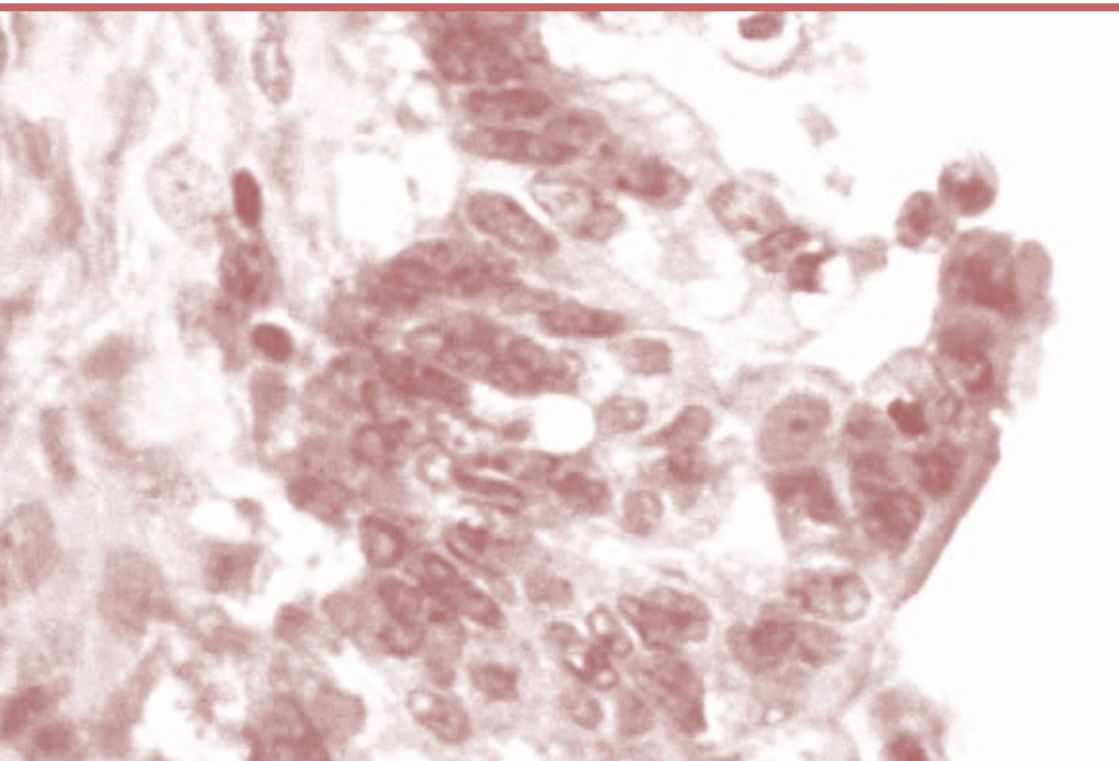
2010 1ère Edition

GROUPEMENT ROMAND
DE LA SOCIÉTÉ SUISSE
DE GYNÉCOLOGIE
ET OBSTÉTRIQUE

Recommandations pour la prise en charge des cancers gynécologiques

Stratégies de diagnostic, de traitement et de surveillance

Chahin Achtari, Pierre-Alain Brioschi, Yves Brunisholz, Patrick Petignat



Rédacteurs:

Dr Chahin Achtari, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
Dr Pierre-Alain Brioschi, Clinique de Genolier, Genolier
Dr Yves Brunisholz, Hôpitaux de Neuchâtel, Neuchâtel
Dr Patrick Petignat, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève

Avec la collaboration de (par ordre alphabétique):
Franzisca Angst, Jean Bauer, Alexandre Bodmer, Pierre-Michel Genolet, Magdalena Kohlik, Eric Mégevand, Said Mroue, Christian Monnerat, Markus Notter, Alessia Pica, Youri Popowski, Dominique Schneider, Jacqueline Vock.

Avant-propos

Chers collègues, cher(è)s ami(e)s,

Depuis plusieurs années, le comité du groupement romand avec vous tous et vous toutes, s'est de plus en plus engagé à promouvoir la qualité de la prise en charge de nos patientes en organisant des rencontres scientifiques, printanières et automnales.

Nous avons toujours vécu ces journées comme instructives mais aussi très conviviales, bien que la partie récréative qui était à l'origine un des buts de ces rencontres ait progressivement disparu.

Le comité s'est penché sur les buts stratégiques pour le moyen et le long terme et nous pensons que le groupement romand représente la plate forme idéale pour fédérer entre nous tous et toutes, romand(e)s, des relations professionnelles de haute qualité. Il est essentiel que dans l'avenir nous puissions créer des réseaux de compétences dans les différents domaines de la gynécologie et de l'obstétrique.

Le temps où chaque gynécologue pouvait tout faire est totalement révolu. Chacun de nous présente des points forts mais aussi des points faibles et pour offrir à nos patientes la meilleure des qualités de prise en charge, nous devons travailler ensemble.

La qualité de nos prestations et de la prise en charge de nos patientes, nous est de plus en plus dictée par des sociétés internationales qui émettent des directives toujours plus contraignantes, voire même proposent la création de «centre de compétence». De plus, cette qualité est toujours plus observée, disséquée, analysée par les politiciens, par les caisses-maladies, par l'office fédéral de la santé publique, par les médias et par nos patientes.

