

**ONCO**

HAUTS-DE-FRANCE  
DISPOSITIF SPÉCIFIQUE RÉGIONAL DU CANCER



# RÉFÉRENTIEL RÉGIONAL

## DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Mai 2023



Généralités et  
abréviations

Cancers  
endomètre

Cancers de  
vulve

Cancers de  
vagin

Cancers du  
col utérin

Sarcomes  
utérins

Cancers  
annexiels

Références

# SOMMAIRE

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | Généralités.....  | 4  |
| II.  | Abréviations utilisées.....   | 8  |
| III. | Cancer de l'endomètre .....   | 9  |
| 1.   | Classification FIGO 2018 .....  | 9  |
| 2.   | Facteurs pronostiques .....   | 10 |
| 2.1. | Anatomiques.....  | 10 |
| 2.2. | Histologiques.....  | 10 |
| 2.3. | Marqueurs moléculaires .....  | 10 |
| 2.4. | Tableau des groupes pronostiques .....  | 11 |
| 3.   | Bilan pré thérapeutique essentiel.....  | 12 |
| 4.   | Prise en charge Stades précoces pré-thérapeutiques (Stades I, II) .....   | 12 |
| 5.   | Prise en charge Stades avancés pré-thérapeutiques (Stades III, IV).....   | 14 |
| 6.   | Prise en charge Maladie non résecable due à l'extension locale (à discuter selon l'état de la patiente) .....   | 14 |
| 7.   | Traitement adjuvant .....   | 14 |
| 8.   | Prise en charge des récurrences à discuter en RCP de recours .....  | 16 |
| 9.   | Prise en charge des cas particuliers.....   | 17 |
| 10.  | Surveillance.....   | 18 |
| 11.  | Syndrome de Lynch .....   | 18 |
| IV.  | Cancers de vulve .....  | 20 |
| 1.   | Bilan initial.....  | 20 |
| 2.   | Classification clinique et histologique .....   | 20 |
| 2.1. | Classifications des lésions pré-invasives vulvaires .....   | 20 |
| 2.2. | Classification FIGO 2021 .....  | 21 |
| 3.   | Principes thérapeutiques .....  | 22 |
| 3.1. | Prise en charge des lésions pré-invasives : VHSIL et dVIN .....   | 24 |
| 3.2. | Prise en charge des lésions invasives .....   | 25 |
| 4.   | Surveillance post-thérapeutique.....  | 31 |
| 5.   | Récidive cancer vulvaire .....  | 32 |
| V.   | Cancers du vagin.....   | 33 |
| 1.   | Bilan initial.....  | 33 |
| 2.   | Classification FIGO 2021 .....  | 33 |
| 3.   | Les dysplasies vaginales .....  | 34 |
| 4.   | Les cancers infiltrants .....   | 35 |
| 4.1. | En cas de cancers du vagin locorégional.....  | 35 |
| 4.2. | Stades localement avancés ou métastatiques .....  | 35 |
| 4.3. | Surveillance.....   | 35 |
| VI.  | Cancers du col utérin .....   | 36 |
| 1.   | Bilan initial.....  | 36 |
| 2.   | Classification clinique FIGO 2019 .....   | 36 |
| 3.   | Principes thérapeutiques .....  | 38 |
| 4.   | Surveillance post-thérapeutique.....  | 48 |
| 5.   | Récidive.....   | 48 |
| 6.   | Formes histologiques particulières .....  | 49 |
| 7.   | Cancer sur col restant.....   | 49 |
| 8.   | Préservation de la fertilité chez une femme en âge de procréer porteuse d'un cancer du col utérin précoce ..... | 49 |
| 9.   | Cancer du col et grossesse .....  | 50 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>VII. Sarcomes utérins .....</b>   | <b>51</b> |
| 1. Classification histologique des sarcomes .....  | 51        |
| 2. Classification clinique FIGO 2018 .....   | 51        |
| 3. Principes thérapeutiques .....  | 52        |
| <b>VIII. Cancers annexiels.....</b>  | <b>54</b> |
| 1. Bilan initial.....  | 54        |
| 2. Classification clinique FIGO 2018 .....   | 55        |
| 3. Classification histologique .....   | 55        |
| <b>I – Carcinomes séreux de haut grade (trompe, ovaire, péritoine, primitif).....</b>  | <b>57</b> |
| 1. Principes thérapeutiques .....  | 57        |
| 2. Préservation de la fertilité chez une femme en âge de procréer porteuse d'un adénocarcinome ovarien de stade I apparent ..... | 61        |
| 3. Surveillance .....  | 62        |
| 4. Récidive carcinome séreux de haut grade .....   | 62        |
| <b>II – Tumeurs rares de l'ovaire .....</b>  | <b>63</b> |
| 1. Classification WHO .....  | 63        |
| 2. Principes généraux .....  | 65        |
| → Carcinosarcome = tumeur mixte maligne müllerienne .....  | 66        |
| → Carcinomes à petites cellules .....  | 66        |
| → Carcinome à cellules claires .....   | 66        |
| → Carcinomes mucineux de l'ovaire .....  | 67        |
| → Carcinomes séreux de bas grade de l'ovaire .....   | 67        |
| → Tumeur des cordons sexuels .....   | 68        |
| → Tumeur germinale.....  | 68        |
| → Tumeur borderline ou frontière épithéliale .....   | 69        |
| <b>III – Repérage et demande d'indemnisation d'un cancer professionnel (ou extra professionnel) .....</b>                        | <b>69</b> |

## I. Généralités

### ► Dates de publication

Version 1 : Décembre 2006

Version 2 : Février 2016

Version 3 : Mai 2023

Ce référentiel constitue des propositions thérapeutiques qui servent de fondements aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il doit être apprécié sous la responsabilité de médecins dans le respect des principes déontologiques d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine conformément à l'article 64 du code de déontologie médicale, et en fonction de l'état pathologique du patient.

Ce référentiel a été élaboré par des professionnels de santé sur base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur élaboration. Ainsi, il ne peut être exclu qu'au moment de leur consultation pour la pratique médicale quotidienne, les données mises à disposition soient incomplètes, inexactes ou obsolètes. Il revient aux professionnels de santé de déterminer et de décider, sous leur responsabilité, de faire ou non application des référentiels.

Conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, « lorsque le praticien propose au patient de ne pas appliquer l'avis de la RCP mais de recourir à un autre traitement, il doit pouvoir le justifier et il est nécessaire de le mentionner dans le dossier ».

### ► Lien vers la fiche RCP Gynécologie : <https://www.onco-hdf.fr/outils-fiches-rcp/fiches-rcp.html>

#### Rappel :

Pour chaque RCP, le quorum applicable est **a minima** celui de la HAS ou de la DGOS :

#### I. Quorum HAS :

« La pluridisciplinarité correspond à la présence d'au moins 3 spécialités différentes qui doivent être adaptées au type de la RCP. »

#### II. Quorum DGOS :

« L'organisation des RCP doit prévoir un quorum de base pour chaque type d'organe, prévoyant au minimum 3 spécialités différentes dont un oncologue, un chirurgien et un radiologue. »

**Le groupe de travail Gynécologie adopte le quorum HAS.**

## Contributeurs

### ■ Coordination du groupe régional Gynécologie :

Pr F. SERGENT, Gynécologue obstétrique, CHU Amiens

Dr F. NARDUCCI, Gynécologue obstétrique, Centre Oscar Lambret, Lille

### ■ Contributeurs :

Pr F. SERGENT, Gynécologue obstétrique, CHU Amiens

Dr F. NARDUCCI, Gynécologue obstétrique, Centre Oscar Lambret, Lille

Pr P. COLLINET, Gynécologue obstétrique, Ramsay Santé

Dr A. CORDOBA, Oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret, Lille

Dr E. LACHAIER, Oncologue médicale, CHU Amiens Picardie

Dr J. PHALIPPOU, Gynécologue obstétrique, CHU Lille

Dr P. THERET, Gynécologue obstétrique, CHU Amiens Picardie

### Relecture par le groupe de professionnels Gynécologie :

Dr C. ABDEDDAIM, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret

Dr A. AULIARD, Oncologue radiothérapeute, Centre de cancérologie Les Dentellières

Dr I. BAALBAKY, Gynécologue obstétrique, CH Compiègne Noyon

Dr Y. BORGHESI, Gynécologue obstétrique, CH Valenciennes

Dr L. BRESSON, Gynécologue obstétrique, Polyclinique Hénin Beaumont

Dr F. CAQUANT, Gynécologue obstétrique, Hôpital Privé de Villeneuve d'Ascq

Dr J-Y CHARVOLIN, Gynécologue obstétrique, Hôpital Privé Le Bois

Dr H. CHEVALIER, Oncologue médicale, Centre Oscar Lambret

Dr G. DECAMBRON, Radiologue, IMEL Lille

Dr S. DEWAS, Oncologue radiothérapeute, Centre Bourgogne

Dr G. DUPIC, Oncologue radiothérapeute, Centre de radiothérapie Compiègne

Dr A. ESCANDE, Oncologue radiothérapeute, Centre Léonard de Vinci

Dr V. FAGUE, Gynécologie obstétrique, CH Valenciennes

Dr D. HUDRY, Gynécologue obstétrique, Centre Oscar Lambret

Dr D. HUGLO, Médecin nucléaire, CHU Lille

Dr E. KACZMAREK, Gynécologue obstétrique, Centre Oscar Lambret

Dr M. LE CARPENTIER, Gynécologue obstétrique, CH Calais

Dr S. MAILLARD, Oncologue radiothérapeute, Centre Bourgogne

Dr A. MANCAUX, Gynécologue obstétrique, CHU Amiens

Dr G. MARIE, Médecin généraliste, CH Boulogne

Dr L. MEGHELLI, Gynécologue obstétrique, Polyclinique Hénin Beaumont

Dr H. RHLIOUCH, Oncologue radiothérapeute, ICHF Centre Marie Curie

Dr S. TAIEB, Radiologue, Centre Oscar Lambret

Dr B. VANDENDORPE, Oncologue radiothérapeute, Centre Oscar Lambret

## Modalités d'organisation de la RCP

1. Le dossier de tout nouveau patient atteint de cancer doit être présenté en RCP avant le premier acte thérapeutique. Il peut s'agir d'un enregistrement simple avec validation par le Président de séance ou d'une discussion pluridisciplinaire. Le plan de traitement sera ensuite proposé au patient.
2. Si le traitement correspond à un traitement standard (décrit dans les Référentiels Régionaux d'aide à la décision en RCP) il fera l'objet d'un simple enregistrement en RCP avant l'acte thérapeutique
3. S'il y a différentes alternatives thérapeutiques, le dossier fera l'objet d'une discussion en RCP avant l'acte thérapeutique.
4. Les dossiers concernant une chirurgie des cancers de l'œsophage, du foie, du pancréas, du rectum sous péritonéal et de l'ovaire feront obligatoirement l'objet d'une discussion avant l'acte thérapeutique et en présence du chirurgien qui opérera le patient (cf. critères d'agrément).
5. En cas d'acte de radiologie interventionnelle à visée diagnostique ou de chirurgie réalisée en urgence, la discussion du dossier du patient en RCP pourra avoir lieu après l'intervention : le dossier ne sera pas seulement enregistré après l'acte, il devra faire l'objet d'une discussion en RCP pour la suite du traitement.
6. Les Soins Oncologiques de Support sont intégrés dans l'organisation des RCP

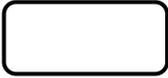
### ■ Exigences qualité dans la prise en charge

- Les modalités de prise en charge du patient font l'objet d'une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) tenant compte de son âge, du Performance Status (PS), de ses comorbidités, du stade TNM, des caractéristiques biologiques de la tumeur et de la situation sociale. Les informations sont transmises dans les meilleurs délais au médecin traitant.
- Les différents aspects de la maladie et des traitements sont expliqués au patient et à ses proches. Des documents d'information sur les différents aspects de la maladie et des thérapeutiques sont disponibles et remis au patient, ainsi qu'un document traçant le Parcours Personnalisé de Soins (PPS).
- Les protocoles et schémas thérapeutiques sont écrits, disponibles, connus et régulièrement actualisés. Il existe des protocoles relatifs à la prise en charge des effets secondaires.
- Le patient doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge de la douleur.
- Le patient doit bénéficier de soins de support (diététique, réhabilitation...) tout au long de la prise en charge. (Cf. [Logigrammes de prise en charge nutritionnelle des patients atteints de cancer élaboré par la SFNEP](#))
- Le patient peut bénéficier de soins palliatifs par une équipe et/ou une structure spécialisée, fixe ou mobile.
- Le patient et sa famille peuvent bénéficier d'une prise en charge psychologique et d'une prise en charge sociale.
- En cas de constatation de plusieurs cas de cancers dans la famille du patient, une consultation d'oncogénétique peut être proposée.
- La participation à un protocole de recherche clinique doit être envisagée à toutes les étapes de la maladie (cf. lien vers Archimaid via WebDCR / <https://clinicaltrials.gov/>)

## Charte graphique

La charte graphique permet de concevoir de manière identique les arbres de décision dans chaque référentiel régional.

L'arborescence décisionnelle est constituée des formes suivantes :

|   |   |
|---|---|
|    | Situation de prise en charge  |
|    | Question  |
|    | Diagnostic / Examens  |
|  | Chirurgie   |
|  | Radiothérapie   |
|  | Traitement médical spécifique<br>(Chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie, ...) |
|  | Traitements combinés<br>(Radiothérapie Chimiothérapie concomitante, ...)                |
|  | Suivi / Surveillance  |
|  | Discussion en RCP   |

## II. Abréviations utilisées

**AB** : Annexectomie Bilatérale

**AFP** : Alpha Foeto Protéine

**AG** : Anesthésie Générale

**AUC** : Area Under the Curve, Aire Sous la Courbe

**BG** : Bas Grade

**CHIP** : Chimio-Hyperthermie IntraPéritonéale

**CH(L)E** : ColpoHystérectomie Elargie (avec Lymphadénectomie proximale) = à l'aplomb des uretères, distale = près de la paroi pelvienne

**CI** : Contre-Indications

**EMPD** : ExtraMammary Paget Disease

**G** : Grade

**GS** : Ganglion Sentinelle

**hCG** : Human Chorionic Gonadotrophin

**HG** : Haut Grade

**HT, Hyst** : Hystérectomie Totale

**IF** : Inguino-fémoral

**IMRT** : Intensity Modulated Radiation Therapy

**JPC** : Jonction Pavimento Cyndrique

**Lao ou lao** : Lombo-aortique

**LVSI** : LymphoVascular Space Invasion

**M+, M1** : Métastase

**MMR déficient** : MisMatch Repair protein deficien (MMRd)

**N** : Ganglion ; **N+**, **N1** : ganglion envahi, **N-** ganglion non envahi, **No** pas de ganglion décelé

**NSMP** : No Specific Molecular Profile

**P, pel, pelv** : Pelvien

**R** : Résidu tumoral (**R0** = pas de résidu visible)

**RH** : Récepteurs Hormonaux : **RE** aux Estrogènes, **RP** aux Progestatifs

**RT(E)** : Radiothérapie (Externe)

**RT-CT** : Radiothérapie avec Chimiothérapie concomitante

**RT-CT étendue** : Radiothérapie avec Chimiothérapie concomitante jusqu'à T12 L1

**T** : Tumeur

**TE** : Trachélectomie Elargie (= amputation élargie du col utérin)

**TEP** : Tomographie par Emissions de Positons

**TT** : Traitement

**VAIN** : VAginal Intraepithelial Neoplasia

**VIN** : Vulvar Intraepithelial Neoplasia

### III. Cancer de l'endomètre

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma  
 Concin N, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2021 ;31 :12-39. Doi :10.1136/ijgc-2020-002230

#### ■ 1. Classification FIGO 2018

Source : FIGO 2018 – Amant F. et al. *Cancer of the corpus uteri. Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 37-50  
<https://doi.org/10.1002/ijgo.12612>

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade I</b>   | Tumeur limitée au corps utérin <sup>1</sup>  |
| <b>IA</b>        | Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre   |
| <b>IB</b>        | Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre   |
| <b>Stade II</b>  | Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus <sup>2</sup>   |
| <b>Stade III</b> | Extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes <sup>1</sup> :  |
| <b>IIIA</b>      | Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique)   |
| <b>IIIB</b>      | Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique) <sup>3</sup>   |
| <b>IIIC</b>      | Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques <sup>3</sup>  |
| <b>IIIC1</b>     | Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens   |
| <b>IIIC2</b>     | Atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens  |
| <b>Stade IV</b>  | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance <sup>1</sup>  |
| <b>IVA</b>       | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale   |
| <b>IVB</b>       | Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux excluant les métastases vaginale, annexielles ou séreuses pelviennes |

<sup>1</sup> Grades 1, 2 ou 3

<sup>2</sup> L'envahissement glandulaire endocervical doit être considéré comme un stade I

<sup>3</sup> Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification

Si métastase ganglionnaire < 2 mm = pN1 (mi)

Si cellules tumorales isolées = pN0 (i)

## ■ 2. Facteurs pronostiques

### 2.1. Anatomiques

Classification FIGO notamment atteinte du col utérin et/ou des ovaires.

### 2.2. Histologiques

- Type **histologique**
- Grade
  - **Bas grade = G1 ou G2**
  - **Haut grade = G3**
- Invasion **myométriale**
- Emboles vasculaires
  - « **Substantial LVSI ≥ 4 foyers** ou plus de cellules tumorales présentes de façon multifocale ou avec un arrangement diffus
  - « **Focal LVSI ≥ 1 foyer** (et < 4) autour de la tumeur

### 2.3. Marqueurs moléculaires

De préférence sur la biopsie et/ou le curetage.

- Recherche systématique du **profil p53** (p53 muté ou p53 sauvage) car classe en pronostic sévère. En cas de profil p53 muté avec invasion du myomètre, la maladie est classée « haut risque ».
- Recherche systématique d'instabilité microsatellitaire (MMRd mismatch repair déficient)
- Implique une consultation de génétique à la recherche d'un syndrome de Lynch
- Les tumeurs POLEmut (= POLE-mutated) sont des tumeurs de bon pronostic quel que soit le profil p53 pour les stades I et II (pas assez de données pour les stades III – IV). Si la tumeur est POLEmut, possibilité de désescalade thérapeutique :
  - Pas de curiethérapie pour les risques intermédiaires et intermédiaires hauts
  - Pas de radiothérapie ni de chimiothérapie pour les groupes à haut risque
 Nb : Les tumeurs POLEmut ne représentent qu'une faible partie de cette population donc sa réalisation doit être discutée en RCP notamment pour la radiothérapie et la chimiothérapie (la curiethérapie du fond vaginal étant moins morbide, donc à discuter). Dans tous les cas, veillez à respecter le délai de 9 semaines maximum entre la chirurgie d'hystérectomie et le début du traitement adjuvant.

## 2.4. Tableau des groupes pronostiques

| Groupe à risque                     | Classification moléculaire inconnue  | Classification moléculaire connue   |
|-------------------------------------|--|---|
| <b>BAS RISQUE</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA bas grade endométriöide</li> <li>- LVSI = 0 ou 1 site</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- POLE mutation               <ul style="list-style-type: none"> <li>- I ou II</li> <li>- Sans résidu</li> </ul> </li> <li>- MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA bas grade endométriöide</li> <li>- LVSI = 0 ou 1 site</li> </ul> </li> </ul>  |
| <b>INTERMEDIAIRE</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA haut grade (G3)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endométriöide</li> <li>- LVSI = 0 ou 1 site</li> </ul> </li> <li>- IB bas grade (G2/3)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endométriöide</li> <li>- LVSI = 0 ou 1 site</li> </ul> </li> <li>- OU stade 1A               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non endométriöide</li> <li>- SANS invasion myométriale</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA haut grade endométriöide</li> <li>- IB bas grade endométriöide</li> <li>- LVSI = 0 ou 1 site</li> </ul> </li> <li>- P53 muté               <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA endométriöide ou non endométriöide</li> <li>- SANS invasion myométriale</li> </ul> </li> </ul>  |
| <b>INTERMEDIAIRE A HAUT RISQUE</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade I               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endométriöide</li> <li>- LVSI (4 sites ou plus)</li> </ul> </li> <li>- Stade IB               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haut grade (G3)</li> <li>- LVSI = 0 ou +</li> </ul> </li> <li>- Stade II</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade I MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endométriöide</li> <li>- LVSI (4 sites ou plus)</li> </ul> </li> <li>- Stade IB MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haut grade (G3)</li> </ul> </li> <li>- Stade II MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endométriöide</li> </ul> </li> </ul>  |
| <b>HAUT RISQUE</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade III-IVA SANS résidu</li> <li>- Stade I-IVA               <ul style="list-style-type: none"> <li>- non endométriöide</li> <li>- avec invasion myométriale</li> </ul> </li> <li>- SANS résidu</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade III-IVA MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- endométriöide</li> <li>- sans résidu</li> </ul> </li> <li>- Stade I-IVA MMRd/NSMP               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non endométriöide</li> <li>- avec invasion myométriale</li> <li>- sans résidu</li> </ul> </li> <li>- Stade I-IVA p53 muté               <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec invasion myométriale</li> <li>- sans résidu</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>STADE AVANCE OU METASTATIQUE</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade III-IVa AVEC résidu</li> <li>- Stade IVb</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quelle que soit la classification moléculaire</li> </ul>   |

**ATTENTION profil p53 muté avec invasion myométriale :** Classe la patiente en haut risque quel que soit le type histologique et le stade

Les encadrés violets montrent les différences majeures avec les prises en charge précédentes

### ■ 3. Bilan pré thérapeutique essentiel

- **Antécédents familiaux**
- **Co-morbidités +/- évaluation gériatrique si nécessaire**
- **Examen clinique**
- **Biopsie endométriale**
  - Nouveau FIGO grading
    - Bas grade – Grades 1 et 2
    - Haut grade – Grade 3
  - Profil p53 (sauvage ou muté)
- **IRM pelvienne et abdominale**
  - Invasion myométriale
  - Invasion stroma cervicale
  - Ganglions pelviens et/ou aortiques suspects

Nota bene : en cas d'IRM uniquement pelvienne ne remontant pas jusqu'aux ganglions aortiques il est intéressant de compléter par un scanner au minimum abdomino-pelvien.

