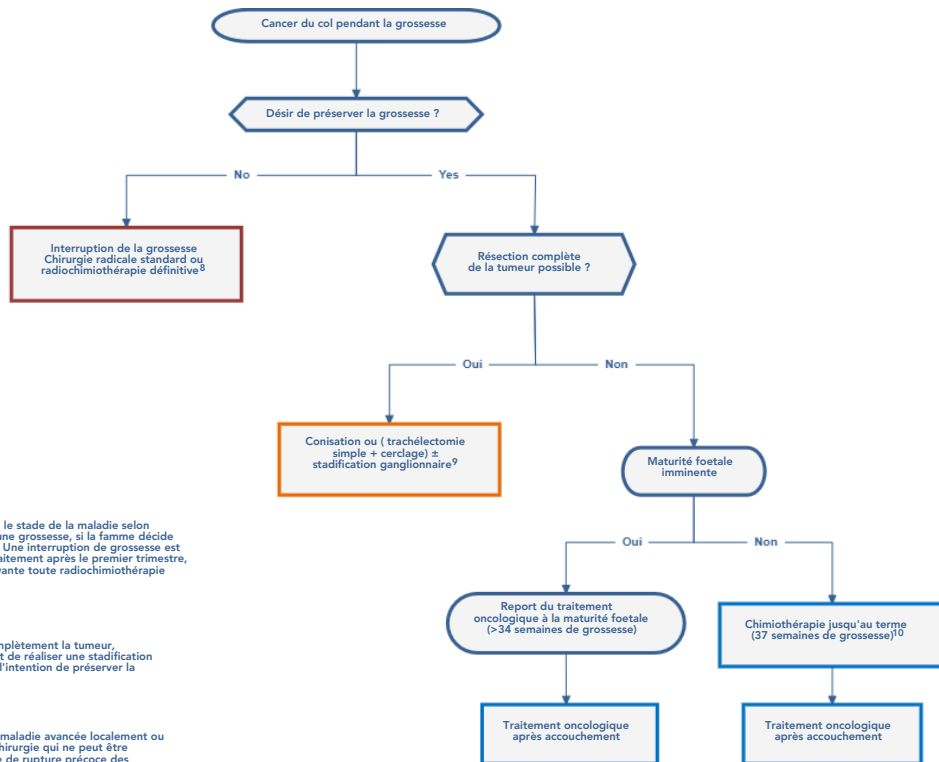
13. Le traitement du cancer du col restant

- 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 radiocuriéthérapique exclusif ou une association radiochirurgicale** sont possibles.
- Sur col restant, la curietherapie peut soulever des **problèmes techniques** particuliers.

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

- La prise en charge et le traitement doivent être réalisés en collaboration étroite avec une structure disposant d'un plateau obstétrical.
- Le **diagnostic** lésionnel précis peut nécessiter une conisation, toujours possible (± cerclage).
- Le **traitement** immédiat ou différé doit tenir compte :
 - du stade et de l'évolutivité de la tumeur
 - de la maturité foetale, à préciser avec l'équipe obstétrico-pédiatrique
 - du consentement éclairé de la mère.
- Un **avis** doit être demandé auprès d'une **équipe de référence** : **réseau CALG (Cancer Associé à la Grossesse) RCP cancers et grossesse** : déclaration sur RCP nationale :

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



⁸ Traitement standard selon le stade de la maladie selon les protocoles en dehors d'une grossesse, si la femme décide d'interrompre la grossesse. Une interruption de grossesse est recommandée avant tout traitement après le premier trimestre, et une évacuation foetale avant toute radiochimiothérapie (grade B).

⁹ L'objectif est de retirer complètement la tumeur, d'obtenir des berges saines et de réaliser une stadification ganglionnaire si besoin, avec l'intention de préserver la grossesse (grade C).

¹⁰ Chez les patients avec une maladie avancée localement ou une tumeur résiduelle après chirurgie qui ne peut être complètement enlevée (risque de rupture précoce des membranes amniotiques et/ou d'insuffisance cervicale), une chimiothérapie par cisplatine ou carboplatine peut être envisagée après la 14^{ème} semaine de grossesse. L'association avec des taxanes est une option (grade B). Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 2 semaines entre la chimiothérapie et la chirurgie.

15. Surveillance

15.1. 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.

15.2. Examens paracliniques

En cas de traitement conservateur chirurgical de l'utérus :

- Coloscopie et test HPV à 6, 12 et 24 mois puis tous les 3 à 5 ans

Utérus en place irradié ou après hystérectomie :

- IRM à 3 mois ± TEP si N+ puis annuelle pendant 2 ans
- TEP Scan annuel ou TEP en option notamment pour les N+ ou embole.
- Pas de test HPV ni cytologie en cas d'antécédent de radiothérapie/curiethérapie

Dans tous les cas :

- 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 en option 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).

15.3. 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 : elle n'est pas contre-indiquée pour les carcinomes épidermoïdes. Pour les adénocarcinomes, elle peut être discutée.