Dans ces circonstances, il est impératif qu'au niveau romand nous puissions montrer à tous les partenaires qui nous observent, que nous travaillons tous et toutes selon les meilleurs critères de qualité possibles et que nous travaillons aussi en réseau pour améliorer encore cette qualité de prise en charge.

Pour toutes ces raisons, le groupement romand a pris l'initiative de renforcer une politique d'information et de communication aux seins des membres en développant aussi des référentiels de conduite au niveau romand. Nous allons encore développer de manière très intensive notre site pour répondre au mieux à cette politique.

L'avenir passe par un développement toujours plus important de la qualité de la prise en charge de nos patientes, par le travail en réseau, par une communication claire, par une transparence sans faille envers l'ensemble de nos partenaires.

Les référentiels pour la prise en charge des cas de cancers gynécologiques ne sont qu'un premier pas.

L'avenir est à nous, mais pour qu'il soit couronné de succès nous devons travailler ensemble à cette stratégie.

Jacques Seydoux
Président du groupement romand

Introduction

L'objectif de ces référentiels est d'homogénéiser les stratégies de traitement et de surveillance des cancers gynécologiques en Suisse romande. Ils ont été élaborés par un groupe de praticiens de l'oncogynécologie (C. Achtari, P.-A. Brioschi, Y. Brünisholz, P. Petignat) et ensuite été diffusés à l'ensemble des médecins prenant en charge les cancers gynécologiques (gynécologues, oncologues médicaux et radiothérapeutes). Les remarques de chacun ont été prises en compte et nous avons tenté au maximum d'intégrer les différentes variantes.

Ces référentiels ne sont bien sûr pas exhaustifs, le choix des techniques chirurgicales ou de radiothérapie restant de l'appréciation du thérapeute. Pour cette première édition, nous nous sommes limités aux cancers fréquents et au traitement primaire de la maladie. Les tumeurs plus rares (p. ex. sarcomes) et les récidives n'ont pas été abordées ici ou de manière très succincte.

Les chapitres surveillance correspondent à la surveillance systématique, en dehors de toute symptomatologie. Le praticien prenant en charge la patiente reste libre d'appliquer ou non ces propositions.

Ces référentiels sont le fruit de plusieurs réunions de travail, ils seront mis à jour régulièrement en fonction de l'évolution des données de la littérature. Ils sont actuellement publiés sur le site Internet du GRSSGO.

Vos commentaires, suggestions, remarques sont les bienvenues et peuvent être adressés à notre secrétariat (sabine.gisler@meeting-com.ch).

Sommaire

Cancer du col de l'utérus page 6

Cancer de l'ovaire page 10

Cancer de l'endomètre page 14

Cancer de la vulve page 18

Cancer du col de l'utérus

Epidémiologie

- *Fréquence en CH:* 350 nouveaux cas et 100 décès par année. Dans les pays en voie de développement, 20–30% des cancers gynécologiques contre seulement 4–6% dans les pays occidentaux.
- *Age:* Distribution est bimodale (pays occidentaux), 1er pic 35–39 ans et 2ème 60–64 ans.
- *Facteurs de risque:* Infection HPV (cause nécessaire), multiparité, immunodéficience, précocité des rapports sexuels, multiplicité des partenaires, antécédent de maladie sexuellement transmissible, tabagisme.

Dépistage

Le dépistage par cytologie (et/ou test HPV) permet un diagnostic des lésions pré-invasives et d'instaurer un traitement. Les HPV types 16,18, 45 et 56 (HR-HPV) sont associés aux lésions dysplasiques de haut grade et cancers invasifs. HPV 16 est associé à 50% des cancers épidermoïdes et 30% des adénocarcinomes du col utérin.

Histo-pathologie

- *Tumeurs épidermoïdes (75%):* Carcinome épidermoïde kératinisant, non-kératinisant, verruqueux.
- *Adénocarcinomes (20%):* Adénocarcinome de type endocervical, endométrioïde, à cellules claires.
- *Autres carcinomes du col (5%):* Adénosquameux, adénoïde kystique, à petites cellules, adénome malin, indifférencié. Il existe d'autres formes plus rares de types épithéliaux, glandulaires et mésenchymateux.

Clinique

Le plus souvent asymptomatique dans les stades précoces. Il est découvert lors d'un contrôle de routine.

Parmi les symptômes on retient la présence de:
- *Saignements vaginaux (post-coïtaux)*
- *Pertes fétides*

Il peut se présenter sous une forme exophytique ou infiltrante causant un gonflement du col utérin (col en barillet) difficile à distinguer d'un col normal. L'extension locale se fait par envahissement local (paramètres, vagin) puis des organes avoisinants. Une obstruction urétérale et parfois une insuffisance rénale peuvent être observées. Des douleurs par envahissement des nerfs ou de la paroi pelvienne évoquent une maladie localement avancée. La dissémination lymphatique est fréquente, la voie hématogène est rare. L'envahissement ganglionnaire se propage des ganglions pelviens aux iliaques communs puis para-aortiques. L'atteinte ganglionnaire paraaortique isolée est rare (1–2%).