- **Dosage CA 125 plasmatique**

### ■ 4. Prise en charge Stades précoces pré-thérapeutiques (Stades I, II)

#### Voie d'abord chirurgicale

- Prioriser la chirurgie mini-invasive
  - CI des stades avec métastase en dehors de l'utérus ou du col (en dehors des ganglions atteints)
  - Eviter tout risque de contamination
  - Impact sur la morbidité et la récupération

#### Procédures chirurgicales

- **Hystérectomie totale extra-fasciale et annexectomie bilatérale**
  - Elargie seulement si nécessité clinique pour les marges
- **Option : préservation ovarienne**
  - Peut être considérée chez femme de moins de 45 ans sans antécédents familiaux évoquant un risque de cancer de l'ovaire (BRCA, Lynch, ...) avec un adénocarcinome endométrioïde de bas grade envahissant moins de 50% du myomètre au stade I (dans certains cas la préservation ovocytaire peut être proposée)
  - Associée à une salpingectomie bilatérale

- **Stadification ganglionnaire**

- Ganglion sentinelle pelvien
  - Groupes à risque bas (avec pénétration myométriale) ou risque intermédiaire (sinon curage non recommandé en systématique)
  - Pour les groupes à risque intermédiaire haut et haut risque (stade I ou II apparents) sinon curage pelvien et aortique
  - En l'absence de ganglions suspects à l'IRM
  - Diminue la morbidité et notamment le risque de lymphoedème
  - Vert d'indocyanine supérieur en détection au bleu de méthylène
  - Injection cervicale (que l'on peut répéter)
  - Prioriser la détection bilatérale et en cas d'échec alors curage homolatéral dans les groupes à risque intermédiaire haut et haut
  - La présence de cellules tumorales isolées n'impacte pas le pronostic et doit être classée : pN0(i+)
  - En cas de statut ganglionnaire pelvien positif une stadification ganglionnaire para-aortique peut être proposée soit par imagerie (avec les limites de cette modalité) soit par chirurgie afin d'adapter les modalités du traitement adjuvant
- **En cas de découverte d'un envahissement ganglionnaire en per opératoire alors debulking pelvien et para aortique doivent être réalisés (sans nécessité de curage ganglionnaire complet secondaire systématique)**

- **Omentectomie infracolique**

- Pour carcinome séreux, carcinosarcome, carcinome indifférencié

- **Restadification ganglionnaire +/- péritonéale après chirurgie incomplète peut être justifiée pour :**

- Groupes à risque intermédiaire haut et haut
- Chaque cas doit être discuté au cas par cas en RCP en fonction des comorbidités de la patiente, de la chirurgie première réalisée (date et éventuelles complications), de l'histologie définitive avec les résultats de la biologie moléculaire et du bilan d'extension post opératoire.

- **CI médicales à chirurgie (dans un centre de référence)**

- Elles sont rares et à discuter
- Discuter une hystérectomie vaginale avec annexectomie bilatérale
- Sinon radiothérapie définitive
  - Haut grade et/ou invasion myométriale profonde : radiothérapie ou curiethérapie
  - Bas grade : curiethérapie

- **CI médicales à la chirurgie et à la radiothérapie**

- Traitement symptomatique voire hormonothérapie

## ■ 5. Prise en charge Stades avancés pré-thérapeutiques (Stades III, IV)

- **La chirurgie peut être considérée** si la résection macroscopiquement complète est faisable (avec ablation des ganglions augmentés de volume sans curage complet) avec une morbidité acceptable dans des centres spécialisés avec bilan pré opératoire adéquat et discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire
- **Si chirurgie d'emblée non réalisable** alors traitement systémique et chirurgie secondaire peut être envisagée en cas de bonne réponse.

## ■ 6. Prise en charge Maladie non résécable due à l'extension locale (à discuter selon l'état de la patiente)

### Dossier à discuter en RCP multidisciplinaire ET dans l'équipe

- Radiothérapie définitive externe (avec chimiothérapie concomitante si possible) et avec curiethérapie intra-utérine
- Ou chimiothérapie néoadjuvante avant résection chirurgicale ou radiothérapie définitive en fonction de la réponse.

### Nota bene :

- La curiethérapie guidée par l'image est recommandée pour un boost intra utérin, paramétrial ou vaginal
- La chimiothérapie doit être considérée après radiothérapie définitive (afin de diminuer le risque métastatique à distance)
- Les indications de radiothérapie hémostatique doivent être bien pesées et réservées à des cas palliatifs sans aucune autre possibilité de traitement (Discuter les possibilités d'embolisation en cas de saignements)

## ■ 7. Traitement adjuvant

### ▶ **BAS RISQUE :**

- **Stade IA (moins de 50% du myomètre) BG endométriøide sans LVSI ou 1 site anomalie moléculaire**
  - Pas de traitement
  - Pas de nécessité de rechercher POLEmut

### ▶ **RISQUE INTERMEDIAIRE :**

- **Endométriøide IA (moins de 50% du myomètre) HG, IB (plus de 50% du myomètre) BG sans LVSI ou 1 LVSI sans anomalie moléculaire**
  - **Curiothérapie (pouvant être évitée pour les < 60 ans)**
- **NON endométriøide IA SANS invasion myométriale avec ou sans profil p53 muté**
  - Pas de traitement
  - Option curiothérapie
- +++ La recherche de POLEmut peut éventuellement se faire s'il y a une indication de curiothérapie afin de l'éviter en cas de positivité. La curiothérapie du fond vaginal étant moins morbide, donc à discuter

► **RISQUE INTERMEDIAIRE HAUT :**

- Endométrioïde stade I ≥ 4 LVSI
- Endométrioïde stade IB (plus de 50% du myomètre) HG +/- LVSI
- Endométrioïde stade II (atteinte du stroma cervical)

**pNo**

- Curiethérapie
- Radiothérapie externe en présence de 4 ou plus **LVSI** ou pour **stade II**
  - Pour l'ESMO stade II sans embolie : pas de radiothérapie externe
- Chimiothérapie peut être considérée pour **HG** et/ou 4 ou plus **LVSI**
- Option : surveillance

**pNX**

- Radiothérapie externe recommandée (surtout en présence de 4 ou plus LVSI ou pour stade II)
- Chimiothérapie peut être considérée pour HG et/ou 4 ou plus LVSI
- Curiethérapie **seule** peut être considérée pour HG sans LVSI et pour stade II BG endométrioïde

- +++ La recherche de POLEmut peut être faite afin d'éviter le traitement adjuvant en cas de positivité. Attention à ne pas prendre de retard à la mise en route du traitement adjuvant qui doit être débuté dans les 9 semaines post opératoires.

► **RISQUE HAUT :**

- Endométrioïde stades III-IVA sans résidu
- Endométrioïde stades I-IVA avec invasion myométriale sans résidu + profil **p53 muté**
- **NON** endométrioïde stades I-IVA avec invasion myométriale sans résidu

- Radiothérapie externe et curiethérapie recommandée avec chimiothérapie concomitante et adjuvante ou chimiothérapie séquentielle et radiothérapie externe
- Option : chimiothérapie seule

- Pas de recherche de POLEmut dans ce groupe

► **Principes de la chimiothérapie adjuvante**

**Chimiothérapie standard** : carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours pour 4 cycles (protocole hebdomadaire possible)

## ■ 8. Prise en charge des récidives à discuter en RCP de recours

### → Sans radiothérapie en primo traitement

**Pour une récidive locorégionale envisager une irradiation externe avec curiethérapie +/- chimiothérapie (cf. résultats PORTEC)**

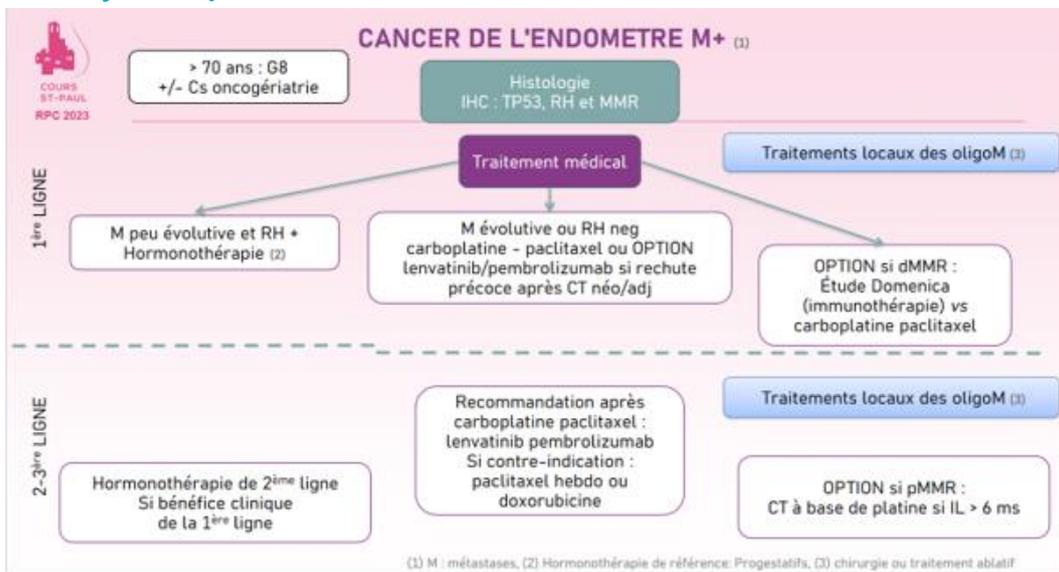
*PORTEC-4a, version 2.3, 9 September 2016 Randomised Phase III Trial of molecular profile-based versus standard recommendations for adjuvant radiotherapy for women with early stage endometrial cancer <https://www.msbi.nl/promise/Projects/PORTEC4.aspx>*

- La chirurgie doit être discutée en première intention (péritoine – ganglions) si la résection macroscopiquement complète peut être envisagée avec une morbidité acceptable
- Traitement systémique et/ou radiothérapie peut être envisagée en post opératoire en fonction du résidu éventuel et des données histologiques
- Un traitement systémique peut être envisagé avant ou après une radiothérapie
- Si récidive vaginale
  - Si superficielle peut être traitée dans certains cas par chirurgie vaginale avant irradiation ou curiethérapie intracavitaire
  - Sinon radiothérapie externe pelvienne plus curiethérapie intracavitaire/interstitielle guidée par l'image
- Dans certains cas une chirurgie palliative peut être effectuée (saignement, fistule, occlusion, ...)

### → Avec radiothérapie en primo traitement

- La chirurgie doit être effectuée (chirurgie radicale voire exentération) si la résection macroscopiquement complète peut être envisagée avec une morbidité acceptable (+/- irradiation intra opératoire ou post opératoire)
- Si chirurgie non réalisable envisager autres formes de radiothérapie (stéréotaxique, curiethérapie, ...)
- En cas de curiethérapie lors du premier traitement, une irradiation externe et curiethérapie (boost) est recommandée
- En cas de ré-irradiation externe non envisageable alors seule la curiethérapie guidée par l'image est recommandée.

## Traitement systémique



Saint Paul de Vence 2023

- Carcinome de bas grade en dehors des évolutions rapides
  - **Hormonothérapie**
  - Acétate Médroxyprogestérone 200-300 mg / j
  - Ou acétate megestrol 160 mg/j
  - Options hormonothérapie
    - **Inhibiteurs d'aromatase, tamoxifene, fulvestrant**
- **Chimiothérapie standard** : carboplatine AUC 5-6 + paclitaxel 175 mg/m2 tous les 21 jours pour 6 cycles (protocole hebdomadaire possible)
- **2ème ligne**
  - Pembrolizumab et inhibiteurs tyrosine-kinase (lenvatinib) (voir possibilités de remboursement)
  - Chimiothérapie : pas de standard
    - Doxorubicine et paclitaxel
    - Si long intervalle sans platine alors réintroduction du platine

## ■ 9. Prise en charge des cas particuliers

### Préservation de la fertilité

- **Centre de référence régional CHU de Lille - CHU Amiens :**  
<https://www.onco-hdf.fr/fertilite-et-cancers/preservation-de-la-fertilite-feminine/>
  - Hôpital Jeanne de Flandre : 03.20.44.68.97 - [emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr](mailto:emmanuelle.dorazio@chru-lille.fr)
  - CECOS Picardie : 03.22.08.73.70 - [preservation.fertilite@chu-amiens.fr](mailto:preservation.fertilite@chu-amiens.fr)
- **Prise en charge dans les centres de référence en oncologie et en fertilité**
- **Patiente informée, avec désir de grossesse fort, acceptant une surveillance serrée et informée du risque de chirurgie en cas d'échec**
- **Indications**
  - Hyperplasie atypique
  - Carcinome endométriode in situ
  - Stade IA G1 sans invasion myométriale de type endométriode
- **Biopsie par curetage (+/- hystérocopie)**
- **IRM pelvienne et abdominale**
- **Une coelioscopie initiale peut être proposée avec exploration et cytologie péritonéale**
- **Traitement :**
  - Acétate de médroxyprogestérone (400-600 mg/jour)
  - Ou megestrol (160-320 mg/jour)
  - Ou DIU au levonorgestrel avec des progestatifs oraux avec ou sans GnRHa
  - Puis Curetage +/- hystérocopie et IRM à 3 mois et 6 mois.
    - Si échec à 6 mois : traitement chirurgical standard
    - En cas de bonne réponse le traitement peut être prolongé si la grossesse doit être reportée (surveillance par échographie transvaginale tous les 6 mois et biopsie si saignements ou anomalies à l'imagerie)
- **Surveillance en attendant la grossesse**
  - Examen clinique et échographie transvaginale /6 mois
  - Curetage +/- hystérocopie en cas de saignement ou imagerie anormale
- **Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale après accouchement**
  - +/- préservation ovarienne en fonction de l'âge et des facteurs de risque génétique

### Cas particulier du bas grade endométriöide de l'endomètre plus cancer de l'ovaire

- En présence d'un adénocarcinome endométriöide de bas grade de l'endomètre avec au maximum une invasion superficielle du myomètre, absence de LVSI ou d'autres métastases associées à un adénocarcinome endométriöide de bas grade de l'ovaire.
- Dans la majorité des cas il s'agit de 2 tumeurs synchrones et il faut la considérer comme un adénocarcinome de l'ovaire endométriöide de bas grade de l'ovaire au stade IA.
  - Pas de traitement adjuvant

### Traitement adjuvant : Cas particulier maladie pelvienne résiduelle (vagin, pelvis latéral, marges non saines) après chirurgie

- **Discuter une reprise chirurgicale si possible**
- **RCP multidisciplinaire afin de décider soit de la radiothérapie soit de la chimiothérapie ou des 2**

### Traitement adjuvant : Cas particulier résidu ganglionnaire après chirurgie

- **Traitement combiné chimiothérapie radiothérapie externe si possible sinon chimiothérapie seule.**
- **La radiothérapie externe doit être délivrée aux ganglions pelviens et aortiques avec boost sur les ganglions envahis**

## ■ 10. Surveillance

Généralement la récurrence du cancer de l'endomètre survient dans les 3 ans. Ceci justifiant une surveillance clinique rapprochée tous les 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement.

Un essai randomisé récent (TOTEM) a montré l'absence de bénéfices sur la survie entre un suivi clinique sans examen chez la patiente asymptomatique versus un suivi clinique et paraclinique systématique.

## ■ 11. Syndrome de Lynch

▶ Le syndrome de Lynch (ou HNPCC Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) est un syndrome de prédisposition liée à une altération pathogène sur un des gènes MMR (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 ou EPCAM).

▶ En cas de syndrome de Lynch, il existe un risque augmenté de cancer colo-rectal, de l'endomètre, des voies urinaires et des ovaires. Ce risque peut varier en fonction du gène impliqué avec une incidence cumulative de cancer de l'endomètre jusque 50% à 70 ans.

▶ Afin de le détecter, il est nécessaire de rechercher en immunohistochimie la perte d'expression des 4 protéines MMR (MSH2, MSH6, PMS2, MLH1).

- En cas de perte d'expression d'une protéine, il est nécessaire de demander le phénotype à la recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) (oncobiologie moléculaire).

- Devant toute suspicion de Syndrome de Lynch, la patiente doit être adressée en consultation d'oncogénétique.

- A noter que s'il existe une perte d'expression de MLH1 ou PMS2 avec un phénotype MSI, il est important de rechercher la présence d'une hyperméthylation du promoteur MLH1 (oncobiologie moléculaire) qui signe dans la très grande majorité des cas un cancer sporadique et ne nécessite donc pas de consultation d'oncogénétique sauf en cas d'histoire familiale importante de tumeurs du spectre du syndrome de Lynch.

► Suivi en cas de syndrome de Lynch :

- Suivi : à débiter entre 30-35 ans par un examen clinique annuel, échographie endovaginale annuelle à bi-annuelle et biopsie endométriale selon le même rythme,

- Chirurgie prophylactique : hystérectomie et annexectomie prophylactique à discuter dès 40 ans après accomplissement du projet parental, discuter THS en cas d'annexectomie bilatérale en pré-ménopause

## IV. Cancers de vulve

### ■ 1. Bilan initial

#### ■ Examen de la lésion vulvaire éventuellement sous anesthésie générale si nécessaire

- Schéma des lésions / photos
- Biopsie de la (les) lésion(s) vulvaire(s)
  - Après anesthésie locale (pommade EMLA\* / Injection intradermique de xylocaïne)
  - Par « punch biopsy\* » ou bistouri froid en pleine lésion

#### ■ Examen des aires ganglionnaires inguinales et à distance

- Ponction ganglionnaire cytologique optionnelle (surtout si N+ distant) \*

#### ■ Examen gynécologique complet (FCV et test HPV) +/- sérologie HIV (femme jeune, lésion évoluée, contexte viral probable). Ne pas oublier l'examen du vagin et de l'anus.

#### ■ Bilan d'opérabilité / bilan oncogériatrique / bilan nutritionnel

#### ■ Imagerie si invasif

- Echographie inguinale systématique si T > stade T1A +/- biopsie si ganglion suspect
- IRM lombo-pelvienne dès le stade II
- TEP-TDM au FDG (ou scanner TAP) seulement si stade III-IV ou récurrence

### ■ 2. Classification clinique et histologique

#### 2.1. Classifications des lésions pré-invasives vulvaires

Source : RPC cancer vulve 2022

| VIN : terminologie et classification  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| 1986 ISSVD<br>2003 OMS  | 2004 ISSVD   | 2012 LAST  | 2015 ISSVD<br>2014 OMS   | 2020 OMS  |
| VIN<br>Type squameux<br>1) VIN I<br>2) VIN II<br>3) VIN III<br>VIN différenciée | VIN<br>Flat condylome ou effet HPV<br>VIN de type usuel :<br>1) Warty type<br>2) Type basaloid<br>3) Type mixte<br>VIN de type différencié | Lésions intraépithéliales :<br>- Bas grade SIL-LSIL (VIN1)<br>- Haut grade SIL-HSIL (VIN2, VIN3) | Vulvar squamous intraepithelial lesion (SIL)<br>- LSIL de la vulve : LSIL vulvaire, flat condyloma or HPV effect<br>- HSIL de la vulve : VIN de type usuel<br>- dVIN | Vulvar squamous intraepithelial lesion (SIL) :<br>- Lésions HPV induites :<br>LSIL<br>HSIL<br>- Lésions HPV indépendantes |

| VHSIL / dVIN   |  |
|--|--|
| VHSIL  | dVIN   |
| Age < 65 ans<br>Tabac ++<br>Lésion multifocale<br>Autres lésions génitales | Age > 65 ans<br>Tabac +/- LS<br>Unifocale isolée<br>Plutôt périclitoridien |
| Transfo maligne 5,7%<br>Temps de progression médian : 4,1 ans              | Transfo maligne 32,8%<br>Temps de progression médian : 1,4 an              |

## 2.2. Classification FIGO 2021

Source : FIGO 2021 - Olawaiye AB et al. .Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.*2021;155(Suppl. 1):7-18. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13881>

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade I</b>   | Confiné à la vulve ou au périnée, N0   |
| <b>IA</b>        | T ≤ 2cm et invasion stromale ≤ 1.0 mm  |
| <b>IB</b>        | T > 2cm, ou invasion stromale > 1.0 mm   |
| <b>Stade II</b>  | Extension aux structures périnéales adjacentes 1/3 proximal (urètre, vagin, anus) quel que soit la taille et pN0           |
| <b>Stade III</b> | Extension aux structures périnéales adjacentes 2/3 distal (urètre, vagin, anus) quel que soit la taille et/ou pN+ inguinal |
| <b>IIIA</b>      | Extension aux structures périnéales adjacentes 2/3 distal ou N ≤ 5mm   |
| <b>IIIB</b>      | N > 5mm  |
| <b>IIIC</b>      | Tout N avec rupture capsulaire   |
| <b>Stade IV</b>  | Lésion de toute taille fixée à l'os pubien, ou ganglion fixé/ulcéré ou métastases à distance                               |
| <b>IVA</b>       | Atteinte os pubien ou ganglion fixé / ulcéré   |
| <b>IVB</b>       | Métastases à distance (incluant N+ pelvien)  |

### ■ 3. Principes thérapeutiques

#### ■ Chirurgie

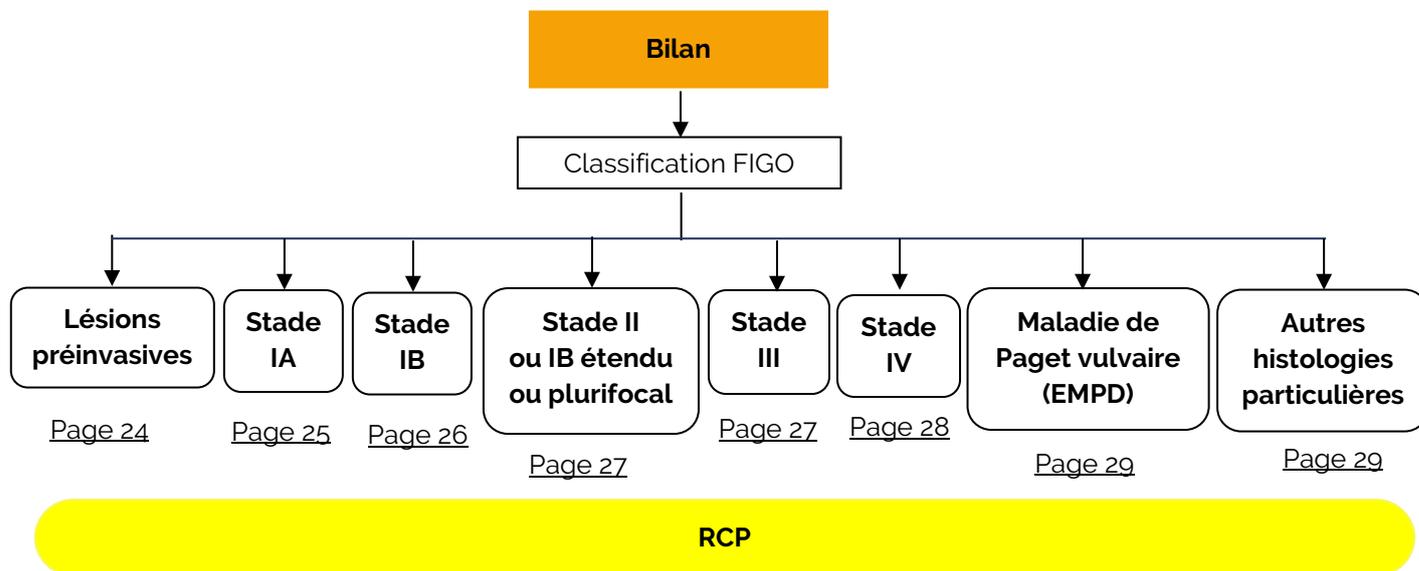
- Vulvaire
  - Vulvectomie superficielle : marges jusqu'à 5 mm en profondeur et en surface
  - Vulvectomie radicale : marges  $\geq$  2cm sur patiente (pour avoir  $\geq$  8mm sur pièce au définitif)
  - L'atteinte urétrale inférieure ou cutanée anale n'est pas une contre-indication à la chirurgie d'emblée
  - La pratique des lambeaux de couverture doit être maîtrisée et proposée afin de réaliser une fermeture sans tension. Préférer la réalisation de lambeaux d'avancement
  - En cas de marge  $<$  8 mm privilégier la reprise chirurgicale afin d'augmenter les marges (diminution du risque de récurrence local)
  - Envisager VAC thérapie prophylactique si exérèse large. Une VAC thérapie précoce en cas de désunion est recommandée. (si zone saine)
- Ganglionnaire inguinale
  - GS :
    - \* que si T  $\leq$  4 cm et cliniquement N0 avec double détection isotopique et colorimétrique (indocyanine peropératoire à privilégier au colorant bleu) avec examen extemporané du/des GS si possible, sinon traiter en 2 temps
    - \* en cas de métastase  $>$  2mm réaliser un curage inguino-fémoral ipsilatéral
  - Pas de curage iliaque / lombo-aortique de principe mais à discuter au cas par cas (pas de données)

#### ■ Radiothérapie

- Privilégier la technique de radiothérapie par modulation d'intensité
- Une dose de 45 Gy doit être prescrite aux volumes inguinaux pelviens
- Si indication de compléments de dose au niveau ganglionnaire et/ou du lit tumoral, 55-60Gy seront délivrés. Il faut délivrer la technique IMRT.
- La curiethérapie au niveau de la tumeur primitive, comme complément de dose après radiothérapie, doit être discutée dans des cas très sélectionnés
- En néo-adjuvant pour les stades III et IVA : discuter au cas par cas d'une chirurgie de clôture.
- En adjuvant :
  - Selon marges : l'indication de radiothérapie vulvaire doit être limitée. Privilégier la reprise chirurgicale et/ou la surveillance rapprochée. Pas de bénéfice évident à l'irradiation vulvaire même en cas de marges  $<$  3mm.  
  