16. Protocoles imageries

16.1. Protocole IRM

- Installation : "Jeune relatif 3h
- Vessie en semi réplétion
- Glucagen
- Balisage vaginal au gel
- Sangle abdominale"
- Coupes : "sagittales T2,
- axiales T2 jusqu'aux hiles rénaux,
- axiales T2 coupes fines perpendiculaires au col (étude paramètre)
- séquences de diffusion avec coefficient ADC (ganglions, lésions de petite taille)
- séquences avec injection de Gadolinium (lésions de petite taille, étude réhaussement/diag différentiel, infiltration organes adjacents

16.2. Protocole TEP-TDM

- Préparation du patient à jeun de 6h, boisson abondante, uniquement de l'eau avant l'examen
- Injection d'une activité de 18-FDG dose poids, selon recommandation EANM
- Injection de furosémide, 20mg, dans les suites de l'injection de 18-FDG
- Acquisition caudale à crâniale, bras au-dessus de la tête, 60 minutes post injection de FDG, vessie vide
- Interprétation TEP AC et NAC

17. Essais cliniques

Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des essais cliniques et thérapeutiques en oncologie régional) :



- **Beat-CC / GINECO-CE107** : Etude de phase III randomisée comparant une chimiothérapie à base de sel de platine, paclitaxel, bevacizumab et atezolizumab à un traitement à base de sel de platine, paclitaxel et bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique (stade IVB), persistant ou en rechute
 - Statut : Ouvert (01-09-2018 - 30-09-2020)
 - Promoteur : ARCAGY - GINECO
- **undefined : undefined**
 - Statut : undefined ()
 - Promoteur : undefined

- **GYNET** : Etude de phase I / II randomisée, multicentrique, ouverte, évaluant la sécurité et l'activité clinique et biologique de NP137, anticorps monoclonal humanisé ciblant la Netrin-1, en association avec une chimiothérapie Carboplatine-Paclitaxel et / ou le pembrolizumab chez des patientes atteintes d'un carcinome endométrial du cancer du col de l'utérus localement avancé ou métastatique, progressant ou rechutant après au moins une chimiothérapie systémique antérieure.
 - Statut : Ouvert (14-12-2020 - 25-11-2024)
 - Promoteur : NETRIS Pharma
- **MK-3475-A18** : Étude de la chimioradiothérapie avec ou sans pembrolizumab (MK-3475) pour le traitement du cancer du col de l'utérus localement avancé (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)
 - Statut : Ouvert (12-05-2020 - 07-12-2024)
 - Promoteur : Merck Sharp & Dohme Corp.
- **PAPILLOR** : Etude de la concordance du génotype des papillomavirus humains au niveau génital et oral dans une population de femmes infectées au niveau génital
 - Statut : Ouvert (11-05-2016 - 01-11-2021)
 - Promoteur : Institut de Cancérologie de Lorraine
- **SENTICOL III** : Etude de phase 3, randomisée et multicentrique évaluant la validation de la technique de cartographie du ganglion sentinelle et comparant les résultats entre les patientes n'ayant eu qu'une biopsie du ganglion sentinelle (SLN) et les patientes qui ont eu une biopsie du ganglion sentinelle et une lymphadénectomie (SLN + PLN) pour le suivi du cancer du col de l'utérus débutant.
 - Statut : Ouvert (14-12-2018 - 03-05-2028)
 - Promoteur : CHU Besançon
- **SHAPE / 14GENF04** : Etude de phase III comparant une hystérectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne à une hystérectomie simple avec lymphadénectomie pelvienne chez des patientes atteintes de cancer débutant du col utérin à bas risque
 - Statut : Clos aux inclusions (21-10-2015 - 31-12-2022)
 - Promoteur : Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) de Toulouse
- **VOLATIL** : Étude de phase II évaluant l'intérêt d'associer le vaccin UCPVax et l'atezolizumab dans le traitement des cancers HPV positifs
 - Statut : Ouvert (14-02-2020 - 31-01-2022)
 - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

18. Bibliographie

- Azais H, Ghesquière L, Petitnicolas C, Borghesi Y *et al.*
Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: Inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy.
Gynecol Oncol. 2017 ; 147 : 340-344
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R
Cancer of the cervix uteri.
Int J Gynaecol Obstet. 2018 ; 143 Suppl 2 : 22-36
- Bendifallah S, de Foucher T, Ouldamer L, Bricou A *et al.*
Comparison of pelvic and para-aortic lymphadenectomy versus para-aortic lymphadenectomy alone for locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer using a propensity score matching analysis: Results from the FRANCOGYN study group.
Eur J Surg Oncol. 2018 ; 44 : 1921-1928.
- Chargari C, Peignaux K, Escande A, Renard S, Lafond C, Petit A, Lam Cham Kee D, Durdux C, Haie-Méder C.
Radiotherapy of cervical cancer
Cancer Radiother. 2022 Feb-Apr;26(1-2):298-308
- Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, *et al*
ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023
Int J Gynecol Cancer 2023;33:649–666
- Colombo N, Dubot C, Lorusso D, *et al.*
Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer.
N Engl J Med. 2021 ; 385 (20) : 1856-1867.
- 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.
J Clin Oncol. 2015 ; 33 : 2129-35
- Lee J, Lin JB, Chang CL, Sun FJ *et al.*
Impact of para-aortic recurrence risk-guided intensity-modulated radiotherapy in locally advanced cervical cancer with positive pelvic lymph nodes.
Gynecol Oncol. 2018 ; 148 : 291-298
- 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.
- Marth C, Landoni F, Mahner S, *et al.*
Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
[published correction appears in *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262].
Ann Oncol. 2017 ; 28(suppl_4) : iv72-iv83.
- 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
- 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.
- Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A *et al.*
The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies.
Clin Transl Radiat Oncol. 2018 ; 9 : 48-60.
- Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR.
2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy.
Ann Surg Oncol. 2017 Oct ; 24 (11) : 3406-3412.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A *et al.*
Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer.
N Engl J Med. 2018 ; 379 : 1895-1904.
- 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.
J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 5802-12