Bilan pré-thérapeutique

- *Examen clinique:* il définit le stade de la maladie (stade FIGO). L'examen sous anesthésie permet d'obtenir une bonne relaxation musculaire et un examen par un gynécologue et un radiothérapeute expérimentés. Le toucher rectal permet d'apprécier l'envahissement des paramètres. La cystoscopie et la rectoscopie sont pratiquées dans les cas avancés pour exclure un envahissement des organes avoisinants, l'envahissement vésical ou rectal doit être prouvé par une biopsie. Le stade défini après un examen clinique ne doit pas être modifié par des trouvailles ultérieures radiologiques ou chirurgicales.
- *Bilan radiologique (guide la prise en charge thérapeutique):* Stade IA-IB1 et IIA1: IRM abdomino-pelvienne et CT-scanner thoraco-abdominal. Stade IB2 et ≥ IIA2: PET-CT.

Commentaire: L'IRM possède une meilleure résolution que le CT-scanner pour évaluer la taille tumorale, les paramètres et le vagin. Pour l'évaluation ganglionnaire, l'IRM et le CT possèdent une sensibilité d'environ 60%. Le PET-CT permet la détection de métastases ganglionnaires supérieures à 0.5 cm.

Stadification FIGO revisée 2009

FIGO	Description
I	**Extension tumorale strictement limitée au col utérin**
IA	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par microscopie, dont la profondeur d'invasion est ≤ 5 mm et la plus grande extension ≤ 7 mm
IA1	Profondeur d'invasion du stroma ≤ 3 mm; extension superficielle ≤ 7 mm
IA2	Profondeur d'invasion du stroma > 3 – ≤ 5 mm; extension superficielle ≤ 7 mm
IB	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion pré-clinique > stade IA
IB1	Diamètre tumoral ≤ 4 cm
IB2	Diamètre tumoral > 4 cm
II	**Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne, ni le tiers inférieur du vagin**
IIA	Sans infiltration des paramètres
IIA1	Diamètre tumoral ≤ 4 cm avec invasion du vagin
IIA2	Diamètre tumoral > 4 cm avec invasion du vagin
IIB	Infiltration des paramètres
III	**Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers distal du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet**
IIIA	Atteinte de la partie distale du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
IIIB	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
IV	**Extension au-delà du petit bassin et/ou infiltration tumorale de la muqueuse vésicale et/ou de la muqueuse rectale**
IVA	Infiltration des organes avoisinants
IVB	Métastases à distance

Principe de traitement

Eviter deux traitements radicaux, à savoir une hystérectomie élargie suivie d'une radiochimiothérapie. Si un traitement de radiochimiothérapie est indiqué, il faut renoncer à une chirurgie radicale (pour éviter la morbidité de la combinaison des deux traitements).

Stade IA1

Le diagnostic est établi sur la pièce de conisation. En cas de désir de grossesse, une conisation en tissu sain est suffisante. Si la tranche de section est positive, une seconde conisation doit exclure un stade plus avancé. Une conisation au bistouri froid évite les artéfacts de coagulation et permet une meilleure interprétation des marges. Sans désir de grossesse une hystérectomie simple est recommandée. Le risque d'atteinte ganglionnaire est faible (1%) et ne nécessite pas de lymphadénectomie. L'envahissement lymphovasculaire (ELV) est un élément pronostique controversé. En cas d'ELV, la situation doit être discutée de cas en cas et peut indiquer un traitement similaire au stade IA2. En cas d'adénocarcinome, il peut être difficile de déterminer avec précision l'extension des lésions glandulaires (multifocalité). L'attitude doit être discutée de cas en cas, le traitement pouvant être identique au carcinome épidermoïde ou à un stade IA2.

Stade IA2, IB1, IIA1

L'hystérectomie élargie (Wertheim) ou la radiothérapie offrent des taux de survie similaires. La chirurgie est généralement préférée chez les patientes jeunes; car elle permet de conserver la fonction ovarienne et diminue le risque de sténose vaginale et de fibrose pelvienne à long terme. Le status ganglionnaire est le facteur pronostic le plus important. La première étape consiste à exclure un envahissement ganglionnaire (réalisable par laparoscopie). La recherche des ganglions sentinelles peut être appliquée dans ce cadre. Une analyse positive impose à renoncer à l'hystérectomie élargie et à procéder à une lymphadénectomie paraaortique dans le même temps opératoire (ou évaluation par PET-CT en postopératoire) afin de déterminer le champ d'irradiation (pelvien seule vs pelvien et paraaortique). Le traitement sera alors une radiochimiothérapie. Dans certaines situations, l'excision d'adénopathies > 2 cm (debulking) peut faciliter le traitement de radiothérapie.
En cas de ganglions sentinelles et/ou pelviens négatifs, on procède à une hystérectomie élargie. Les complications à long terme comprennent la rétention urinaire chronique, la dysfonction sexuelle et le lymphoedème des membres inférieurs (15%).
Cave: en cas de ganglions sentinelles négatifs les données actuelles ne permettent pas de renoncer à un curage ganglionnaire pelvien complet.
Traitement conservateur: La trachélectomie élargie est une alternative qui doit être discutée lors de tumeurs égales ou inférieures à 2 cm chez les patientes désireuses de préserver leur fertilité.