Nota bene : une irradiation vulvaire pour marges non saines pose un réel problème en cas de récurrence : la chirurgie est forcément plus difficile en milieu irradié et en cas de récurrence loco régionale avancée elle ne permet pas de réaliser une RTCT concomitante première puis chirurgie moins mutilante.
  - Selon statut ganglionnaire : irradiation seule si 1N+, RTCT si 2N+ ou plus. Discuter d'une irradiation inguinale unilatérale si tumeur primitive à plus de 2cm de la ligne médiane.
- L'irradiation doit être terminée avant 3 mois et demi (105 jours) après la chirurgie. Intérêt de l'obtention d'une cicatrisation rapide afin de débiter le traitement 8 à 10 semaines après la chirurgie
- L'interruption de l'irradiation doit être évitée. Une durée de traitement  $>$  à 50 jours est associée à une augmentation du taux de récurrence

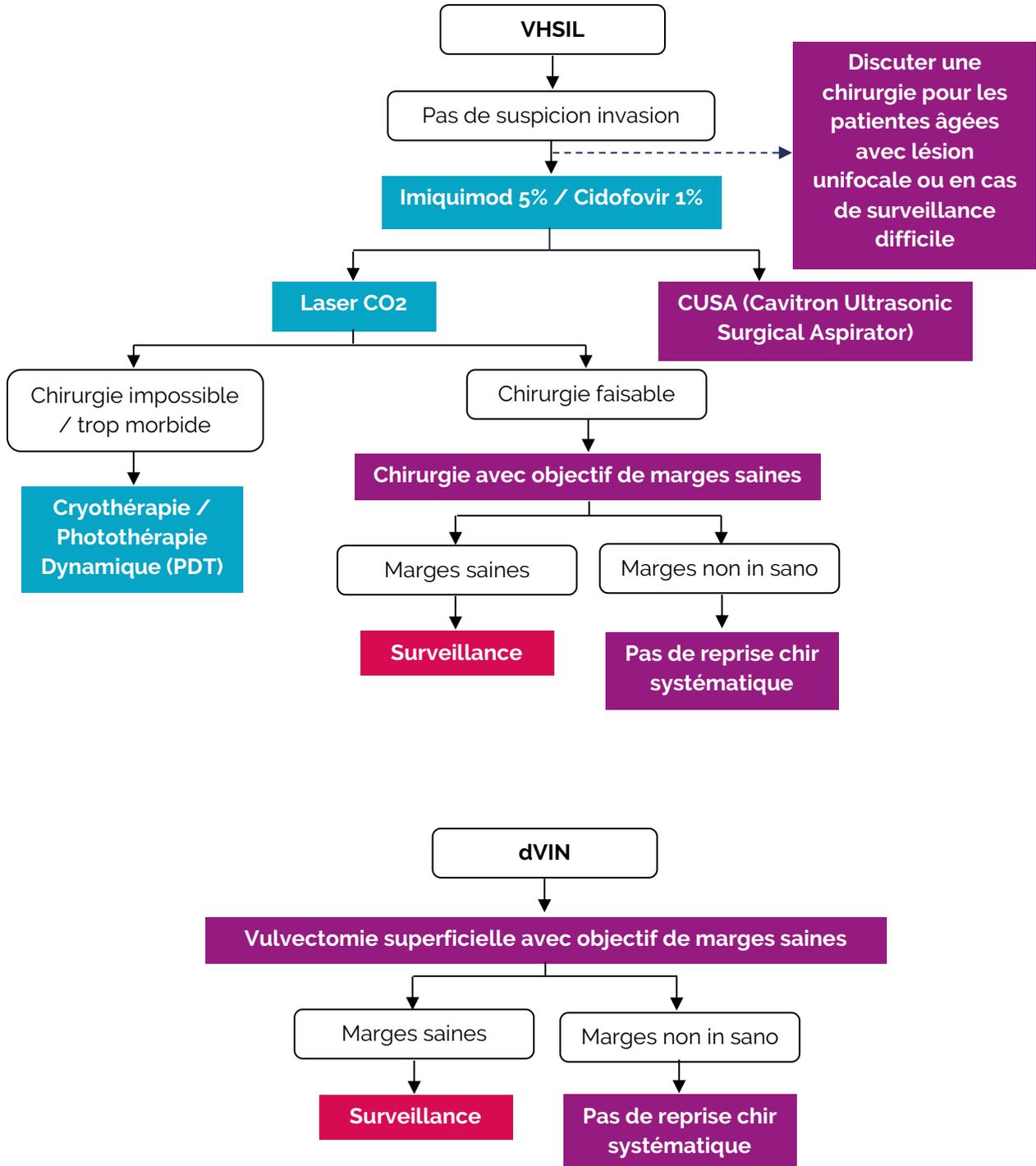
## ■ Chimiothérapie

- Sels de platine sont la référence
- Discuter de l'immunothérapie et inclusion dans les essais thérapeutiques

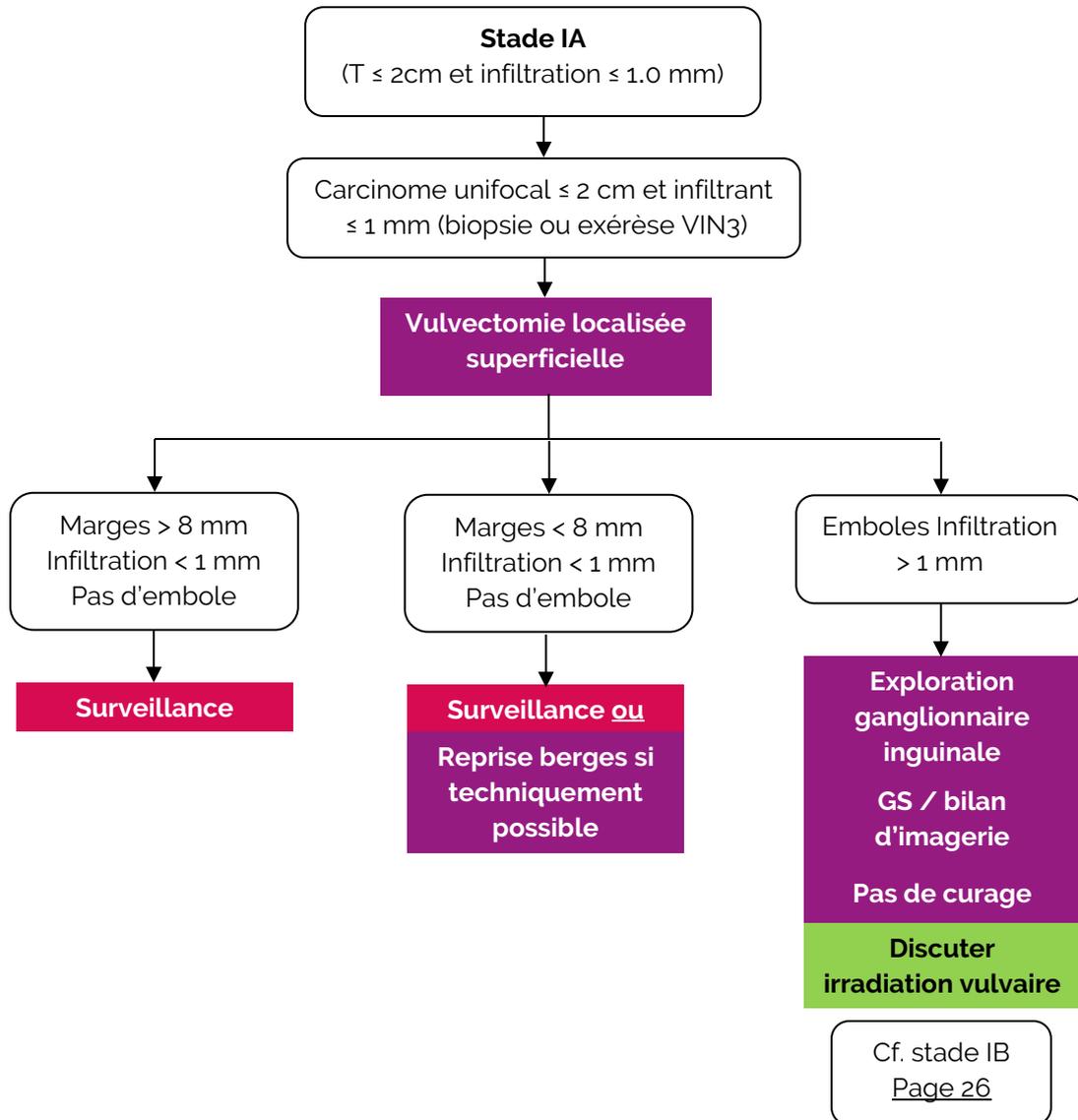


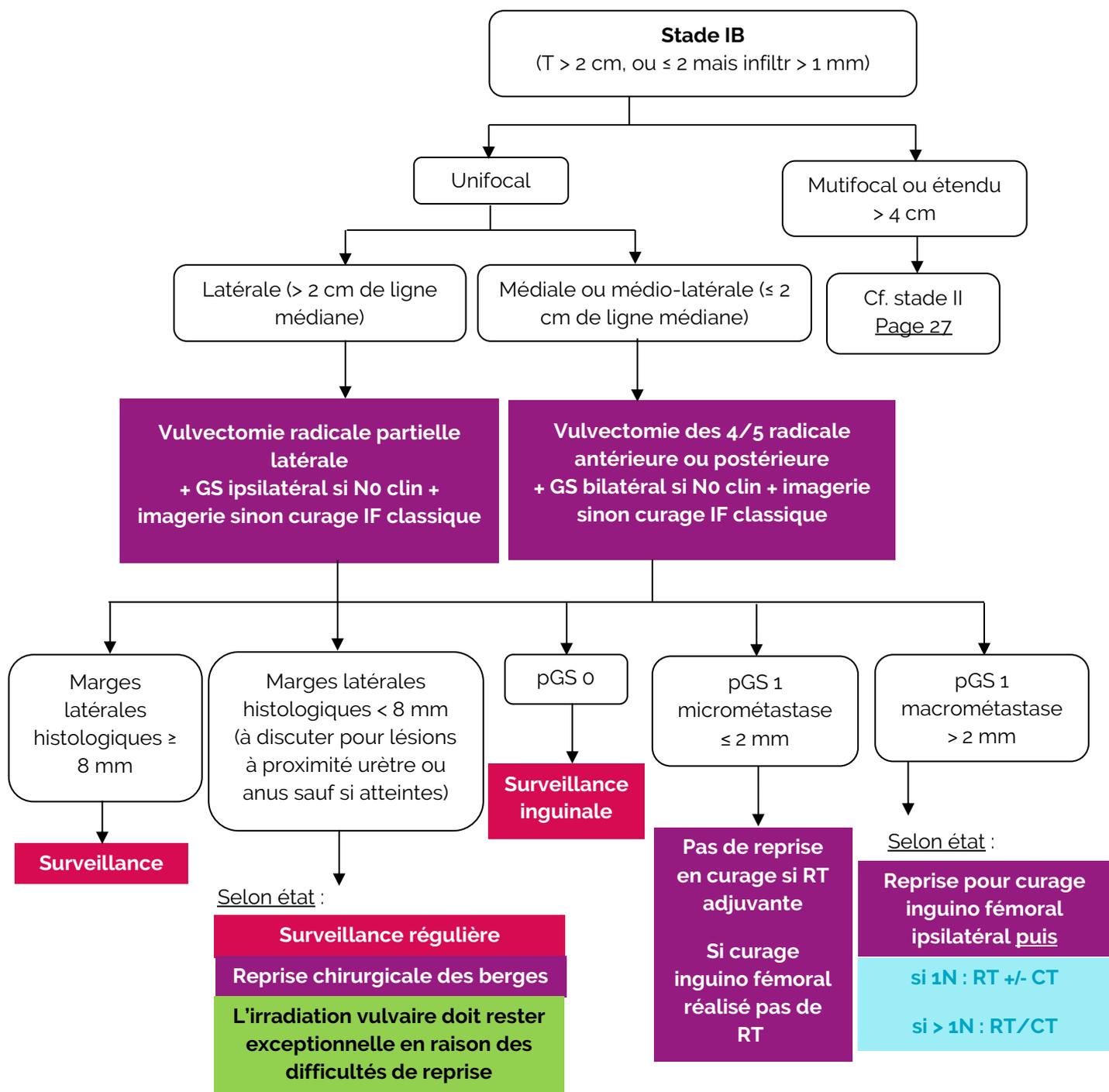
### 3.1. Prise en charge des lésions pré-invasives : VHSIL et dVIN

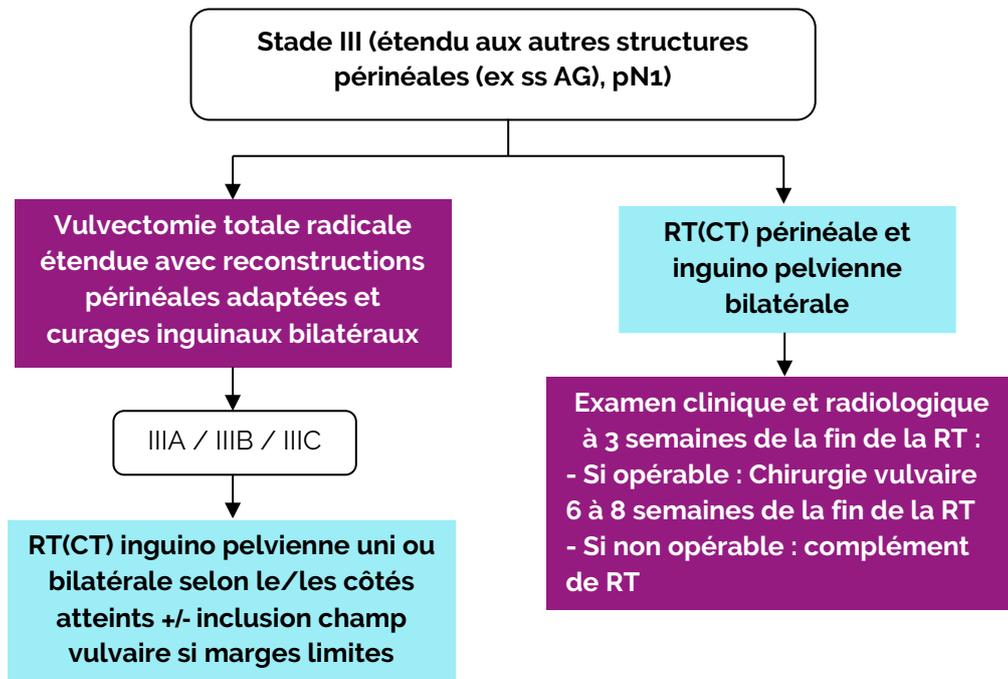
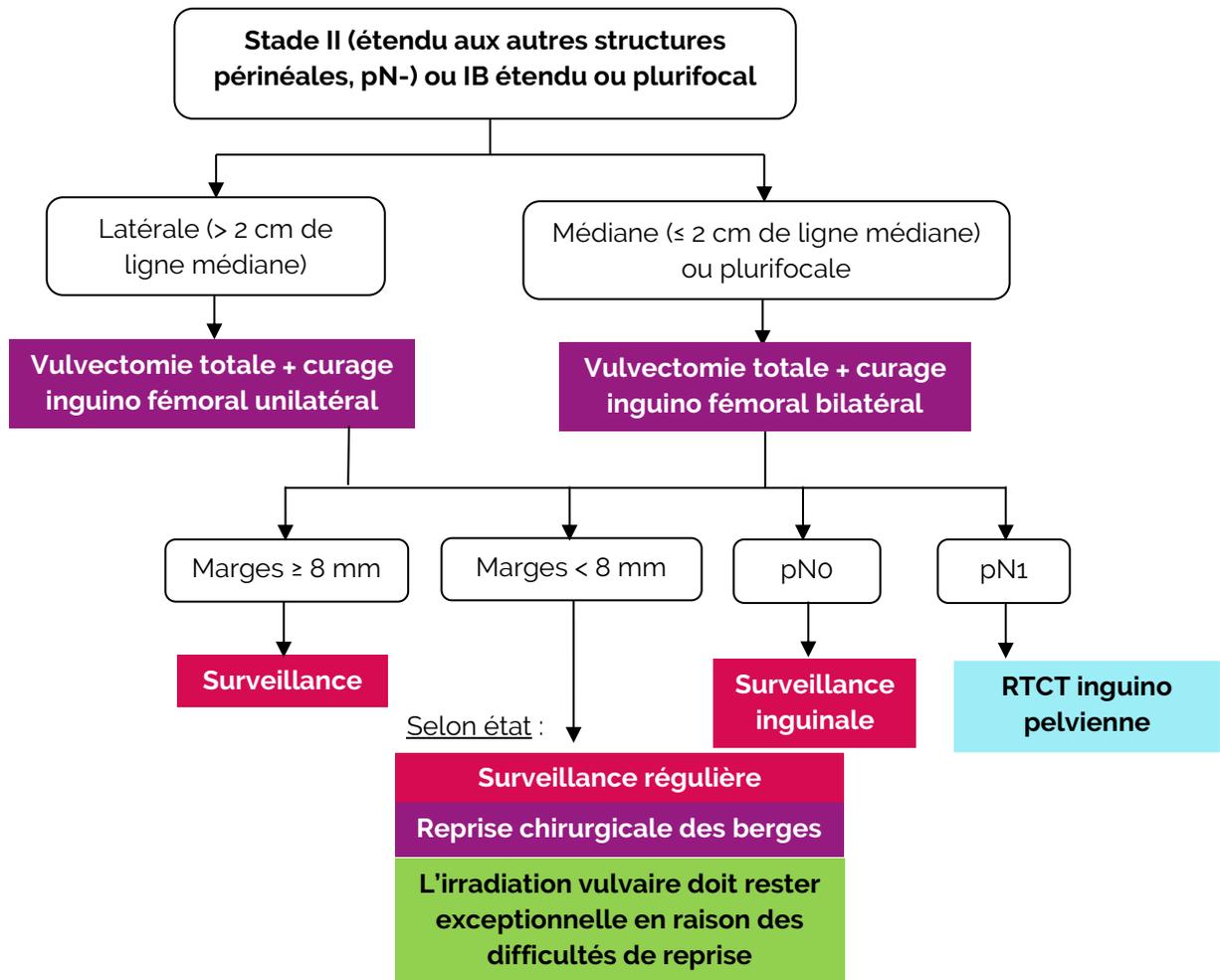
- ▶ Arrêt du tabac +++
  - ▶ Vaccination prophylactique recommandée (qualité de la preuve basse)
- Source : RPC 2022

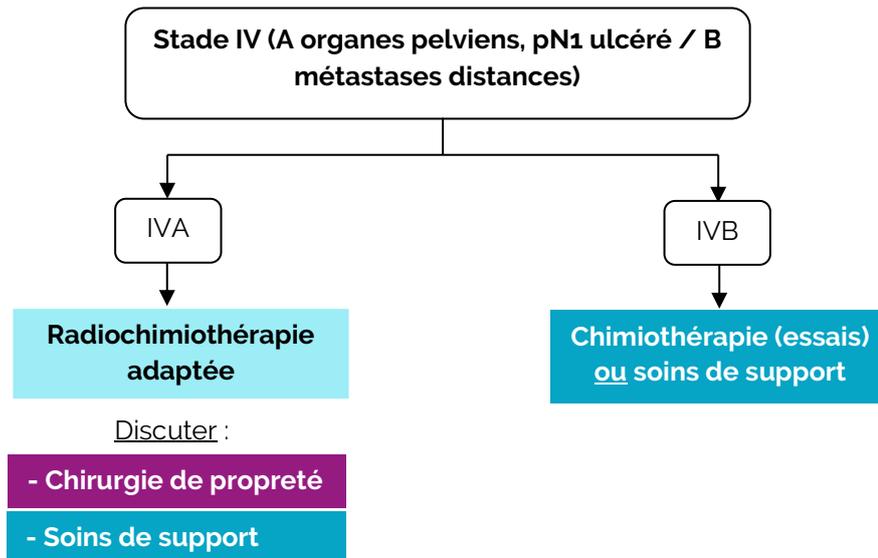


### 3.2. Prise en charge des lésions invasives









► **Maladie de Paget vulvaire (vulvar EMPD)**

1-10% des MP

> 80% des MP extra mammaire sont vulvaires

Incidence 0,6/100.000

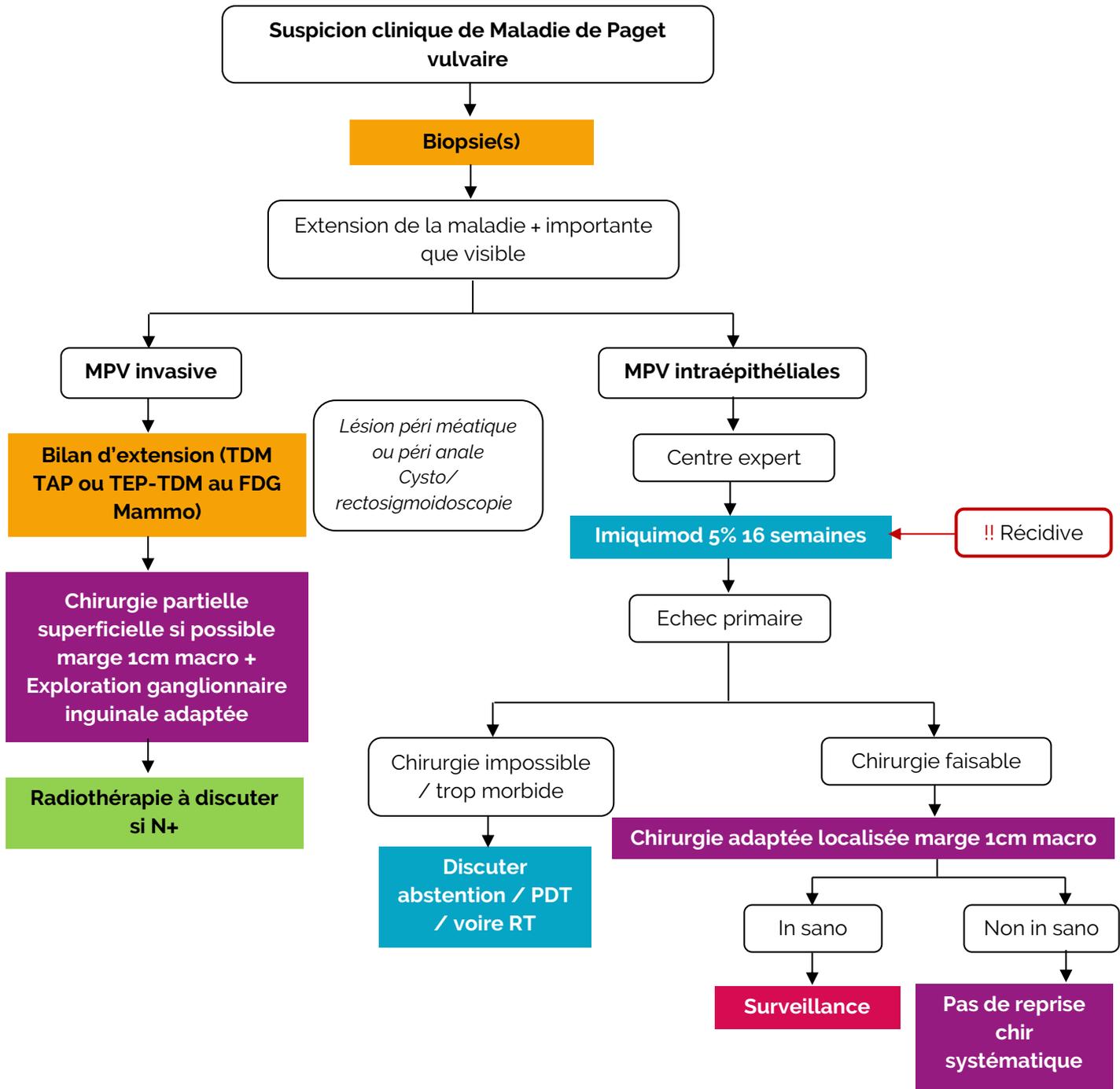
80% MPV intraépithéliale

15% avec invasion

K associé 5-17%

Récidive 30%

Temps médian 3 ans



► Histologies particulières

**Carcinome verruqueux**

Réséction large seule +/- reconstruction, pas de curage inguinal d'emblée, mais à rediscuter si découverte d'invasion au définitif. Radiothérapie à discuter sur ganglions si pN1.