Stade FIGO IB2, IIA2 (bulky)

Les stades IB2 et IIA2 présentent un risque élevé d'un traitement adjuvant après chirurgie. Pour cette raison, une radiochimiothérapie primaire et curiethérapie utéro-vaginale devraient être préférées.
Radio-chimiothérapie post-opératoire: En cas de marge chirurgicale positive ou d'envahissement paramétrial ou de ganglion positif une radiothérapie associée à une chimiothérapie est recommandée.
Radiothérapie post-opératoire: Les facteurs de risque dit «intermédiaires» sont la taille tumorale > 4 cm, la présence d'ELV et un envahissement > 2/3 stroma. Si 2 facteurs sont présents, une radiothérapie adjuvante permet de diminuer le risque de récidive locale, mais n'apporte pas de bénéfice de survie globale.

Stades IIB–IVA

Radiochimiothérapie concomitante et curiethérapie utéro-vaginale. Irradiation étendue à la région aortique en cas d'adénopathies paraaortiques à l'imagerie, au PET-CT ou à la lymphadénectomie.

Stade IVB

Il faut généralement opter pour une prise en charge palliative. Discuter une chimiothérapie ou radiochimiothérapie ou radiothérapie seule.

Prise en charge de la récidive

En cas de récidive locorégionale résécable en tissus sains, considérer une exentération pelvienne. Il faut s'assurer au préalable de l'absence de maladie à distance par un PET-CT.

Surveillance

La surveillance est clinique, il n'y a pas de bénéfice démontré à effectuer des examens radiologiques de routine.

Examen	1ère–2ème année	3ème – 5ème année
Examen clinique	Tous les 3–4 mois	Tous les 6 mois
Frottis col	Tous les 3–4 mois	Tous les 6 mois
IRM, CT ou PET-CT	Selon situation clinique ou suspicion de récidive	

Pronostic

Facteurs pronostiques

Les facteurs de bon pronostic sont le petit volume tumoral et l'absence d'atteinte ganglionnaire.

Survie

Stade	% survie à 5 ans
IA	> 90%
IB-IIA	75–80%
IIB-II	20–40%
IV	10%

Cancer de l'ovaire

Epidémiologie

- *Fréquence en CH:* 600 à 700 nouveaux cas, 3ème rang des cancers gynécologiques après les cancers du sein et de l'utérus.
- *Age:* Fréquence maximale 60–80 ans. Peut atteindre des femmes plus jeunes, une fois sur six survient chez des femmes âgées de moins de 50 ans.
- *Facteurs de risque:* Age, facteurs familiaux (10% des cancers ovariens sont liés à une prédisposition héréditaire), facteurs liés à la reproduction (femmes sans enfants, grossesse à un âge tardif, puberté précoce, ménopause tardive).

Dépistage

Le dépistage par échographie couplé au CA 125 est sensible mais non spécifique. Le dépistage n'est pas préconisé en dehors des patientes ayant une prédisposition génétique (BRCA).

Histo-pathologie

- *Tumeurs épithéliales (80%):* Séreuse (45%); mucineuse (30%); endométrioïde (10%), à cellules claires (< 5%), de Brenner, mixtes, indifférenciées.
- *Tumeurs non épithéliales (20%):* Germinale, des cordons sexuels (HCG).

Le carcinome séreux du péritoine et de la trompe se traitent comme un cancer épithélial de l'ovaire.

Clinique

Tableau clinique non spécifique. Parmi les signes on retient:
- *Sensation de pesanteur pelvienne, douleurs pelviennes, perte ou prise de poids, gonflement et augmentation de la circonférence de l'abdomen*

Bilan pré-thérapeutique

Anamnèse et examen clinique.
- *Bilan radiologique:* échographie pelvienne, CT thoraco-abdomino-pelvien. En cas d'épanchement pleural, effectuer une cytologie.
- *Bilan biologique:* FSS, iono, CA 125 (chez la femme jeune alfa-FP et hCG peuvent aider à identifier une tumeur non-épithéliale).

Une colonoscopie ou oesogastroduodénoscopie sont indiquées en cas de doute sur une tumeur primitive digestive.
L'exploration chirurgicale de l'abdomen défini le stade de la maladie.

Stadification FIGO

I	**Tumeur limitée aux ovaires**
IA	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
IB	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes
IC	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	**Tumeur ovarienne étendue au pelvis**
IIA	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
IIB	Extension aux autres organes pelviens
IIC	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques
IIIB	Métastases macroscopiques (< 2 cm)
IIIC	Métastases macroscopiques et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)

Une métastase capsulaire hépatique est classée stade III; une métastase intra-parenchymateuse hépatique est classé stade IV, un épanchement pleural doit avoir une cytologie positive pour être classée stade IV.