**Adénocarcinome (glande de Bartholin, appendices cutanés, sein ectopique)**

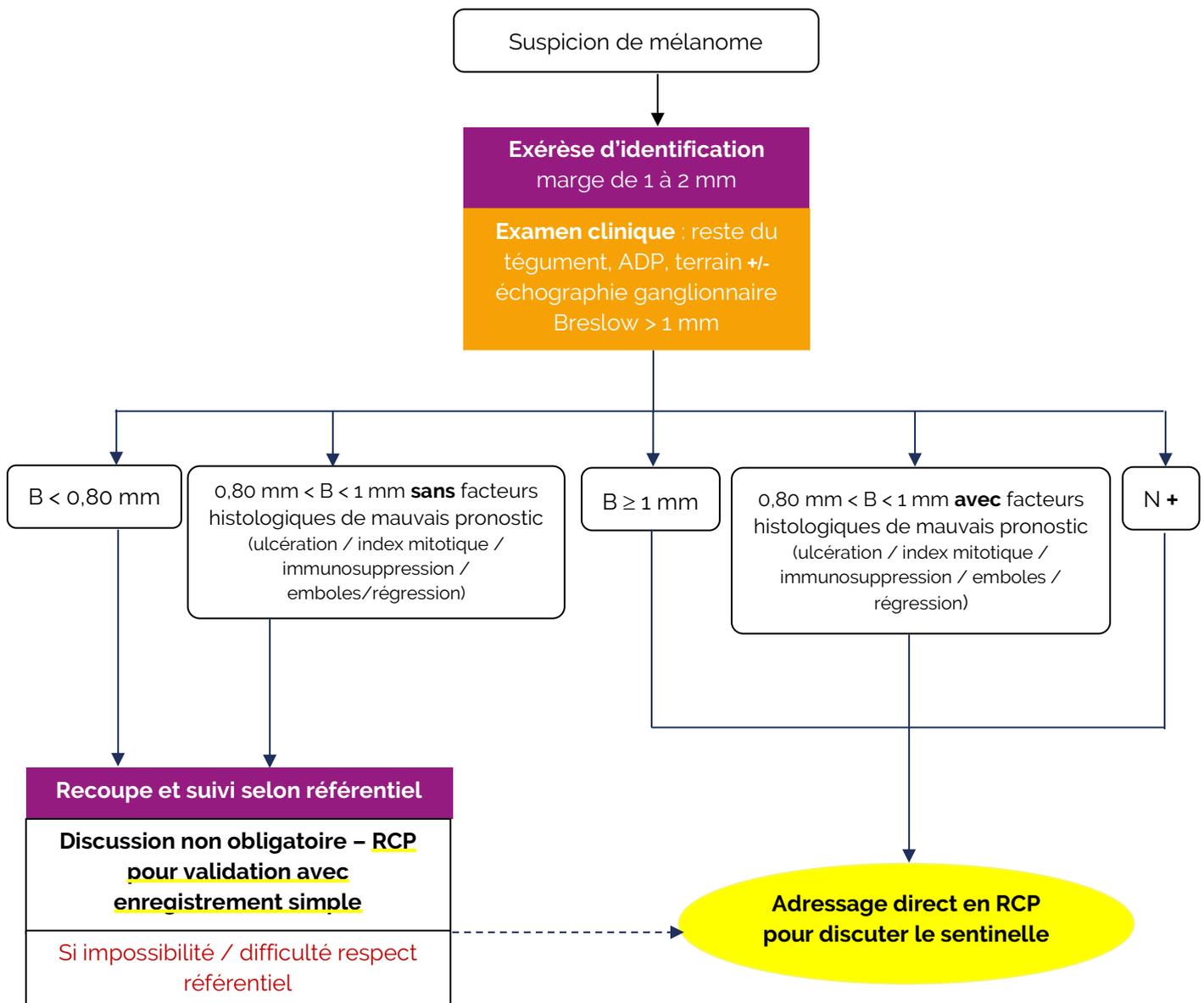
- Hémivulvectomie + curage unilatéral
- RT si forme étendue ou N+ à discuter

**Sarcomes (avis RCP sarcome)**

- Léiomyosarcome : résection large ("compartimentectomie") + couverture par lambeau, pas de curage
- Rhabdomyosarcome : radio-chimio préopératoire, chirurgie limitée des lésions résiduelles
- Angiomyxome agressif

► **Mélanome vulvo-vaginal (référentiel régional)**

Prise en charge en collaboration avec la dermatologie : présentation en RCP dermatologie



## Marges d'exérèse

Recoupe obligatoire avec marges (en fonction du Breslow) dans un **délaï idéal de 6 semaines, acceptable jusqu'à 12 semaines.**

| Indice de Breslow      | Marges cliniques d'exérèse |
|------------------------|----------------------------|
| In situ sauf Dubreuilh | 0,5 cm                     |
| Dubreuilh in situ      | 0,5 à 1 cm                 |
| ≤ 1 mm                 | 1 cm                       |
| 1,01 à 2 mm            | 1 à 2 cm                   |
| > 2,01mm               | 2 cm                       |

Une marge inférieure au référentiel dans des localisations difficiles peut être acceptée avec justification en accord avec la RCP.

## Ganglion sentinelle

- Nécessite une équipe multidisciplinaire et entraînée (chirurgien, médecine nucléaire et anatomopathologiste)
- Alourdit un peu la prise en charge chirurgicale (AG, hospitalisation, curage potentiel dans un 2<sup>ème</sup> temps)
- Morbidité faible : environ 10% de complications (infection, désunion, hématome, lymphocèle, lymphoœdème)
- **Est réalisé dans le même temps opératoire que la recoupe**

## ■ 4. Surveillance post-thérapeutique

- **Les faits :**
  - La plupart des récurrences sont locales et curables
  - Les récurrences ganglionnaires sont de mauvais pronostic
- **La surveillance recommandée :**
  - Clinique seule
    - Vulve et vagin et col utérin
    - Aires inguinales
  - Rythme
    - Tous les 3 mois pendant 2 ans
    - Tous les 6 mois jusqu'à la 5<sup>ème</sup> année
    - Poursuite de la surveillance à long terme si lésions à risque

## ■ 5. Récidive cancer vulvaire

Réaliser un bilan complet :

Clinique : examen clinique +/- sous AG avec biopsies multiples

Radiologique : IRM pelvienne, TEP-TDM au FDG / scanner TAP

Bilan d'opérabilité

### - **Locale**

- Vulvaire
  - En fonction de l'aspect et des traitements déjà reçus
    - Reprise chirurgicale +/- lambeaux de couverture +/- exploration ganglionnaire
    - Exentération pelvienne peut être discutée dans des cas sélectionnés
    - Et/ou curiethérapie interstitielle ou RTCT
- Ganglionnaire
  - Si bilan d'extension négatif (TEP-TDM au FDG)
    - Adénectomie itérative si possible avant RT
  - Sinon en fonction des traitements antérieurs
    - Reprise de RT // chimiothérapie // soins de support

### - **Métastatique**

- En fonction des symptômes, de l'âge :
  - Chimiothérapie (Platine), Soins de support
  - Discuter inclusion dans un essai thérapeutique et immunothérapie

## V. Cancers du vagin

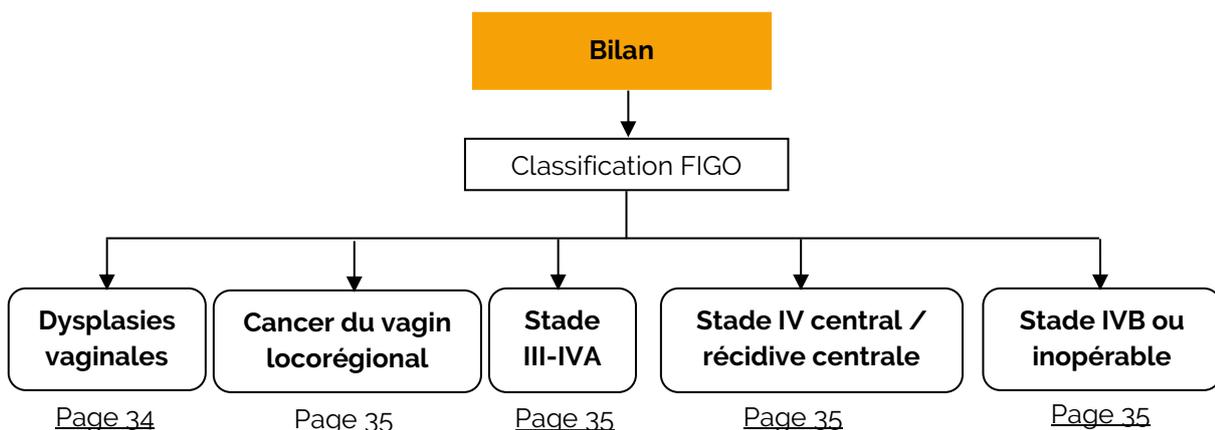
### ■ 1. Bilan initial

- Examen clinique (éventuellement sous AG) +/- colposcopie → Biopsie unique ou étagée
- Si lésion invasive : IRM abdomino-pelvienne
  - Taille lésion
  - Extension vésicale, uréthrale, rectale, paravaginale
- Lésion localement évoluée (stades II ou IV) : TEP-TDM au FDG
  - Recherche N+ extrapelvien, M+
- Classification FIGO

### ■ 2. Classification FIGO 2021

Source : FIGO 2021 Adams TS et al. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.*2021;155(Suppl. 1):19–27. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13867>

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Stade I</b>   | Carcinome limité à la muqueuse vaginale (2/3 sup vagin)                                   |
| <b>Stade II</b>  | Infiltration sous muqueuse dans le paramètre sans atteinte de la paroi pelvienne          |
| <b>Stade III</b> | Atteinte de la paroi pelvienne et/ou atteinte du 1/3 inf et/ou N+ (pelvis ou inguinal)    |
| <b>Stade IV</b>  |   |
| <b>IVA</b>       | Atteinte vésicale ou rectale ou extension en dehors du pelvis +/- N+ (pelvis ou inguinal) |
| <b>IVB</b>       | Métastases à distance ou N+ à distance  |



RCP

### ■ 3. Les dysplasies vaginales

Arrêt du tabac +++

Vaccination prophylactique recommandée (qualité de la preuve basse)

❶ Incidence exacte inconnue

1/3 des VaIN haut grade : ATCD HSIL cervicale

❷ VaIN bas grade : association avec HPV

haut mais aussi bas risque

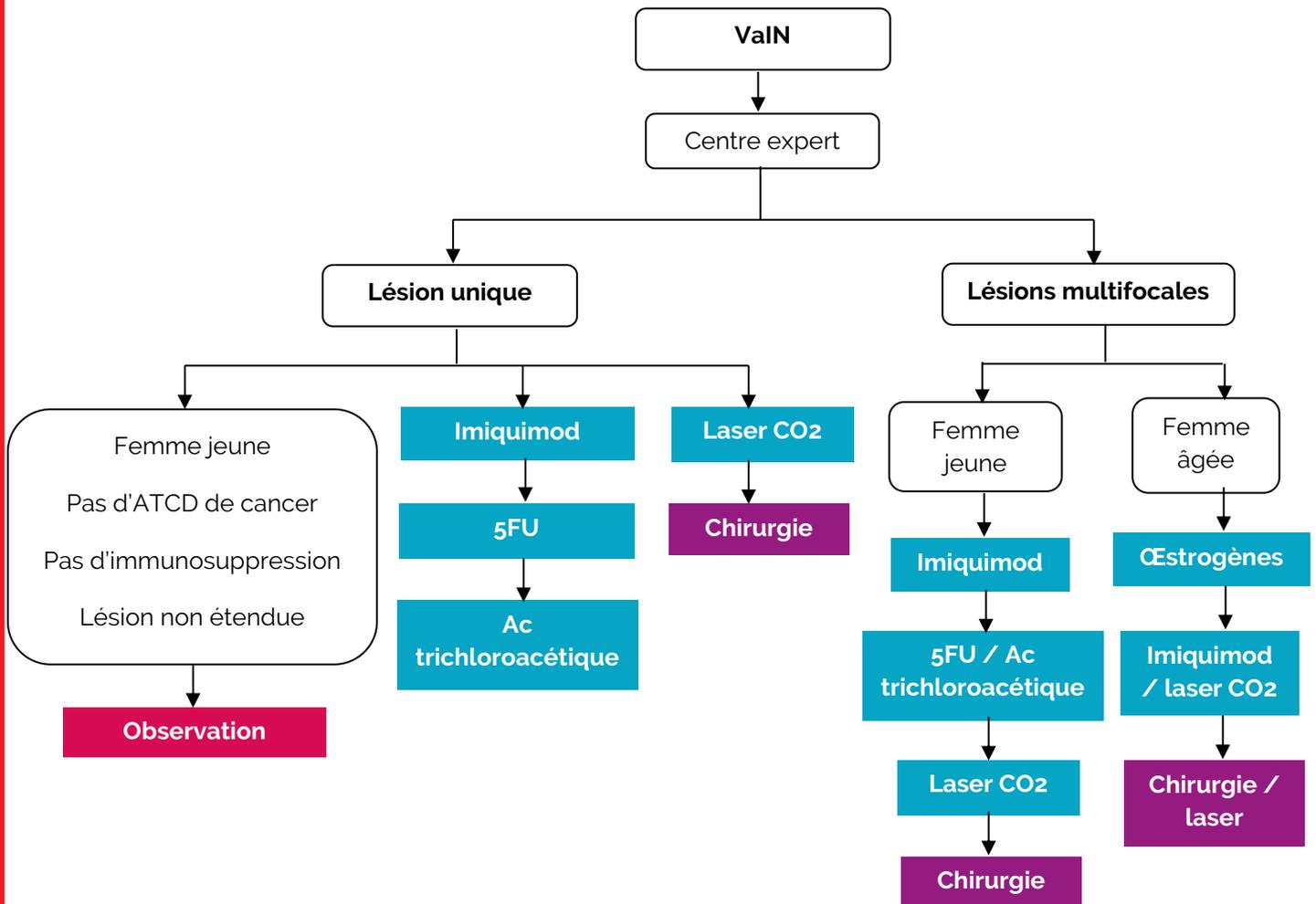
HPV 16++ 45+

❸ Volontiers multifocales

Association avec lésions cervicales ++

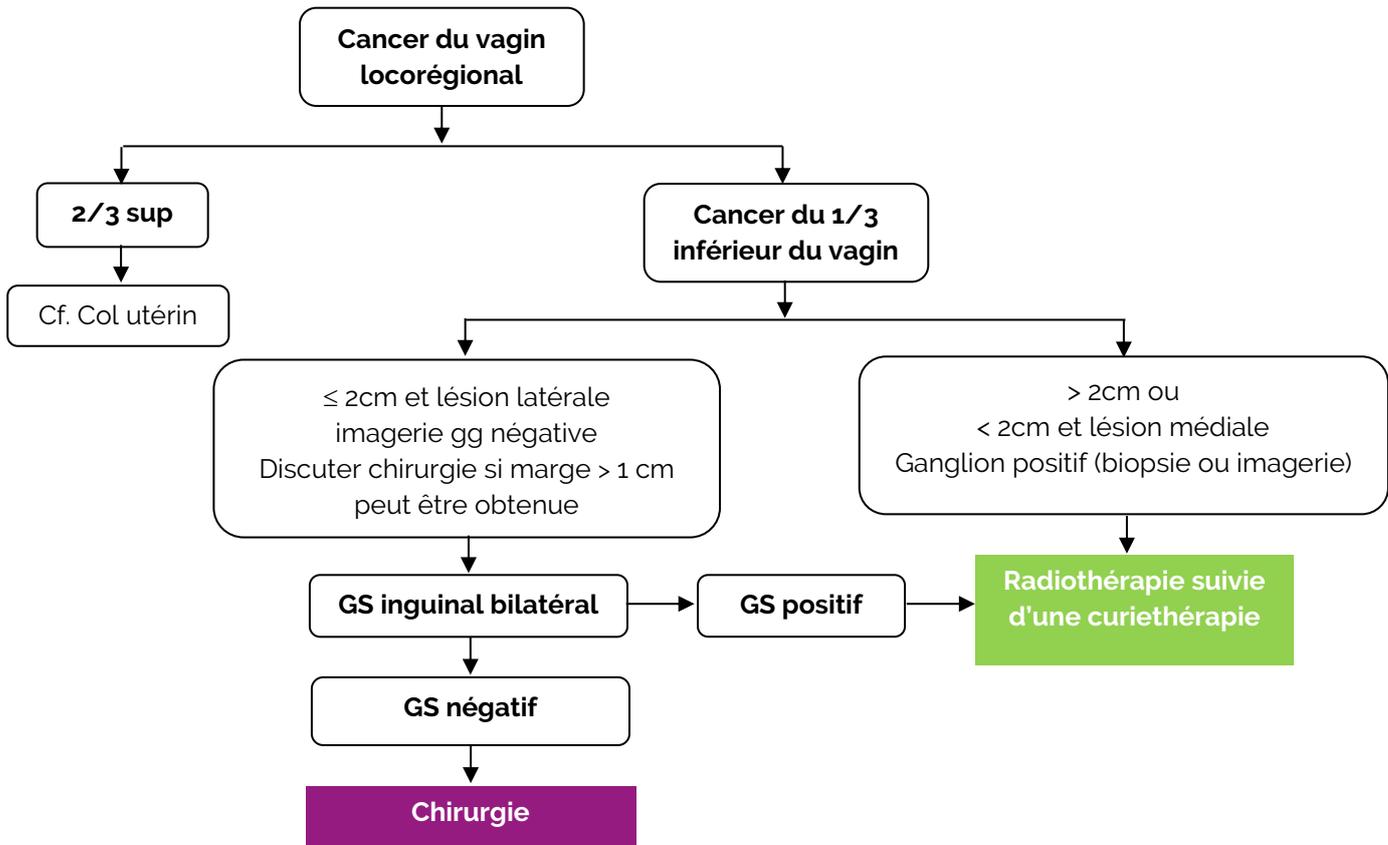
vulvaires+

❹ Le risque de progression d'une VaIN de Haut grade chez une patiente immunocompétente 5%



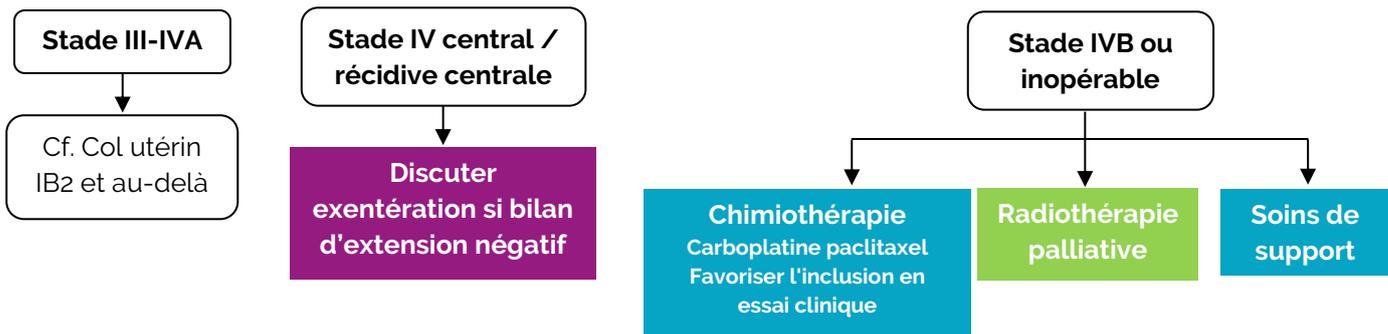
■ 4. Les cancers infiltrants

4.1. En cas de cancers du vagin locorégional



Source : RCP 2022

4.2. Stades localement avancés ou métastatiques



4.3. Surveillance

Surveillance examen clinique gynécologique tous les 4 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, annuel à vie, avec contrôle des facteurs de risque (sevrage tabagique)

## VI. Cancers du col utérin

### ■ 1. Bilan initial

■ **Examen clinique : spéculum TV et TR ; sous AG si nécessaire ou douteux → FIGO**

■ **Biopsie :**

- Sous colposcopie si non évident cliniquement
- En pleine lésion si cliniquement évident (en zone non nécrotique)

■ **Imagerie :**

- **IRM abdomino-pelvienne** initiale, avant conisation si possible, avec injection de gadolinium
- Taille tumorale, extension locale, ganglionnaire (pelviens et para aortiques)
- **+ TEP-TDM au FDG à partir de IB2**
- +/- ponction de toute anomalie ganglionnaire ou viscérale accessible

■ **Biologie :**

- Bilan préopératoire standard / fonction consultation pré anesthésique,
- Stade ≥ IB2 : SCC (épidermoïde) CA 125 (adénocarcinome) (en vue de surveillance)
- NSE, chromogranine A si neuroendocrine

■ **Examens endoscopiques vésical et rectal si suspicion franche d'envahissement vésical ou rectal**

### ■ 2. Classification clinique FIGO 2019

Source FIGO 2019 : Corrigendum to « Revises FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri » *Int J Gynecol Obstet* 145(2019) 129-135 | <https://doi.org/10.1002/ijgo.12969>

| Stade I | The carcinoma is strictly confined to the cervix (extension to the corpus should be disregarded)   |
|---------|--|
| IA      | Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy with maximum depth of invasion ≤ 5 mm <sup>a</sup>   |
| IA1     | Measured stromal invasion ≤ 3mm in depth   |
| IA2     | Measured stromal invasion > 3 mm and ≤ 5 mm in depth   |
| IB      | Invasive carcinoma with measured deepest invasion > 5 mm (greater than stage IA), lesion limited to the cervix uteri with size measured by maximum tumor diameter <sup>b</sup> |
| IB1     | Invasive carcinoma > 5 mm depth of stromal invasion and ≤ 2 cm <b><u>in greatest dimension</u></b>   |
| IB2     | Invasive carcinoma > 2 cm and ≤ 4 cm <b><u>in greatest dimension</u></b>   |
| IB3     | Invasive carcinoma > 4 cm <b><u>in greatest dimension</u></b>  |

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Stade II</b>  | <b>The cervical carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall</b>  |
| <b>IIA</b>       | Involvement limited to the upper two-thirds of the vagina without parametrial invasion  |
| <b>IIA1</b>      | Invasive carcinoma $\leq 4$ cm in greatest dimension  |
| <b>IIA2</b>      | Invasive carcinoma $> 4$ cm in greatest dimension   |
| <b>IIB</b>       | With parametrial invasion but not up to the pelvic wall   |
| <b>Stade III</b> | <b>The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functioning kidney and/or involves pelvic and/or paraaortic lymph nodes</b> |
| <b>IIIA</b>      | Carcinoma involves lower third of the vagina, with no extension to the pelvic wall  |
| <b>IIIB</b>      | Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or non-functioning kidney (unless known to be due to another cause)  |
| <b>IIIC</b>      | Involvement of pelvic and/or paraaortic lymph nodes ( <b>including micrometastases</b> ) <sup>c</sup> , irrespective of tumor size and extent (with r and p notations) <sup>d</sup>                       |
| <b>IIIC1</b>     | Pelvic lymph node metastasis only   |
| <b>IIIC2</b>     | Paraaortic lymph node metastasis  |
| <b>Stade IV</b>  | <b>The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to stage IV</b> |
| <b>IVA</b>       | Spread of the growth to adjacent organs   |
| <b>IVB</b>       | Spread to distant organs  |

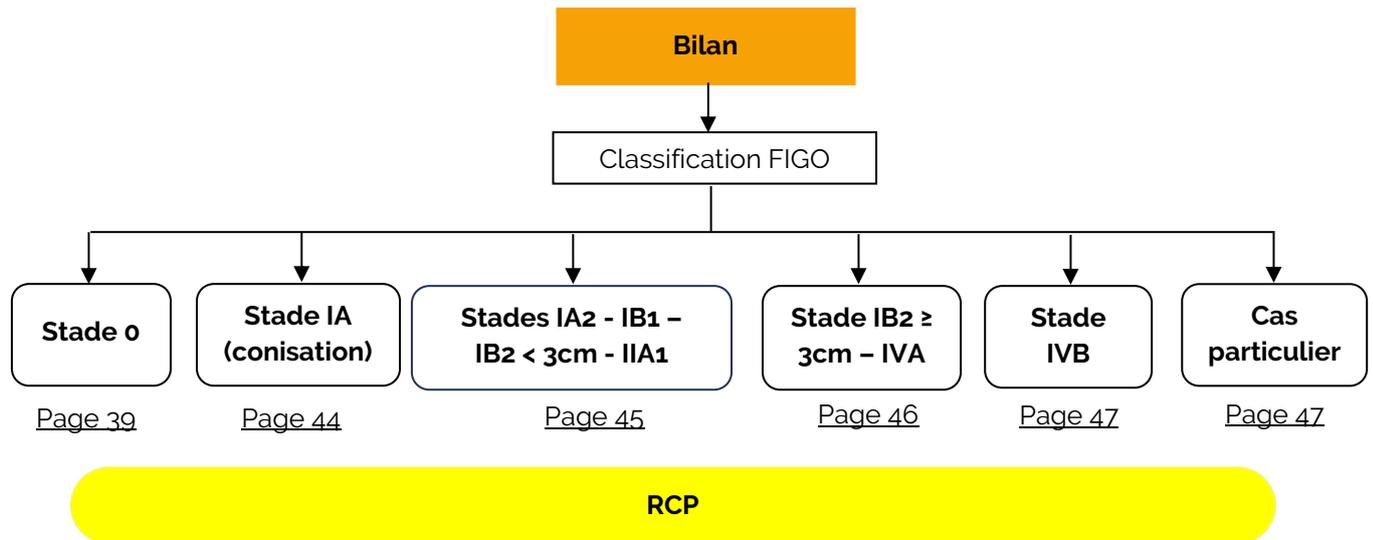
<sup>a</sup> Imaging and pathology can be used, when available, to supplement clinical findings with respect to tumor size and extent, in all stages. **Pathological findings supercede imaging and clinical findings.**

<sup>b</sup> The involvement of vascular/lymphatic spaces should not change the staging. The lateral extent of the lesion is no longer considered.

<sup>c</sup> Isolated tumor cells do not change the stage but their presence should be recorded

<sup>d</sup> Adding notation of r (imaging) and p (pathology), to indicate the findings that are used to allocate the case to stage IIIC. For example, if imaging indicates pelvic lymph node metastasis, the stage allocation would be Stage IIIC1r; if confirmed by pathological findings, it would be Stage IIIC1rp.

The type of imaging modality or pathology technique used should always be documented. When in doubt, the lower staging should be assigned



### ■ 3. Principes thérapeutiques

#### Chirurgie

- Chirurgie élargie :
  - L'approche mini-invasive « protégée » semble possible (laparoscopie/robot) sous réserve d'une taille < 2cm (conisation) et de mesures protectrices (colpotomie première)
- Chirurgie ganglionnaire
  - Privilégier l'approche mini-invasive (laparoscopie/robot) et la technique du ganglion sentinelle associée au curage pelvien (attente résultat senticol III)
- Chirurgie préservant fertilité
  - Désir grossesse et T < 2cm et épidermoïde ou adénocarcinome différencié et exocervicaux et sans embolies vasculaires et pNo
    - → lymphadénectomie-conisation systématique recommandées

#### Radiothérapie

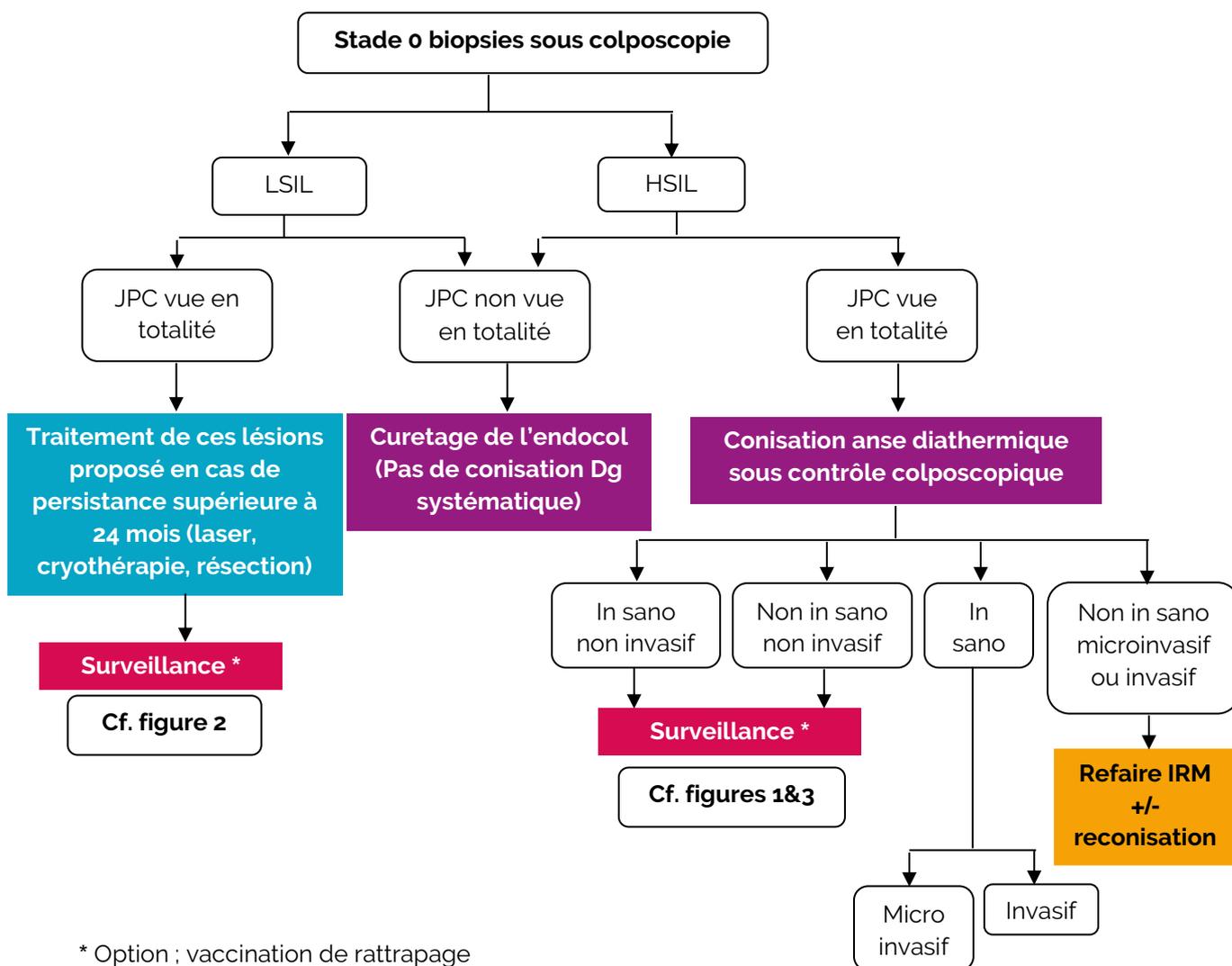
- Privilégier l'IMRT et la curiethérapie 3D guidée par l'IRM
- Chimiothérapie concomitante systématique par CDDP hebdomadaire 40mg/m<sup>2</sup> actuellement (à discuter du carboplatine AUC2 hebdomadaire si contre-indication au CDDP hebdomadaire)
  - Pose de chambre implantable // d'endoprothèse urétérale au temps de l'exploration ganglionnaire préthérapeutique

#### Chimiothérapie

IVb : CPS systématique

L1 : CDDP -paclitaxel + ajout de bevacizumab (remboursement du générique depuis septembre 2022) + ajout de pembrolizumab si CPS > 1 ou essai clinique

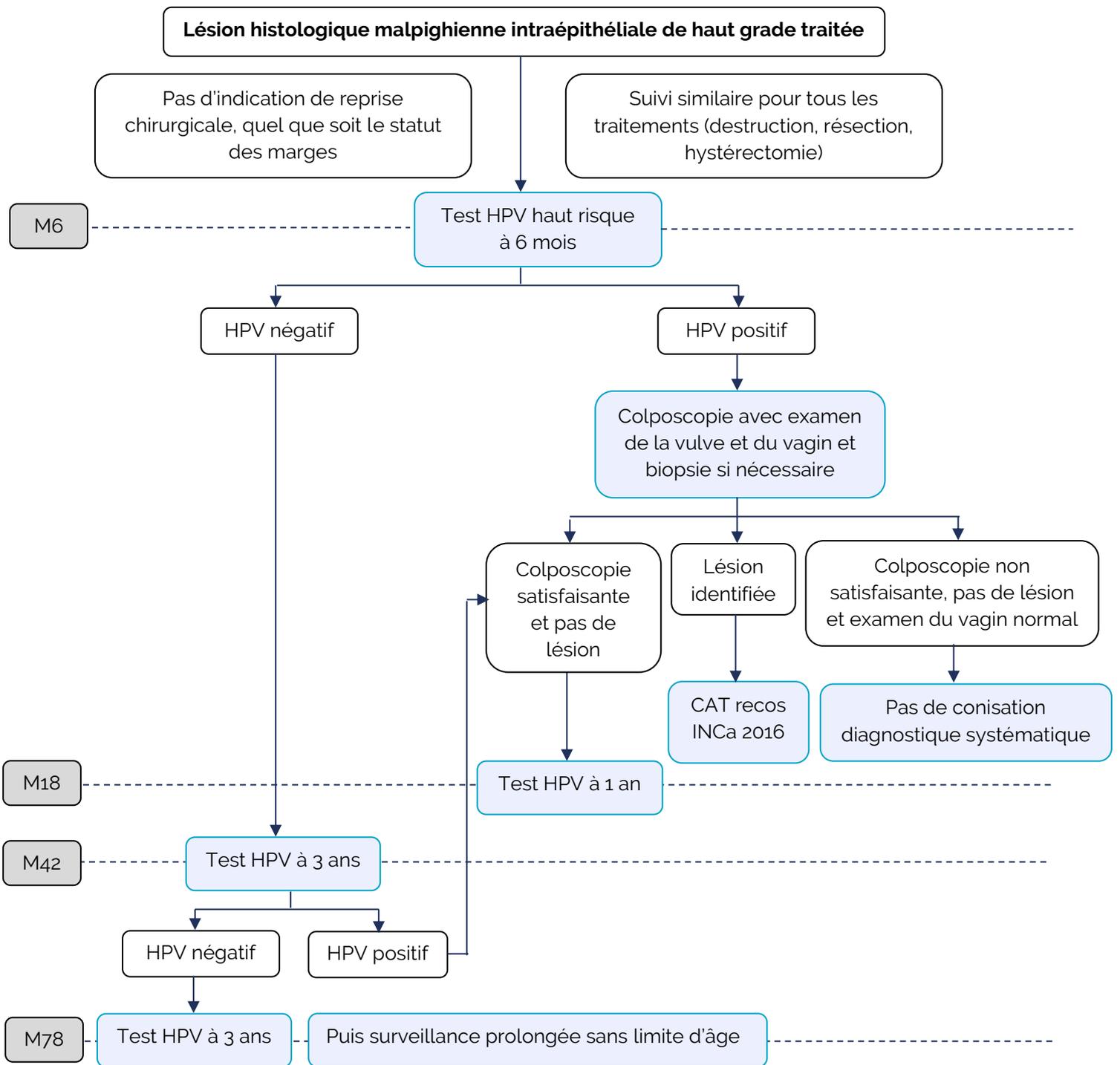
L2 : pas de consensus, options : reprise sels de platine si intervalle > 6 mois, monochimiothérapie par paclitaxel, gemcitabine, topotecan, capecitabine, essai clinique



\* Option ; vaccination de rattrapage

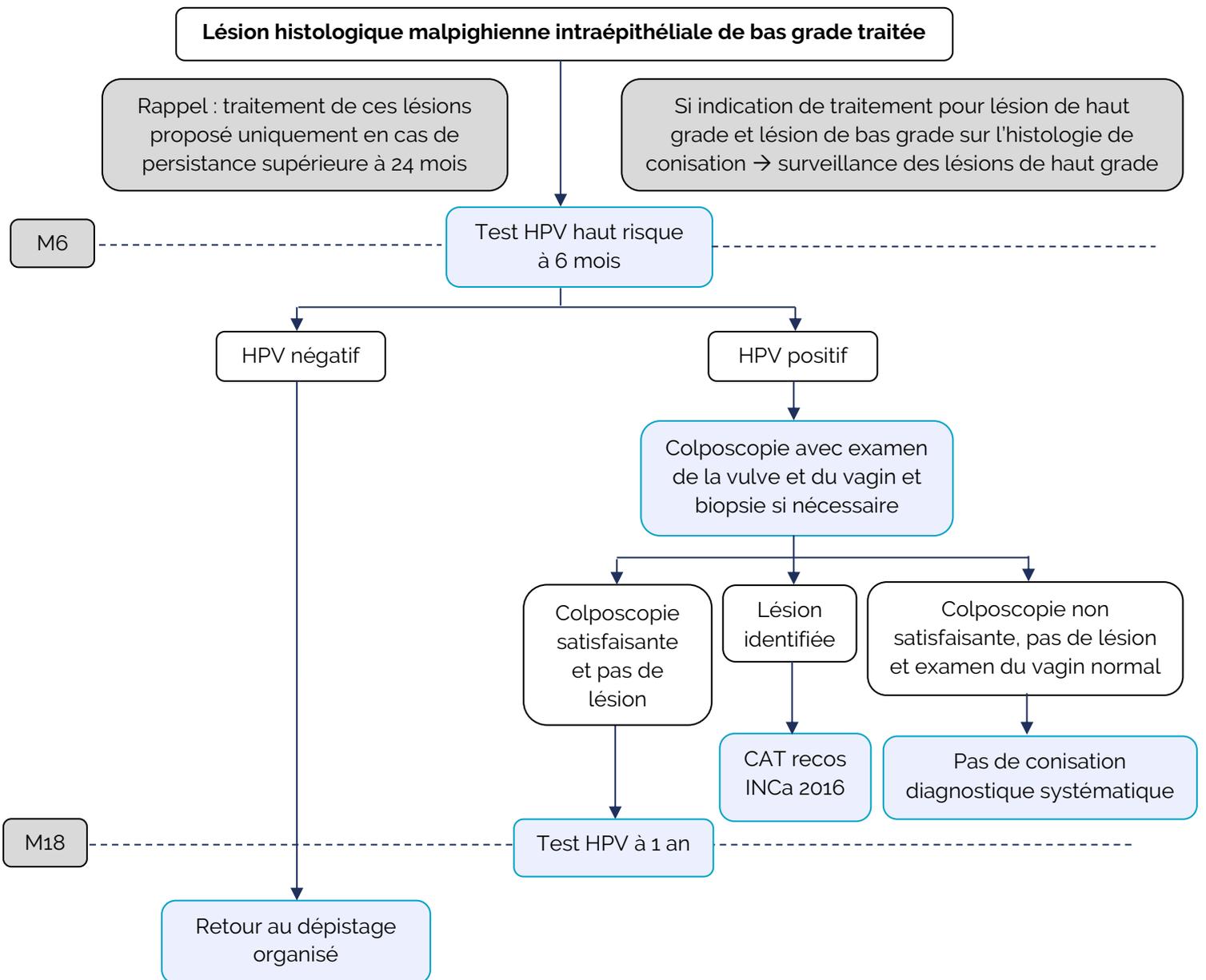
**Figure 1: Recommandations pour la surveillance post-thérapeutique des lésions intra-épithéliales de haut grade du col utérin**

Source : Société Française de Colposcopie et de Pathologies Cervico-Vaginales (SFCPCV) – Janvier 2020



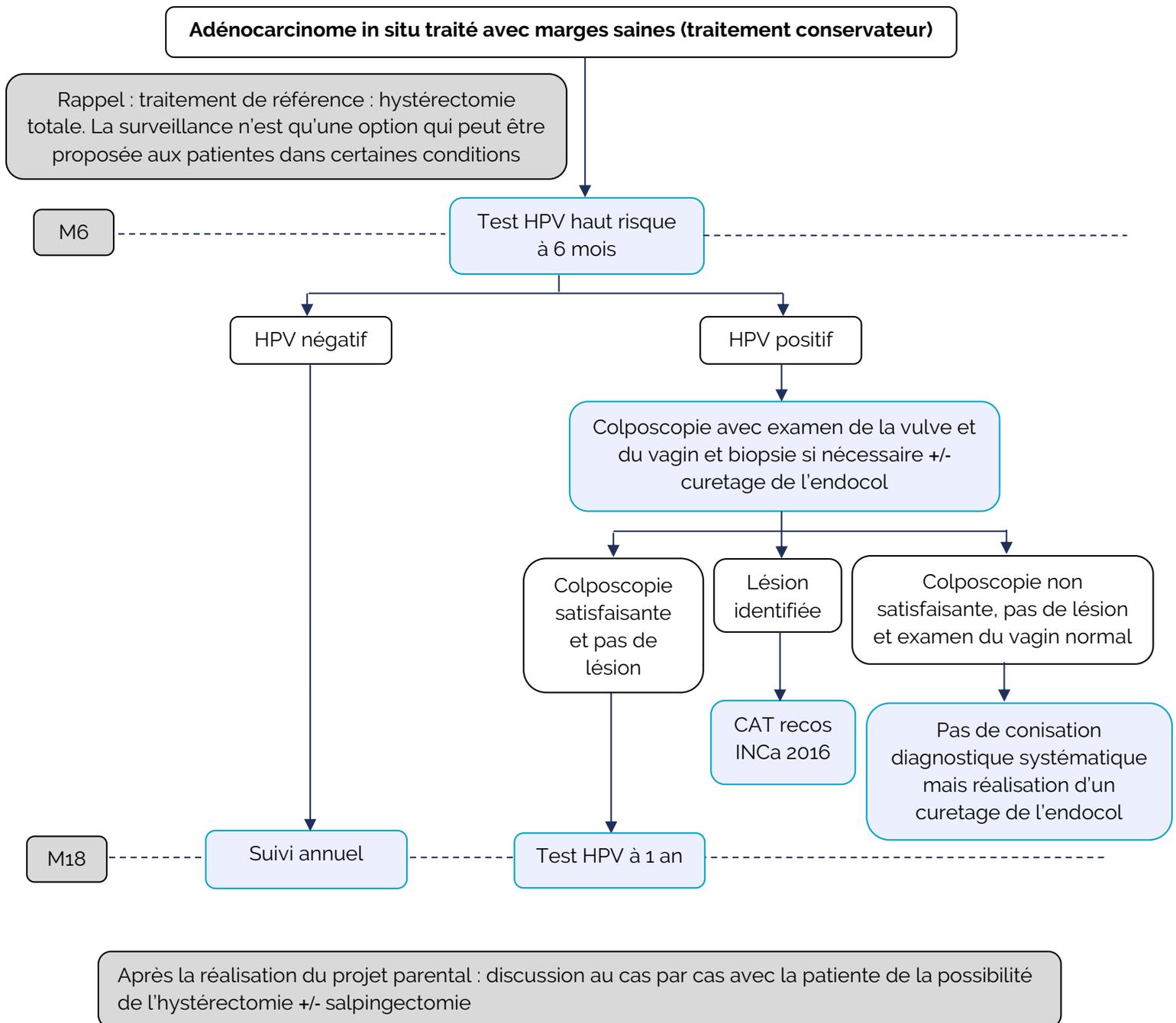
**Figure 2 : Recommandations pour la surveillance post-thérapeutique des lésions intra-épithéliales de bas grade du col utérin**