Principes de traitement

Stade IA-IC

La chirurgie comprend une cytologie péritonéale, hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, omentectomie, appendicectomie (si tumeur mucineuse), lymphadénectomie pelvienne et paraaortique, biopsies péritonéales systématiques du Douglas, du pelvis, des gouttières pariétocoliques, des coupoles diaphragmatiques et des adhérences. L'abord recommandé est une laparotomie médiane. Une chimiothérapie adjuvante est indiquée à partir des stades IC ou G3 ou en cas d'histologie de mauvais pronostic (carcinome à cellules claires); la chimiothérapie est discutée dans les stades IB G2. Le traitement peut être limité à 3 cycles (paclitaxel 175 mg/m2, carboplatine AUC5) toutes les 3 semaines pour les stades confirmés précoces (stadification complète).
Traitement conservateur: Pour les stades IA, G1 (G2) un traitement conservateur de la fertilité peut être envisagé sous forme d'annexectomie unilatérale, biopsies péritonéales systématiques, biopsie de l'ovaire controlatérale uniquement en présence d'anomalies, omentectomie, curage pelvien et paraaortique et curetage utérin. Après obtention des grossesses un traitement comprenant une annexectomie controlatérale ± hystérectomie doit être discuté.
Re-stadification: En cas de stadification incomplète, il est recommandé d'effectuer une re-stadification chirurgicale. La chimiothérapie ne doit pas se substituer à une chirurgie incomplète.

S'il existe une contamination pariétale lors d'une laparoscopie diagnostique, une résection des orifices de trocarts devrait être effectuée.

Stade avance II-IV

L'objectif est une chirurgie aboutissant à un résidu tumoral nul; des résidus tumoraux supérieurs à 1 cm n'apporte pas de bénéfices, à l'exception de volumineuse masse annexielle symptomatique. Une chimiothérapie néoadjuvante est indiquée en cas de tumeur localisée non opérable ou non extirpable (envahissement du pédicule hépatique, artère mésentérique supérieure, etc.), ou en cas de lésion étendue entraînant une morbidité chirurgicale excessive (résection trop étendue du grêle, stomie définitive, etc.). Le traitement proposé sera:

- Trois cycles de chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel) suivi d'un bilan biologique et radiologique
- Chirurgie d'intervalle chez les patientes ayant une rémission complète ou partielle. En cas de maladie stable, les bénéfices d'une chirurgie doivent être discutés de cas en cas. Lors de progression de la maladie, il n'y a pas d'indication à une chirurgie de cytoréduction.
- Trois cycles de chimiothérapie adjuvante doivent ensuite compléter le traitement.

Surveillance

La surveillance est essentiellement clinique.

Examen	1ère – 3ème année	3ème année et suivantes
Examen clinique	Tous les 3 – 4 mois	Tous les 6 mois
CA-125*	Tous les 3 – 4 mois	Tous les 6 mois
Echographie ou CT	Si augmentation des marqueurs ou en cas de symptômes	

* Le suivi régulier par CA-125 est discutable. Un essai EORTC sous forme d'abstract (ASCO 2009) ne montre pas de bénéfice d'un suivi du CA-125.

Pronostic

Facteurs pronostiques

Les facteurs de bon pronostic sont le stade précoce, le jeune âge, le bon état général, une tumeur bien différenciée, l'absence d'ascite. Au cours du traitement l'absence de normalisation du CA 125 après 3 cycles de chimiothérapie est un facteur de mauvais pronostic. Une récidive à moins de 6 mois après une chimiothérapie primaire à base de platine est de mauvais pronostic avec une survie médiane inférieure à un an.

Survie

La survie à 5 ans dépend essentiellement du stade. La survie est de plus de 90% pour les stades IA pour atteindre 10% pour les stades IV. Au cours de ces 30 dernières années, le pronostic des stades avancés n'a que peu changé.

Stade	% survie à 5 ans
I	82 – 92%
II	51 – 67%
III	17 – 39%
IV	12%

Pour les stades III sans résidu tumoral, la survie à 5 ans est de 40%, tandis qu'elle est de 20% en présence de résidus tumoraux in fin d'intervention.

Tumeurs borderline de l'ovaire

Principe de traitement

La voie d'abord est la laparotomie ou la laparoscopie. L'intervention comprend une hystérectomie, annexectomie bilatérale, cytologie péritonéale, omentectomie, appendicectomie (si tumeurs mucineuses), biopsies péritonéales systématiques du Douglas, du pelvis, des gouttières pariétocoliques, des diaphragmes et des adhérences. Pas de curage ganglionnaire systématique sauf exérèse des adénopathies palpables ou visualisées lors du bilan radiologique initial.

Traitement conservateur: Chez les femmes désireuses d'une conservation de la fertilité, une annexectomie unilatérale peut être proposée. Une kystectomie, notamment en l'absence d'annexe controlatérale est une option, un risque de récidive existe. En l'absence de possibilité de conservation ovarienne, discuter une cryopréservation de tissu ovarien ou d'ovocytes.
Re-stadification: En cas de stadification incomplète, pour une patiente référée après découverte histologique d'une tumeur borderline de stade FIGO IA, la reprise chirurgicale doit être discutée de cas en cas, elle peut être évitée si:

- la forme n'est pas micropapillaire,
- l'exploration du péritoine a été complète et décrite dans le rapport opératoire
- la compliance à une surveillance est bonne
- s'il s'agit d'une forme mucineuse et que l'appendicectomie a été réalisée

Prise en charge des récidives: En cas de récidive ovarienne après traitement conservateur, proposer une annexectomie unilatérale ou bilatérale si pas de désir de grossesse et effectuer dans les deux situations une stadification complète. En l'absence d'annexe controlatérale discuter d'une kystectomie. Une récidive péritonéale doit conduire à une exérèse chirurgicale complète des implants. En cas d'implants péritonéaux invasifs, proposer une chimiothérapie.

Surveillance

La surveillance est la même que pour les tumeurs invasives. En cas de traitement conservateur (conservation de l'utérus et d'au moins un ovaire) une échographie devrait être effectuée lors du contrôle clinique.

Cancer de l'endomètre

Epidémiologie

- *Fréquence en CH:* 900 nouveaux cas par an, 2ème rang des cancers gynécologiques après les cancers du sein. Environ 200 décès par année.
- *Age:* Le plus souvent en post-ménopause avec un pic dans la 7ème décennie, 20–25% sont diagnostiqués en pré ou péri-ménopause.
- *Facteurs de risque:* Hyperœstrogénisme obésité (transformation de testostérone et Δ4A en œstrogènes par l'aromatase); Tamoxifen (antagoniste sein, agoniste endomètre); Tumeurs sécrétant des œstrogènes (tu granulosa); traitement hormonal de la ménopause avec œstrogènes seuls; cirrhose (baisse dégradation E2). Autres: HNPCC = syndrome de Lynch; HTA et diabète type II

Dépistage

Le dépistage n'est pas recommandé dans la population générale, ni le dépistage systématique chez les patientes sous Tamoxifen. Son bénéfice chez les patientes à risque (syndrome de Lynch) n'est pas démontré. La prévention primaire passe par l'exercice physique et le maintien d'un BMI dans les limites de la norme.

Histo-pathologie

- *Adénocarcinome type I:* endométrioïde (80%)
- *Adénocarcinome type II:* à cellule claires (5%); séreux papillaire (10%)
- *Carcinome indifférencié*

Clinique

Saignements post-ménopausiques ou métrorragies (95%); pyométrie; cellules endométriales sur le frottis de Papanicolaou. La majorité (75%) des cancers de l'endomètre sont découverts au stade I. Les facteurs pronostiques sont le stade (FIGO), le grade tumoral, l'envahissement lymphovasculaire, les métastases ganglionnaires et l'atteinte du stroma cervical. Le type histologique est également un facteur pronostique important. Les adénocarcinomes de type I (85%) sont associés à un pronostic généralement bon, ceux du type II (15%) (séro-papillaires et cellules claires) sont associés à un risque élevé de maladie extra-utérine et à un pronostic plus réservé. La maladie évolue localement par envahissement de la paroi utérine puis des organes avoisinants. La dissémination se fait par voie lymphatique pelvienne et paraaortique. Lors de dépassement de la paroi utérine la dissémination peut se faire par voie péritonéale.

Classification

TNM	FIGO	Définition
I		Tumeur confinée au corps utérin
	IA	Tumeur envahit < ½ myomètre
	IB	Tumeur envahit ≥ ½ myomètre
II		Tumeur envahit le stroma du col mais reste limitée à l'utérus
III		Envahissement local et/ou régional
	IIIA	Tumeur envahit la séreuse utérine et/ou une annexe (invasion directe ou métastase)
IIIB		Envahissement du vagin et ou paramètre
IIIC		Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
	IIIC1	Ganglions pelviens positifs
	IIIC2	Ganglions para-aortic positifs (avec ou sans ganglions pelviens positifs)
IVA		Tumeur envahit la muqueuse vésicale et/ou rectale
IVB		Métastases à distance (intra-abdominal et/ou inguinal)

La cytologie doit être reportée séparément, mais n'influence pas le stade.

Bilan pré-thérapeutique

- *Bilan:* Le diagnostic est généralement posé par une biopsie préopératoire de l'endomètre (curetage ou aspiration ou biopsie dirigée sous hystéroscopie). L'examen clinique permet d'identifier ou exclure une éventuelle atteinte cervicale ou vaginale.
- *Bilan radiologique:* Il comprend une IRM abdomino-pelvienne ou un CT-scanner abdomino-pelvien et une radiographie du thorax (ou CT thoracique).

Commentaires: Les examens préopératoires permettent d'identifier les facteurs pronostiques tels que le grade, le type histologique et la profondeur d'invasion myométriale qui sont associés au risque d'atteinte ganglionnaire. Ces examens comportent des limites. Le grade tumoral déterminé par la biopsie ne correspond pas toujours au diagnostic final (25–45% grade erroné), l'IRM préopératoire évaluant la profondeur d'invasion myométriale présente une sensibilité entre 50–90% avec le diagnostic histopathologique finale. L'échographie endo-vaginale permet également de définir la profondeur d'envahissement de la paroi utérine et le volume utérin (voie d'abord). L'envahissement ganglionnaire ne peut être évalué par IRM ou CT-scan que de manière très limité (sensibilité env. 60%).