Source : Société Française de Colposcopie et de Pathologies Cervico-Vaginales (SFCPCV) – Janvier 2020



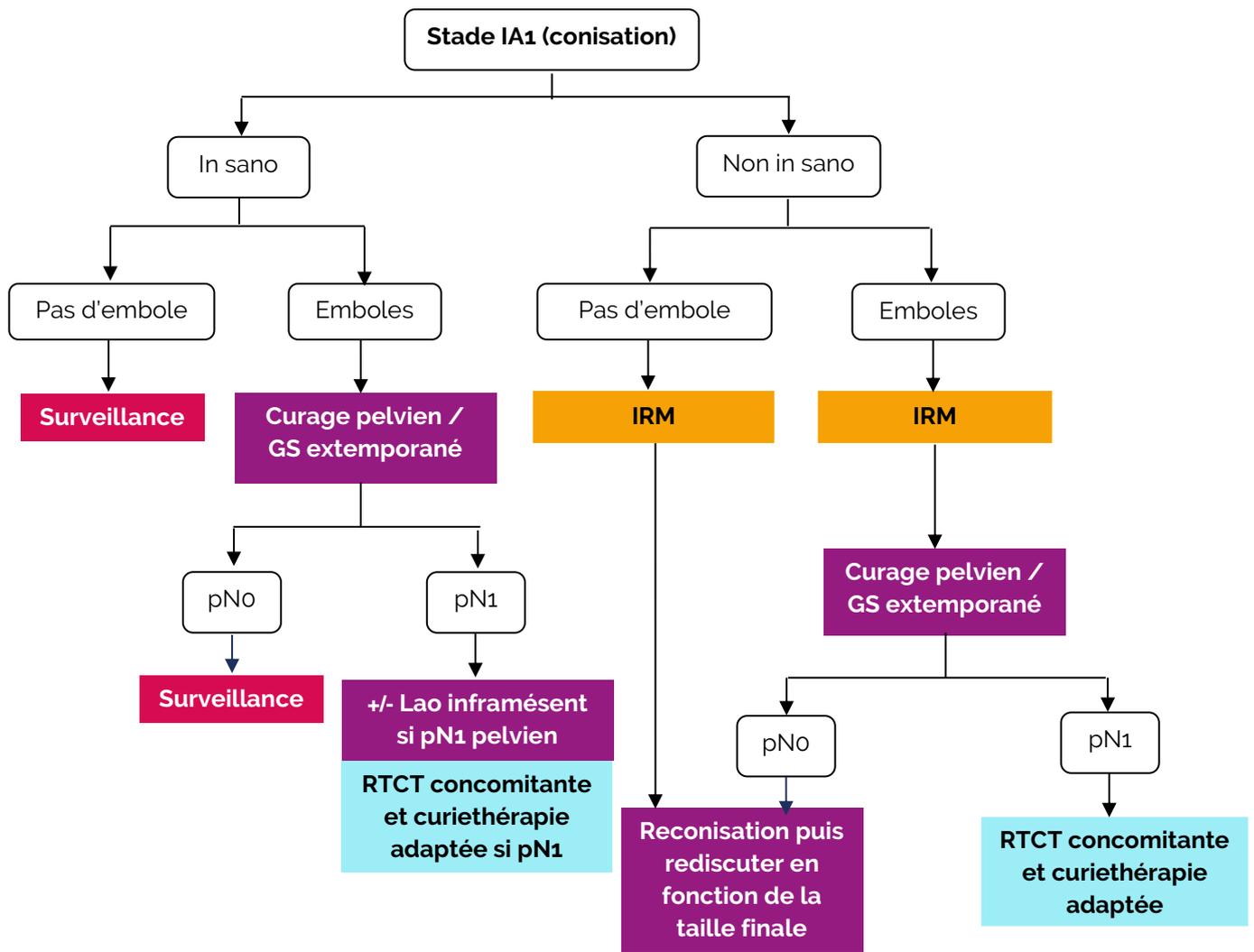
**Figure 3 : Recommandations pour la surveillance post-thérapeutique des adénocarcinomes in-situ du col utérin**

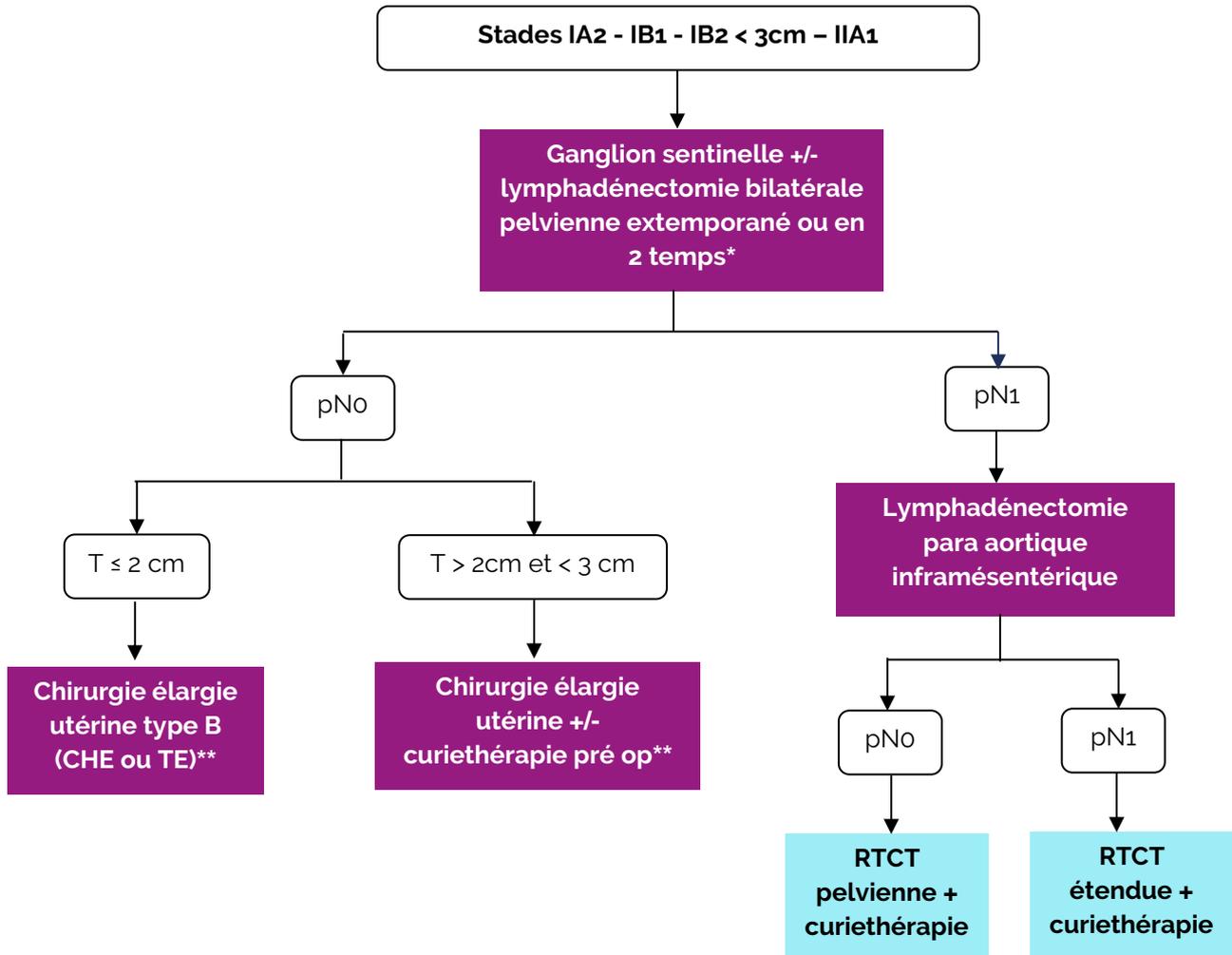
Source : Société Française de Colposcopie et de Pathologies Cervico-Vaginales (SFCPCV) – Janvier 2020



Pour les cancers du col utérin de type carcinomes épidermoïdes ou adénocarcinomes classiques (tumeurs neuroendocrines RCP de recours indispensable) :

- Evaluation de la taille tumorale (intérêt de connaître la taille tumorale en surface et en épaisseur d'infiltration) par IRM et/ou conisation +++ (la conisation doit être largement indiquée pour l'évaluation de taille tumorale)
- Pour l'indication d'une chirurgie minimale invasive (coelio ou robot), il est indispensable de respecter certains critères :
  - o Informations et accord de la patiente
  - o Taille tumorale  $\leq 2$  cm
  - o Stadification ganglionnaire initiale négative
  - o Préparation vaginale initiale avec collerette vaginale englobant la tumeur
  - o Absence de manipulation utérine
  - o Hystérectomie élargie standardisée
  - o Expertise chirurgicale indispensable
- Si ces critères ne sont pas réunis, indication de laparotomie par équipe chirurgicale expérimentée
- Pour les tumeurs  $> 2$  cm et  $< 3$  cm :
  - o Stadification ganglionnaire initiale négative
  - o Curiethérapie préopératoire réalisée par des équipes expérimentées
  - o Pour la voie d'abord : hystérectomie élargie par laparotomie de principe +/- curiethérapie pré op
  - o Traitement optionnel curiethérapie pré opératoire puis hystérectomie élargie par chirurgie mini invasive (respect des critères sus cités) dans le cadre d'une étude observationnelle
- Concernant l'évaluation ganglionnaire pelvienne, il est recommandé l'utilisation systématique du ganglion sentinelle par vert d'Indocyanine afin de dépister des localisations aberrantes. Le territoire concerné s'étend entre le territoire sous veineux iliaque interne pré sacré et iliaque commun. En cas de GS de localisation inhabituelle, il paraît licite de réaliser un curage élargi dans ces territoires (en attendant les résultats SENTICOL III). En cas d'absence de GS d'un côté, il est indispensable de réaliser un curage pelvien, iliaque interne, iliaque commun et pré sacré. En l'absence de GS, le curage pelvien élargi doit être réalisé de façon bilatérale. En cas de ganglion suspect au bilan pré opératoire, il n'est pas possible de réaliser la technique du GS
- En cas de ganglion(s) sentinelle(s) ou curage pelvien positif en examen anatomopathologique définitif, indication de restadification ganglionnaire lombo aortique par TEP-TDM au FDG +/- curage lombo aortique infra mésentérique.
- Pour la transposition ovarienne éventuelle avant curiethérapie : à discuter pour les patientes de moins de 40 ans avec tumeur de moins de 3 cm et après bilan de la réserve ovarienne
- En cas de souhait de préservation de la fertilité (conisation ou trachélectomie élargie) :
  - o Présentation impérative du dossier en RCP de recours
  - o Tumeurs de stade IA1, IA2 et IB1  $\leq 2$  cm (conisation en marges saines)
  - o Stadification ganglionnaire pelvienne négative
- Pour les tumeurs de plus de 3 cm, indication de RTCT d'emblée et curiethérapie (cf. protocole EMBRACE II) après stadification ganglionnaire (TEP-TDM au FDG +/- curage lombo aortique ; si contre-indication médicale au curage aortique et TEP négative : RTCT pelvienne ; discuter d'une radiothérapie étendue si 4 ou + ganglions pelviens). Valable aussi pour les tumeurs de moins de 3cm chez les patientes présentant une contre-indication chirurgicale.

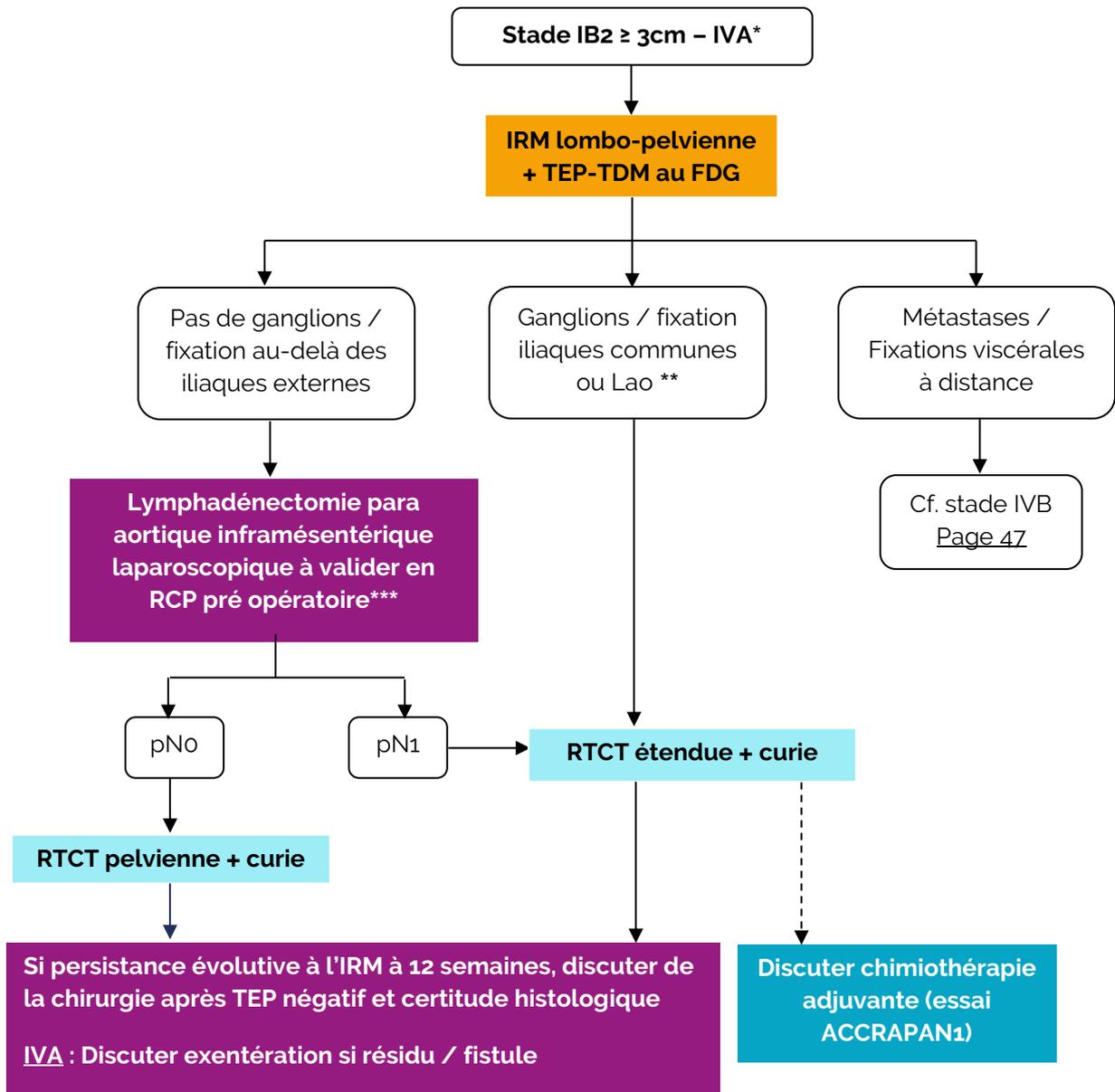




\* Conisation et exploration ganglionnaire première

\*\* Discuter d'une irradiation adjuvante si : infiltration lymphovasculaire, infiltration du stroma cervical > 50% et taille > 3 cm au définitif

Discuter d'une RTCT concomitant adjuvante si : marges envahies, infiltration paramétriale, infiltration ganglionnaire au définitif



\* *Références bibliographiques pour le tt des tumeurs de > de 3 cm*

Bataille B, Escande A, Le Tinier F, et al., Outcomes of pre-operative brachytherapy followed by hysterectomy for early cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020;30:181-186.

A. Escande, S. Gouy, R. Mazerona et al., Outcome of early stage cervical cancer patients treated according to a radiosurgical approach: Clinical results and prognostic factors. *Gynecol. Oncol.* 144 (2017) 541-546

\*\* Si fixation para aortique isolée non biopsiable sous imagerie discuter adénectomie élective

\*\*\* Si adénomégalie pelvienne isolée discuter chirurgie de débarras

## Stade IVB

Selon l'état de la patiente :

- **Chimiothérapie** selon score CPS
  - CPS < 1 : Cisplatine paclitaxel +/- bévacizumab ou topotecan paclitaxel +/- bevacizumab
  - CPS > 1 : Accès précoce Pembrolizumab : Cisplatine ou Carboplatine + paclitaxel + pembrolizumab +/- bévacizumab
  - Bévacizumab à discuter selon facteurs de risque individuel et risque de fistule
- **Radiothérapie**
  - **Curative avec chimio concomitante en cas de maladie oligométastatique (ganglionnaire notamment Lao (chir de débarras à discuter si gros ganglion unique) ou sus clav) +/- suivie de chimiothérapie**
  - **Palliative ailleurs**
    - Antihémorragique
    - Sur localisations osseuses fragilisantes ou douloureuses
- **Chirurgie palliative**
  - Pose d'endoprothèse urétérale / digestive
  - Dérivation digestive et urinaire
- **Soins de support**

**Cas particulier : Cancer du col découvert fortuitement sur une pièce d'hystérectomie totale**

**Bilan** : lésion résiduelle ? → Examen clinique et IRM post-opératoire (taille à ajouter à celle de la tumeur de découverte fortuite pour préciser le type de stadification)

### ► Stade IA

**Si embolies vasculaires : lymphadénectomie pelvienne extemporané**

- **pN0** : rien
- **pN1** : **curage aortique IM puis RTCT curiethérapie adaptée** à l'extension ganglionnaire
- **Discuter colpectomie si anomalie de recoupe vaginale**

### ► Stade IA2 – IB2

**Lymphadénectomie pelvienne extemporané**

- pN0 : proposer **colpectomie radicale = élargie aux paramètres** (laparoscopique/laparotomie) ou RT et curiethérapie (si embolies positives et taille ≥ 3cm)
- pN1 : **curage aortique puis RTCT curiethérapie** adaptée à l'extension lymphatique

### ► Stade IB3 et au-delà

- **TEP-TDM au FDG puis, selon état de la patiente : cf. protocole col avancé**

#### ■ 4. Surveillance post-thérapeutique

##### Les faits

- 90% des récurrences surviennent au cours des deux premières années
- 75% des récurrences sont découvertes à l'examen clinique
- Mauvaise rentabilité des frottis systématiques surtout après radiothérapie
- **Pas de contre-indication cancérologique à un traitement hormonal substitutif**
- **Education des patients sur les signes qui doivent alarmer**

##### La surveillance recommandée :

- Clinique seule pour formes précoces frottis facultatif sauf si traitement conservateur / chirurgical exclusif (discuté)
- En cas de difficulté de surveillance clinique après RTCT concomitante + curiethérapie, discuter surveillance par IRM et biologie
- Rythme visites ultérieures : tous les 3-4 mois au cours des 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5<sup>ème</sup> année puis annuellement
- Sur signes d'appel (sauf cas particuliers) :
  - IRM +/- ponction-biopsie écho ou scanno-guidée,
  - Marqueurs : SCC/CA125
  - Doute sur organocité d'une image profonde : TEP-TDM au FDG
- Traitement hormonal substitutif possible (en dehors des contre-indications classiques ou intolérance) par œstrogènes seuls si hystérectomie ou association oestro-progestative si utérus en place même après RTCT

#### ■ 5. Récidive

##### Diagnostic

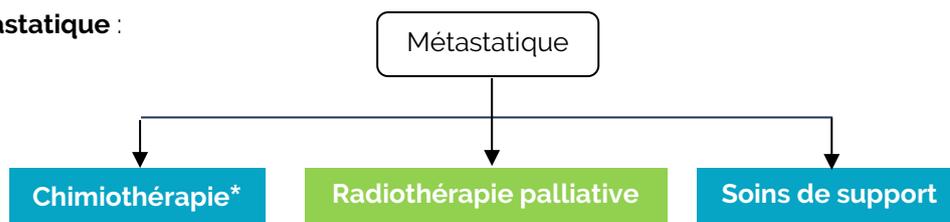
- Signes cliniques, élévation du marqueur (SCC/CA-125) à 2 dosages successifs ou imagerie selon symptômes

##### Bilan

- Local :
  - IRM lombo pelvienne
  - Examen clinique sous anesthésie générale éventuelle si indication chirurgicale possible (chirurgien + radiothérapeute) → biopsies (Tru-cut®/Cervicore®)
  - Cystoscopie, rectoscopie éventuelle selon aspect clinique
- Local et à distance : TEP-TDM au FDG

**Localisée** : Discuter cas par cas en centre de référence : voir le délai entre la fin de traitement et la survenue de la récurrence, type du traitement reçu, statut ganglionnaire au diagnostic, âge de la patiente et état général entre autres facteurs avant de prendre la décision d'une chirurgie type exentération avec ou sans radiothérapie si marges +, traitement par chimio ou traitement par radiothérapie exclusive

##### Métastatique :



\* Cf. Paragraphe [page 38](#) (CDDP à privilégier si patiente naïve de CDDP antérieurement)

## ■ 6. Formes histologiques particulières

### ▶ Sarcomes (avis de la RCP sarcomes)

- Bilan d'extension : TDM Thorax (ou TEP-TDM au FDG à la demande)
- Rhabdomyosarcome : chimiothérapie puis RT
- Autre : discuter chirurgie élargie d'emblée
  - A discuter si carcinose péritonéale
  - Chimiothérapie et/ou radiothérapie en fonction de l'extension et de l'histologique

### ▶ Formes rares de meilleur pronostic

- Groupe épidermoïde : carcinome verruqueux
- Groupe adénocarcinome : mucineux villoglandulaire, adénoïde basal

### ▶ Formes rares de plus mauvais pronostic (avis RCP)

- Groupe épidermoïde : carcinome épidermoïde basaloïde
- Groupe glandulaire : carcinome papillaire séreux, mésonéphrique, adénoïde kystique, mucineux, à déviation minime (rechercher Peutz Jeghers)
- Groupe mixte : adéno-squameux, carcinome à cellules vitreuses / glassy cell
- Neuroendocrine grandes ou petites cellules (NSE chromogranine)

### ▶ Lymphome

- Pas de chirurgie, chimiothérapie

## ■ 7. Cancer sur col restant

Même recommandations que si pas d'hystérectomie subtotale antérieure mais adaptation des techniques de curiethérapie