Principe de traitement

Le traitement initial est généralement chirurgical. Il comprend une cytologie péritonéale, une hystérectomie totale et annexectomie bilatérale. La lymphadénectomie pour les stades IA-B, G1-2 n'est pas indiquée. Chez les patientes à haut risque, la lymphadénectomie n'améliore pas la survie, mais elle contribue à identifier les patientes candidates à un traitement adjuvant. Elle permet dans certains cas d'éviter une radiothérapie pelvienne si la lymphadénectomie est négative.
Les cancers séro-papillaires et à cellules claires se propagent de manière similaire aux cancers

ovariens et doivent être traités comme tels (stadification complète, omentectomie, biopsies péritonéales et curage ganglionnaire complet).
L'abord chirurgical peut être de trois types: (i) voie abdominale (de préférence par une incision médiane), (ii) voie laparoscopique, (iii) voie vaginale chez des patientes médicalement à risque. Ceci n'est toutefois envisageable que si l'utérus est de petite dimension.
Contre-indications à la voie laparoscopique: (i) suspicion de dissémination tumorale intra-péritonéale, (ii) volume utérin et/ou d'accès vaginal étroit ne permettant pas une extraction aisée de l'utérus, (iii) présence d'une lésion infiltrant toute la paroi du myomètre et comportant un risque important de rupture per-opératoire et (iv) masse abdominale ou ovarienne associée.
L'examen anatomo-pathologique définit le stade, le grade et l'histologie de manière définitive. Cet examen est déterminant dans l'indication éventuelle d'un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Il est généralement accepté que pour les stades FIGO IA G1-G2, il n'y a pas de bénéfice à une radiothérapie. Pour les maladies plus avancées, la décision sera prise de manière pluridisciplinaire.

Pronostic

Stade	Survie à 5 ans
I	88%
II	75%
III	55%
IV	16%

Surveillance

Examen	1ère–3ème année	3ème–5ème
Examen clinique	Tous les 3–4 mois	Tous les 6 mois
PAP dôme	Tous les 3–4 mois	Tous les 6 mois
IRM/CT/PET CT	En fonction symptômes	

Cancer de la vulve

Epidémiologie

- *Fréquence:* Cancer rare, représentant 4% des cancers gynécologiques. L'incidence des dysplasies vulvaires a doublé en 20 ans, alors que celle des carcinomes invasifs reste stable.
- *Age:* La distribution est bimodale, 1er pic 40–60 ans et 2ème vers 70 ans. Association élevée avec les néoplasies du col utérin (HPV).
- *Facteurs de risque:* HPV, VIN, lichen scléro-atrophique, tabagisme, partenaires multiples, (syphilis et granulomes vénériens).

Dépistage

Pas de méthode de dépistage reconnue. L'enseignement de l'auto-examen peut être proposé mais son efficacité n'a pas été démontrée. Le diagnostic des lésions vulvaires (avec biopsie de toute lésion suspecte) lors des contrôles gynécologiques permet d'identifier des lésions précocement.

Pathologie

- *Tumeurs épithéliales (90%):* Tumeur épidermoïde, carcinome verruqueux, carcinome baso-cellulaire
- *Tumeurs glandulaires:* Maladie de Paget extra-mammaire, adénocarcinome, carcinome de la glande de Bartholin
- *Tumeurs mésenchymateuses:* Léiomyosarcome, rhabdomysarcome, angiosarcome, liposarcome
- *Tumeurs mélanocytaires:* Mélanome malin

Clinique

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et la biopsie. Une vulvoscopie peut contribuer à identifier une vascularisation irrégulière ou anarchique. Les plaintes sont caractérisées par la présence de fissure, prurit, brûlure ou «bouton». Les lésions touchent de manière préférentielle les grandes lèvres. Les lésions exophytiques ulcéro-nécrotiques sont plus fréquentes chez les patientes très âgées. Lésion en «chou-fleur» dans les carcinomes verruqueux. Les mélanomes peuvent se manifester par une lésion colorée à contours irréguliers et polychromiques occasionnellement avec saignements.
La dissémination se fait localement (urètre, vagin, périnée, anus, rectum), lymphatique vers les ganglions inguinaux superficiels, puis profonds et ensuite pelviens (iliaques externes). Enfin par voie hématogène (plus rare) vers les poumons, le foie et l'os.

Bilan pré-thérapeutique

- *Bilan clinique:* Evaluation (taille, profondeur) de la (des) lésion(s) et des aires ganglionnaires. En cas de forme localement étendue, un examen sous anesthésie permet d'apprécier l'extension vaginale, urétrale, rectale et de déterminer l'opérabilité, à savoir l'obtention de marges chirurgicales saines.
- *Bilan radiologique:* Lors de formes localement avancées ou en présence d'adénopathies inguinales, un CT-scan pelvien (éventuellement PET-CT) contribue à définir l'atteinte ganglionnaire locorégionale.

Stadification TNM (1994) (ne s'applique pas aux mélanomes)

T	**Tumeurs primitives**
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2 cm
T3	Tumeur envahissant la portion inférieure de l'urètre et/ou le vagin et/ou l'anus
T4	Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie et/ou la portion supérieure de l'urètre et/ou la muqueuse du rectum et/ou fixée au pubis
N	**Les ganglions régionaux sont les ganglions fémoraux et inguinaux**
N0	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
N1	Atteinte ganglionnaire régionale unilatérale
N2	Atteinte ganglionnaire régionale bilatérale
M	**Métastases à distance**
M0	Pas de métastases
M1	Métastases (y compris métastase pelvienne)

FIGO (2009) (ne s'applique pas aux mélanomes)