## ■ 8. Préservation de la fertilité chez une femme en âge de procréer porteuse d'un cancer du col utérin précoce

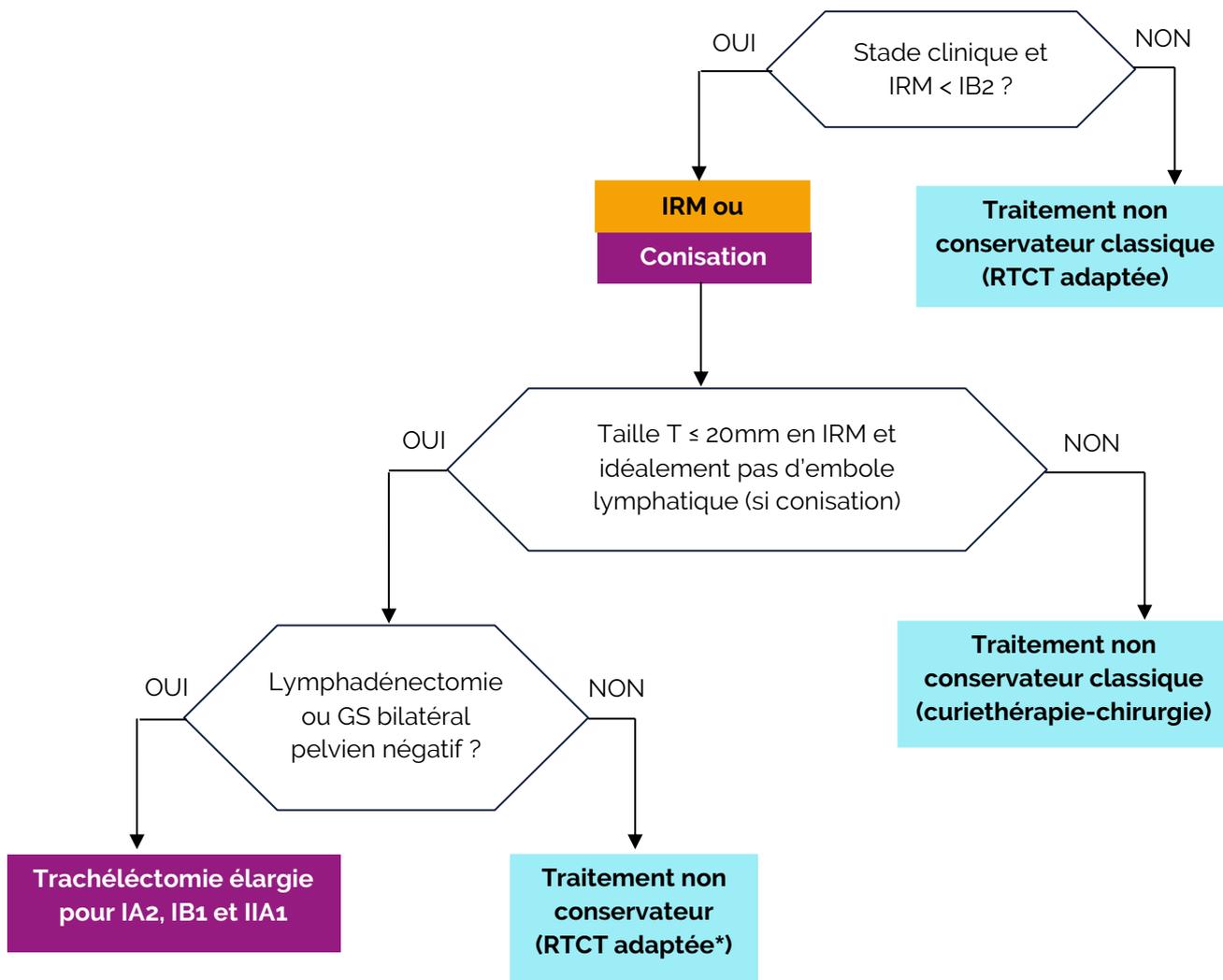
*Schneider A et al IJGC 2012.*

Sélection des patientes

- Carcinome épidermoïde ou glandulaire différencié (biopsie)
  - Pas de carcinome neuroendocrine, indifférencié, adéno-squameux, glassy cell ou sarcome
- Stade IA2-IB1-IIA1 (clinique et IRM)
- ≤ 20mm de plus grande dimension (IRM ou conisation ++)
- Idéalement sans embole lymphatique
- Sans atteinte endocervicale importante (IRM ou conisation)
- Sans atteinte ganglionnaire prouvée (lymphadénectomie pelvienne systématique)
- Patiente compliant à la surveillance requise

NB : Si conisation prévoir IRM à 4 semaines pour connaître l'état et la taille du col restant.  
Cf. logigramme page suivante

► Préservation de la fertilité chez une femme en âge de procréer porteuse d'un cancer du col utérin précoce



\* RTCT adaptée selon résultat de TEP-TDM au FDG et/ou curage lombo-aortique complémentaire

### ■ 9. Cancer du col et grossesse

Discuter cas par cas en centre de référence : stade de la maladie, temps de grossesse.

## VII. Sarcomes utérins

### ■ 1. Classification histologique des sarcomes

**Origine muqueuse : endometrial stromal sarcoma (ESS) = sarcome du chorion cytogène et adénosarcomes**

- ESS de bas grade = myose stromale endolymphatique (15-20%)
- ESS de haut grade ou indifférencié (10-20%)
- Adénosarcomes (5%)

**Origine fibre musculaire lisse : Léiomyosarcome (LMS) : 60% des sarcomes**

- Agressivité en fonction du nombre de mitoses par grand champ (à préciser) / % nécrose / atypies nucléaires
  - Difficultés diagnostiques : léiomyomes cellulaires, léiomyomatose intraveineuse, léiomyomatose péritonéale disséminée, léiomyome métastasiant bénin, STUMPS (relecture spécialisée anat path possible)

**A part = carcinosarcome (= anciens mixed mullerian sarcoma MMS) : Ne sont plus des sarcomes**  
→ mais en fait dédifférenciation des carcinomes endométrioides peu différenciés (cf. traitement par protocole endomètres non endométrioides)

### ■ 2. Classification clinique FIGO 2018

Source FIGO 2018 : Mbatani N. et al. Uterine Sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 51-58  
<https://doi.org/10.1002/ijgo.12613>

**Léiomyosarcomes** : stadification générale conventionnelle

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade I</b>   | <b>Tumeur limitée à l'utérus</b>                                 |
| <b>IA</b>        | ≤ 5cm dans sa plus grande dimension                              |
| <b>IB</b>        | > 5cm  |
| <b>Stade II</b>  | <b>Extension extra utérine, intra pelvienne</b>                  |
| <b>IIA</b>       | Atteinte annexielle  |
| <b>IIB</b>       | Atteinte autres tissus pelviens                                  |
| <b>Stade III</b> | <b>Atteinte abdominale</b>                                       |
| <b>IIIA</b>      | 1 site   |
| <b>IIIB</b>      | > 1 site   |
| <b>IIIC</b>      | Atteinte ganglionnaire pelvienne ou LA                           |
| <b>Stade IV</b>  | <b>Envahissement vessie et/ou rectum et/ou méta</b>              |
| <b>IVA</b>       | Envahissement de la vessie et/ou du rectum                       |
| <b>IVB</b>       | Métastases à distance (y compris les ganglions extra-abdominaux) |

## Endométriaux et adénosarcomes

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade I</b>   | <b>Limitée à l'utérus</b>                            |
| <i>IA</i>        | Limitée à muqueuse endomètre ou endocol              |
| <i>IB</i>        | Atteinte myomètre $\leq$ ½ épaisseur                 |
| <i>IC</i>        | Atteinte myomètre $>$ ½ épaisseur                    |
| <b>Stade II</b>  | <b>Tumeur étendue au pelvis</b>                      |
| <i>IIA</i>       | Atteinte annexielle                                  |
| <i>IIB</i>       | Extension aux tissus pelviens                        |
| <b>Stade III</b> | <b>Invasion des tissus abdominaux</b>                |
| <i>IIIA</i>      | 1 site   |
| <i>IIIB</i>      | $>$ 1 site   |
| <i>IIIC</i>      | Atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou para-aortique |
| <b>Stade IV</b>  |  |
| <i>IVA</i>       | Atteinte vessie ou rectum                            |
| <i>IVB</i>       | Métastases à distance                                |

### ■ 3. Principes thérapeutiques

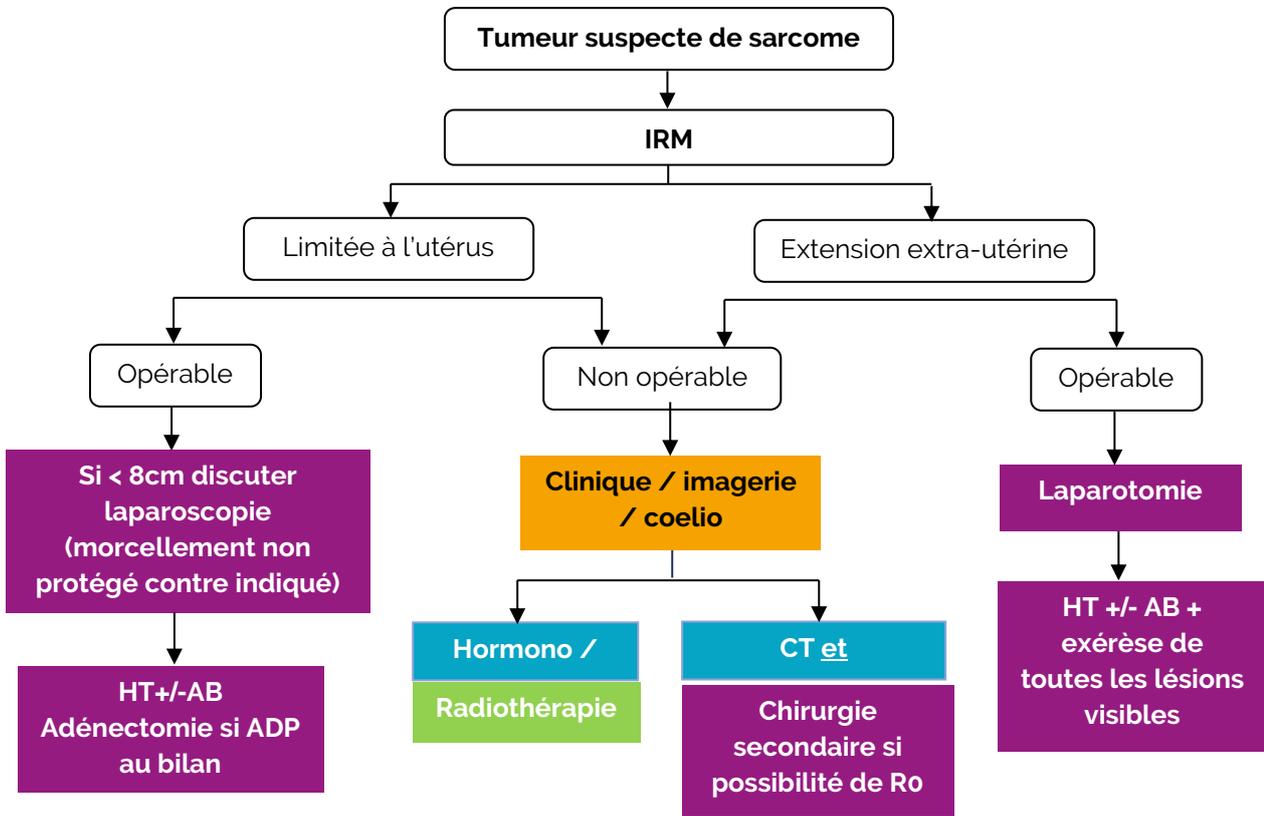
#### Chirurgie :

- Hystérectomie totale simple
- Annexectomie bilatérale de principe mais discutable si LMS et femme jeune, en revanche impérative si ESS de bas grade (à reprendre si non fait)
- Voie d'abord : laparotomie si volumineux ou doute diagnostique mais coeliochirurgie possible si faible taille sans morcellement ++++
- Lymphadénectomie inutile (sauf adénectomie de ganglion suspect)

**Radiothérapie** : à discuter au cas par cas

**Chimiothérapie** : Si indiquée, adriamycine – ifosphamide

**Hormonothérapie** : Antiœstrogènes pour ESS de bas grade car RE/RP souvent ++++



**Types de chirurgie**

| Type          | LMS                | SSE  | Haut grade / indifférencié                       | Adénosarcome   |
|---------------|--------------------|--|--|--|
| Hystérectomie | En bloc            | En bloc<br>MIS possible si stade I (<8cm ?)  | En bloc  | En bloc<br>élargie si atteinte du col<br>Conservatrice si IA peut être discuté |
| Annexectomie  | Si > périménopause | Si > périménopause conservation cas sélectionné (+++) NB : préservation fertilité non consensuelle | Si > périménopause Avant si R+ doit être discuté | Si > périménopause Avant bénéfique non démontré                                |

Source : Recommandations du Groupe Sarcomes Français

Si découverte fortuite d'anatomopathologie, compléter le bilan par TDM thorax

**Traitements adjuvants**

| ... ensuite → RCP spécialisée sarcomes et relecture des lames systématique | ESS BG  | ESS HG ou LMS            |
|--|---|--------------------------|
| Stade 1  | Surveillance ou hormonothérapie (Depo-prodasone®, Megace®, antiaromatase, inhib LHRH) | Surveillance ou RT ou CT |
| Stade 2-3  | Hormonothérapie +/- RT  | RT ou CT                 |
| Stade 4  |   | Chimio +/- RT palliative |

Surveillance : examen clinique et scanner thoracique tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois de 2 à 5 ans

## VIII. Cancers annexiels

### Tumeurs épithéliales (carcinomes) :

- Invasives :
  - TT primaire : stade précoce, stade avancé
  - Récidives
  - Formes rares : bas grade séreux, mucineux, cellules claires, carcinosarcome, petites cellules
- Frontières : bilan, stade I, cas particulier ; stade II III, récurrence
- Pendant la grossesse

### Tumeurs non épithéliales :

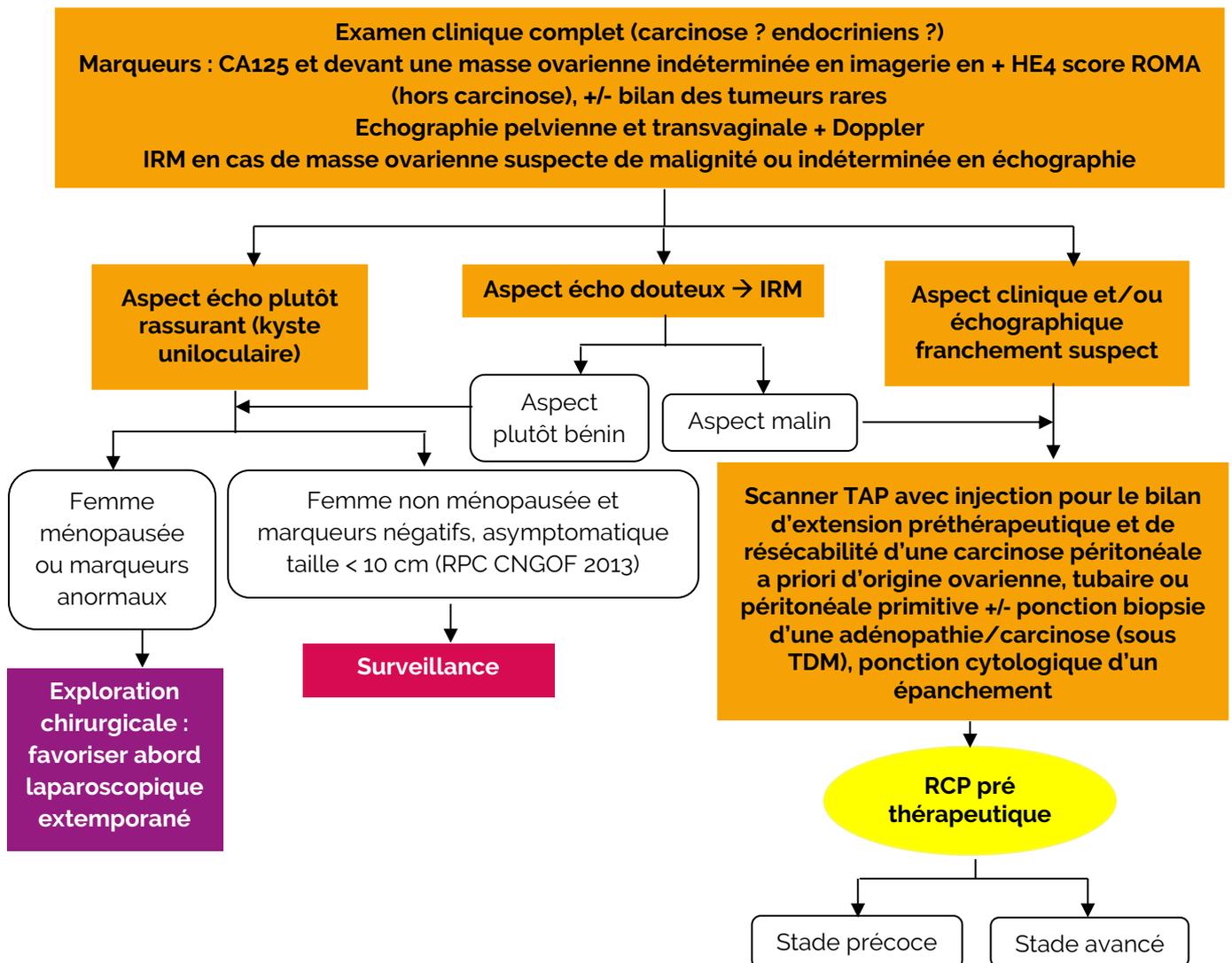
T. germinales : classification, sans marqueurs, avec marqueurs

T. des cordons sexuels et métastatiques

Tumeurs de trompe : classification, traitement

#### ■ 1. Bilan initial

INCa nov 2019 / juin 2020



## ■ 2. Classification clinique FIGO 2018

Source: FIGO 2018 Berek JS et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 59-78. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12614>

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>Stade I</b>   | <b>Limité aux ovaires</b>  |
| <b>IA</b>        | Un ovaire sans implant + exokystique, capsule intacte, cytologie péritonéale négative  |
| <b>IB</b>        | Deux ovaires, sans implant + exokystique, capsule intacte, cytologie péritonéale négative  |
| <b>IC1</b>       | Rupture chirurgicale   |
| <b>IC2</b>       | Rupture capsulaire avant chirurgie ou tumeur à la surface de l'ovaire  |
| <b>IC3</b>       | Ascite ou cytologie péritonéale positive   |
| <b>Stade II</b>  | <b>Limité au pelvis</b>  |
| <b>IIA</b>       | Atteinte de l'utérus ou des trompes  |
| <b>IIB</b>       | Atteinte d'autres tissus pelviens  |
| <b>Stade III</b> | <b>Atteinte péritonéale abdomino-pelvienne ou ganglionnaire</b>  |
| <b>IIIA</b>      | Extension microscopique au péritoine ou ganglionnaire  |
| <b>IIIA1</b>     | N+ isolé(s): IIIA1(i) N ≤ 10mm; IIIA1(ii): N>10mm  |
| <b>IIIA2</b>     | Atteinte péritonéale microscopique +/- N+  |
| <b>IIIB</b>      | Implants péritonéaux ≤ 2cm +/- N+  |
| <b>IIIC</b>      | Implants péritonéaux > 2 cm +/- N+   |
| <b>Stade IV</b>  | <b>Métastase parenchymateuse, épanchement pleural +</b>  |
| <b>IVA</b>       | Epanchement pleural positif  |
| <b>IVB</b>       | Métastase parenchymateuse rate ou foie ou à distance (y compris ganglions inguinaux, médiastinaux, ...), infiltration de la muqueuse intestinale |

## ■ 3. Classification histologique

### → Tumeurs épithéliales (Carcinomes) invasives

Nice | St Paul de Vence | 2016

### Caractéristiques histopathologiques des 5 principaux types de carcinomes ovariens

| Carcinomes ovariens    | Séreux haut grade   | Séreux bas grade  | Mucineux  | Endométrioïde  | Cellules claires   |
|------------------------|---|---|---|--|--|
| Fréquence              | 70%-80%   | <5%   | <10%  | 15%  | 5-10%  |
| Facteurs de risque     | BRCA1/2   | ?   | ?   | Lynch  | Lynch  |
| Précurseurs            | STIC (serous tubal intraepithelial carcinoma)                               | T borderline séreuse  | T borderline mucineuse  | Endométriose atypique  | Endométriose atypique  |
| Grade                  | haut  | Bas   | Expansif ou infiltratif   | Grade FIGO (1, 2, 3)   | Haut   |
| Anomalies moléculaires | HR defect, BRCA, P53  | BRAF, KRAS  | KRAS, HER2  | PTEN, ARD1A  | HNF1b, PIK3, ARD1A, MET  |
| Morphologie OMS 2014   | Papilles<br>Lumières en fentes<br>Solide<br>Noyaux atypiques<br>Mitoses +++ | Micropapilles<br>Papilles inversées<br>Noyaux réguliers<br>< 2-3 mitoses/10 CFG | Cellules à gobelets<br>Papillaire complexe<br>Glandes confluentes<br>Glandes infiltrantes | Glandes et cribriformes et zones solides<br>Cellules cylindriques stratifiées<br>Métaplasie malpighienne<br>Métaplasie mucineuse | Tubulo-kystique<br>Papillaire<br>Cellules claires ou éosinophiles<br>Noyaux irréguliers<br>Clous de tapisier<br>Peu de mitoses |
| Immunohistochimie      |   |   | PAX8 en général +++<br>CK7+++ CK20- ou focalement +                                       |  |  |
|                        | P53 (75% +++ ou totalement -)<br>P16 +++<br>WT1 + (10% -)<br>RE/RP + ou -   | P53 (rares cellules +)<br>WT1+<br>RE/RP+++                                      | WT1-<br>CK7+++ et CK20+<br>RE/RP -  | WT1-<br>RE/RP +  | WT1-<br>RE/RP-<br>HNF1b +<br>Napsine A +   |

*Carcinomes mucineux de type intestinal ou séro-mucineux (ancien endocervical) à forme infiltrante ou expansive*

*Carcinome endométrioïde de bas grade et de haut grade*

*Carcinomes à cellules transitionnelles ou tumeurs de Brenner malignes*

*Carcino-sarcomes (anciennes tumeur müllérienne mixte)*

*Carcinomes indifférenciés*

*Formes rares de carcinome : carcinomes à petites cellules (si hypercalcémiant SMARC A4), carcinomes neuroendocrines*

#### → Carcinomes frontières (sauf si foyer invasif > 5mm → = carcinome invasif)

Séreux avec ou sans différenciation micropapillaire

Mucineux de type intestinal ou séromucineux

Endométrioïde

A cellules claires

A cellules transitionnelles de Brenner

#### → Tumeurs non épithéliales

→ Tumeurs germinales malignes de l'ovaire (TGMO)

Non sécrétantes : dysgerminomes, tératomes immatures, carcinome embryonnaire, polyembryome

Sécrétantes : tumeur du sac vitellin (du sinus endodermique / yolk sac), choriocarcinome, formes mixtes, tératomes matures dégénérés (tumeur carcinoïde, goitre ovarien malin, carcinome épidermoïde, ...)