I	**Tumeur limitée à la vulve**
IA	Tumeur de ≤ 2 cm avec invasion < 1 mm sans métastase ganglionnaire
IB	Tumeur de > 2 cm ou avec invasion > 1 mm sans métastase ganglionnaire
II	**Tumeur > 2 cm avec extension aux structures périnéales adjacentes (⅓ inf. de l'urètre, ⅓ inf. du vagin, anus) sans métastase ganglionnaire**
III	**Tumeur avec ou sans extension au structures périnéales adjacentes (⅓ inf. de l'urètre, ⅓ inf. du vagin, anus) mais associée à des ganglions inguino-fémoraux métastatiques**
IIIAi	Une métastase ganglionnaire ≥ 5 mm
IIIAii	Une à deux métastase(s) ganglionnaire(s) < 5 mm
IIIBi	≥ 2 métastases ganglionnaires ≥ 5 mm
IIIBii	≥ 3 métastases ganglionnaires < 5 mm
IIIC	Ganglions métastatiques avec dépassement capsulaire
IV	**Tumeur atteignant les ⅔ sup de l'urètre ou les ⅔ sup du vagin ou d'autres structures distantes**
IVAi	Tumeur atteignant la partie haute de l'urètre ou la muqueuse du vagin, de la vessie ou du rectum et /ou le pelvis
IVAii	Ganglions inguino-fémoraux métastatiques ulcérés ou fixés
IVB	Toutes métastases à distance y compris ganglions métastatiques pelviens

Principe de traitement

Stade I

IA: Excision locale avec 1 cm de marge minimale (pas de curage).
IB: Excision large avec 2 cm de marge macroscopique (= 8 mm histologique) étendue jusqu'à l'aponévrose superficielle. Curage inguinal unilatéral si lésion >1 cm de la ligne médiane. En cas de ganglion inguinal homolatéral positif ou de lésion centrale, le curage doit être bilatéral. Un prélèvement d'au moins 7 ganglions par côté devrait être obtenu.
L'excision du $^1/_3$ distal de l'urètre (1–2 cm) peut être effectuée sans nuire à la continence. Une incision inguinale séparée de l'excision vulvaire est recommandée. La technique du ganglion sentinelle semble applicable au cancer de la vulve de stade I unifocale. Le standard reste le curage inguinal.

Stade II et III (précoce)

Excision radicale avec 2 cm de marges et curage inguino-fémoral bilatéral.

Stade III (avancée)et IV

Le but est d'obtenir un contrôle locorégional de la maladie en préservant l'anus et l'urètre fonctionnels. Un traitement de radiochimiothérapie préopératoire ou de radiothérapie seule permet une régression de la maladie (une curiethérapie peut être ajoutée) et d'adapter le traitement chirurgical ensuite. Dans la majorité des cas, ces tumeurs deviennent opérables dans les six semaines après la fin des traitements. Des rémissions complètes peuvent être observées après ce traitement. Il s'agit en fait d'une alternative possible à l'exentération. Le curage inguinal bilatéral est indiqué.

Commentaires: Il faut considérer la morbidité associée à la chirurgie vulvaire telle que thrombose veineuse, infection de plaie/déhiscence, cystite/pyélonéphrite, hématome, hémorragie, ostéite du pubis, lymphangite/cellulite, œdème des membres inférieurs, incontinence, prolapsus, hernie inguinale, ostéomyélite, fistule, etc…

Rôle de la radiochimiothérapie

La radiochimiothérapie peut être indiquée:

- En préopératoire lors de maladie localement avancée, si la sanction chirurgicale est mutilante (p. ex. envahissement urétérale, rectale)
- En cas de marges positives ou limites ne pouvant pas être reprise chirurgicalement, la radiothérapie (ou curiethérapie interstitielle) est possible.
- En postopératoire en cas de ganglions positifs (plus de 2 ganglions envahis ou 1 ganglion avec rupture capsulaire). Ce traitement peut être par radiothérapie seule ou radiochimiothérapie inguinale et pelvienne.

Prise en charge de la récidive

En cas de récidive locale, une chirurgie est indiquée en respectant le principe des marges d'exérèse saines de 2 cm. Ne pas répéter le curage sauf si adénopathies palpées. En cas de récidive à distance, considérer une situation palliative (chimiothérapie à discuter)

Surveillance

La surveillance des cancers vulvaires est essentiellement clinique et nécessite un examen de la vulve, du vagin et des aires ganglionnaires. Pas d'imagerie systématique et pas de marqueurs biologiques connus.

Examen	1ère–2ème année	3ème–5ème année
Examen clinique	Tous les 3–4 mois	Tous les 6 mois
IRM, CT ou PET-CT	Selon situation clinique	

Pronostic

Facteurs pronostiques

La taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire sont associées à un moins bon pronostic. L'extension locale détermine le risque d'atteinte ganglionnaire, p. ex. T < 2 cm → 15% N+, T = 2–4 cm → 35% N+, T = 4–8 cm → 50% N+. Tous stades confondus, on relève 30% de ganglions inguinaux et 9% de ganglions pelviens positifs. Vingt pour cent des patientes avec ganglions inguinaux positifs ont également des ganglions pelviens positifs.

Survie

Stade	% survie à 5 ans
I	90%
II	77%
III	50%
IV	18%

Notes

Un service de

Essex Chemie

Weystrasse 20 6000 Luzern 6