→ Tumeurs des cordons sexuels

Tumeurs de la granulosa (adulte ou juvénile) → mut FOXL2

Tumeurs de Sertoli-Leydig → mut DICER1

Gynandroblastome

Tumeurs des cordons avec tubules annelés

Tumeurs à cellules lipoidiques

Formes mixtes

→ Sarcomes ovariens

#### → Tumeurs métastatiques

#### → Lymphome ovarien

## CARCINOMES INVASIFS

### I – Carcinomes séreux de haut grade (trompe, ovaire, péritoine, primitif)

#### ■ 1. Principes thérapeutiques

##### Chirurgie

Objectif : exérèse macroscopiquement complète après évaluation péritonéale (pci/sugarbaker), score d'opérabilité (fagotti ou autres) après histologie confirmant le diagnostic.

- D'emblée opérables :
  - HTAB, omentectomie (infracolique minimum et infragastrique en cas de lésion macroscopique), prélèvements péritonéaux étagés, appendicectomie, curages pelviens bilatéraux et lombo-aortique bilatéral infrarénal
- D'emblée ou après chimiothérapie néoadjuvante pour IIIC selon âge, état général, nutritionnel et état local (TDM-Laparoscopie) et type tumoral.
- Cytoréduction complète avec péritonectomie pariétale totale (voie extrapéritonéale) surtout si carcinose pariétale diffuse, résection implants > destruction chaque fois que possible. Résections digestives avec stomie de protection des anastomoses possibles (2 anastomoses, colon non préparé, patiente fragile dénutrie âgée)
- Jamais chirurgie d'emblée si stade IV (sauf rate, gg inguinal isolé ou atteinte de la muqueuse intestinale isolée) : 6 cures de chimiothérapie puis discuter cytoréduction secondaire si réponse

NB : Pour les stades IIB à IV

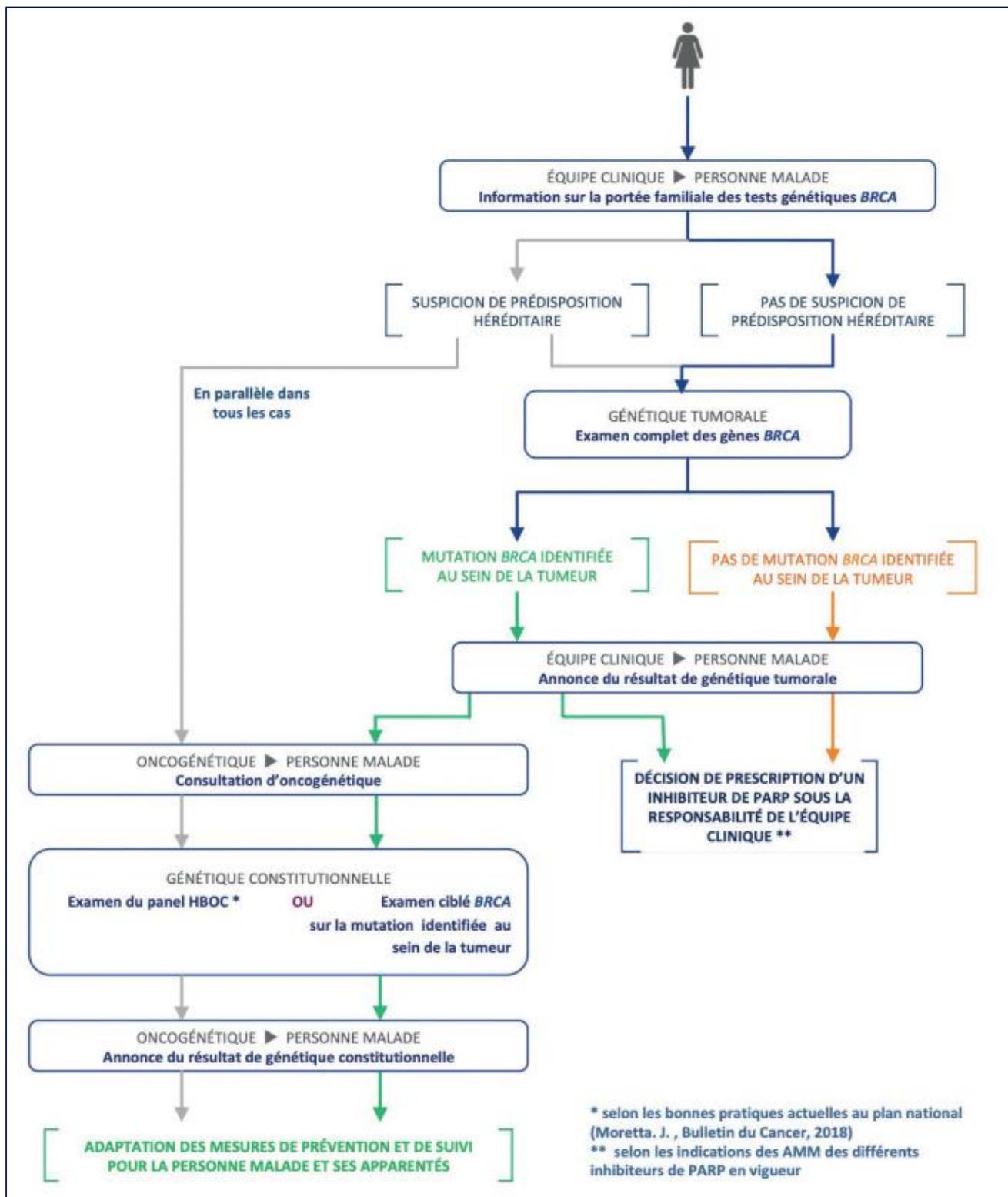
La réalisation de lymphadénectomies lombo-aortiques et pelviennes est recommandée pour les cancers avancés de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif, quel que soit le type histologique, en cas de suspicion clinique ou radiologique d'adénopathie métastatique pelvienne et/ou lombo-aortique (Grade B).

En l'absence d'adénopathie suspecte clinique ou radiologique et en cas de chirurgie péritonéale complète macroscopique lors d'une chirurgie initiale, la lymphadénectomie peut être omise parce que cela ne modifie pas le traitement médical adjuvant ni la survie globale, tout en augmentant la morbidité (Grade B).

##### Oncogénétique

Avec consentement du patient :

- Recherche mutation somatique des gènes BRCA pour tous les hauts grades sauf mucineux (sur biopsie ou pièce opératoire préférentiellement avant chimiothérapie) pour indication d'inhibiteurs de PARP
- Statut HRD, peut-être fait si BRCA somatique négatifs pour les adénocarcinomes ovariens autres que mucineux ≥ FIGO III
- Consultation oncogénétique systématique pour la recherche de mutations constitutionnelles (recherche mut BRCA1/2, RAD51 PALB2 et Lynch, etc...) en vue prophylaxie autres tumeurs, membres de la famille et thérapies ciblées si rechute (ex PARPi)



**INHIBITEURS DE PARP : PRÉCONISATIONS POUR UN PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE**

Source :

<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Inhibiteurs-de-PARP-preconisations-pour-un-parcours-en-genetique-oncologique>

## Chimiothérapie IV

Chimiothérapie adjuvante :

- CARBOPLATINE (AUC 5-6) - PACLITAXEL (175mg/m<sup>2</sup>) / 21 jours

Ou CARBOPLATINE AUC2 et PACLITAXEL 60mg/m<sup>2</sup> pour femme vulnérable

6 cycles

Hebdomadaire J1, J8, J15 ; J1=J21 (pas de pause)

Nota bene : La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour tous les cancers de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine primitif aux stades précoces (stade I-IIA) de haut grade histologique (séreux, endométrioïdes, indifférenciés,carcinosarcomes) (Grade A).

→ Discuter traitements d'entretien pour les FIGO ≥ III

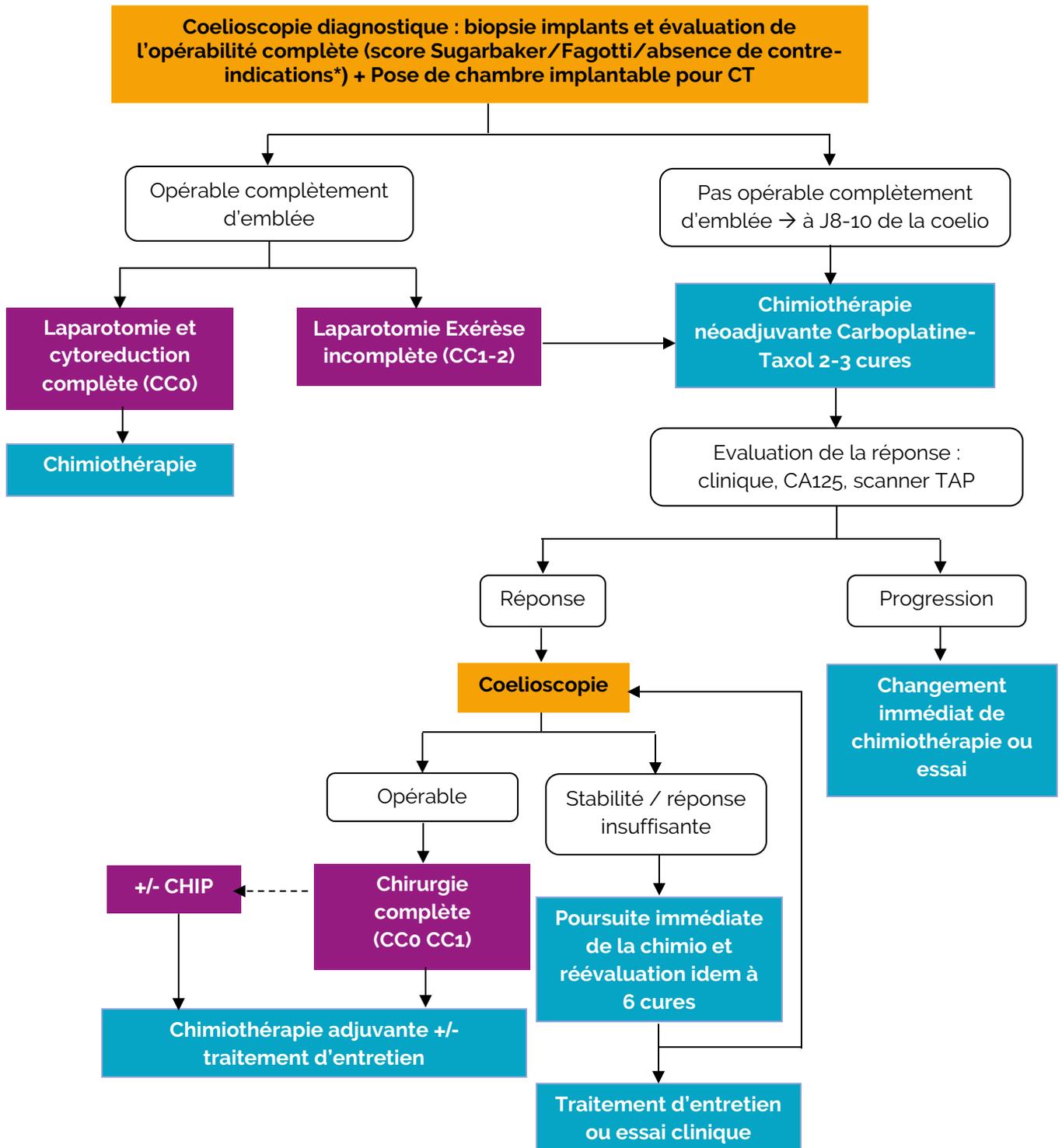
### CHIP :

Une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) peut être proposée dans les carcinomes ovariennes, tubaires ou péritonéales primitives de stade FIGO III, lors d'une chirurgie d'intervalle avec un résidu < 2,5 mm, réalisée après 3 cycles de chimiothérapie intraveineuse (IV), chez des patientes ayant une maladie initialement non résécable (Grade B).

Le protocole doit être : cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> distribué à raison de 50 mg/m<sup>2</sup> en début de procédure, 25 mg/m<sup>2</sup> 30 minutes et 25 mg/m<sup>2</sup> 60 min, pour une durée totale de 90 min à 40-41°C, associé à une hyperhydratation et une néphroprotection par thiosulfate de sodium en IV, bolus de 9 g/m<sup>2</sup> en début de CHIP, puis 12 g/m<sup>2</sup> sur 6 heures (Grade B). Lors de la publication de ces recommandations, le thiosulfate de sodium n'est disponible qu'en ATU nominative.

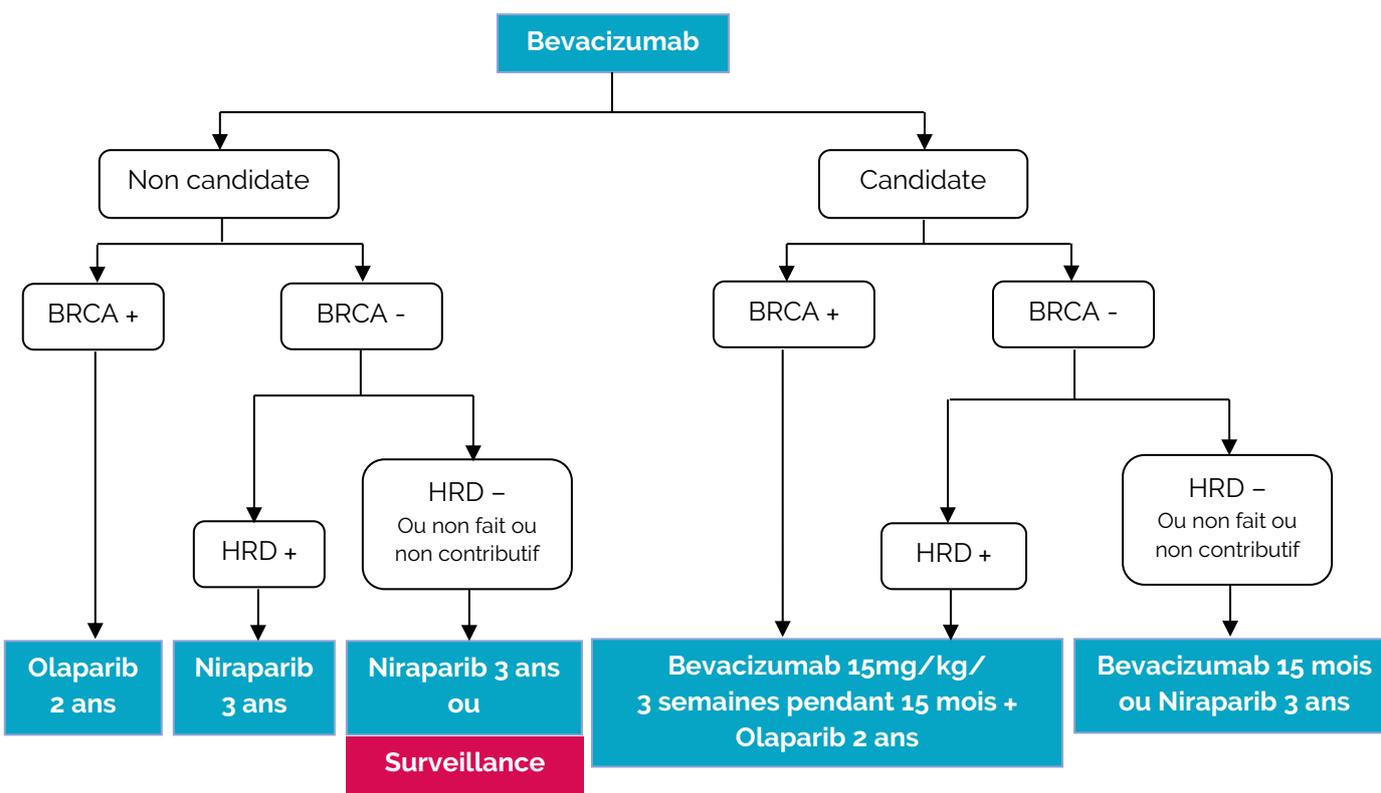
Il n'existe pas de donnée permettant de formuler de recommandation sur l'utilisation du bevacizumab après CHIP.

Possibilité d'inclure dans CHIPPI NCT 03842982



- \* - Infiltration diffuse de la racine du mésentère  
 - Carcinomatose diffuse de l'intestin grêle dont les résections pourraient entraîner un syndrome du grêle court  
 - Envahissement diffus ou profond de l'estomac, du duodénum, de la tête ou du corps du pancréas  
 - Envahissement du tronc coeliaque, des artères hépatiques et de l'artère gastrique gauche

## Choix du traitement d'entretien pour tumeurs épithéliales de haut grade, FIGO III et IV



Contre-indications au bevacizumab : AVC et IDM récent, thromboses artérielles, troubles de la cicatrisation post-chirurgicaux, HTA malignes.

Inhibiteur de PARP à débiter moins de 8 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, si toxicité hématologique résolues ( $\leq$  grade 1)

OLAPARIB 300mg x2 par jour, non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère, NFS mensuelle au cours des 12 premiers mois puis périodiquement

NIRAPARIB à débiter à 200mg si  $P < 77\text{kg}$  et plaquettes  $< 150000/\text{mm}^3$ , NFS hebdomadaire le premier mois puis mensuelle pendant 11 mois, Tension artérielle mensuelle pendant 1 an puis régulière (risque HTA chronique)

Nb : BRCA+ en somatique (tumorale) et/ou constitutionnel (germinal)

*D'après St Paul de Vence 2021*

## ■ 2. Préservation de la fertilité chez une femme en âge de procréer porteuse d'un adénocarcinome ovarien de stade I apparent

Chez la patiente jeune désireuse d'une préservation de la fertilité, le dossier doit être discuté en RCP de recours avec l'histologie définitive.

Au minimum après annexectomie unilatérale pour les stades I, bilatérale pour les stades IB, associée à une stadification péritonéale et ganglionnaire et curetage endométrial.

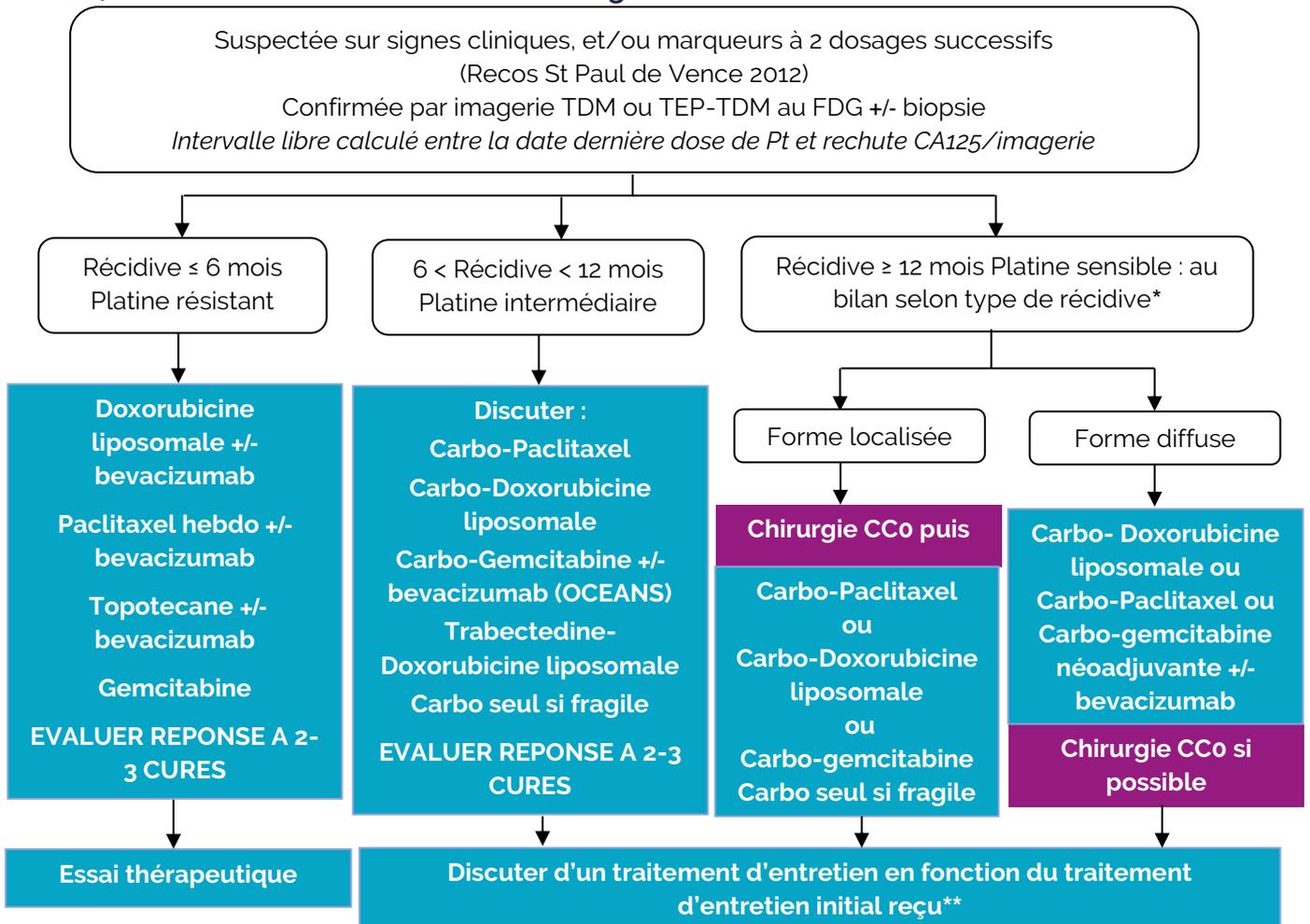
Surveillance

- Clinique, biologique, échographique / 3-4 mois pendant 2 ans, blocage ovarien par OP normodosés, pas de grossesse avant 2 ans, si infertilité  $\rightarrow$  PMA ( $\leq$  3 stim)

■ 3. Surveillance

- TDM TAP de fin de traitement (référence ultérieure)
- Surveillance clinique seule tous les 3-4mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans
- Dosage du marqueur relevant (CA 125/19,9) facultatif, mais si élévation refaire dosage 1-2 mois plus tard
  - Pas d'intérêt à débiter le traitement avant symptômes (ASCO 2009)
- Autres examens (imagerie) sur signe d'appel clinique ou biologique : traitement de la récurrence selon délai / fin du traitement précédent
- Pas de CI cancérologique à THS (estrogènes seuls) si souhaité

■ 4. Récurrence carcinome sévère de haut grade



\*Les meilleurs résultats sont pour des patientes avec une récurrence de 12 mois ou plus alors qu'elles ont eu une chirurgie complète CCo lors de leur primo traitement et si possible avec absence d'ascite ou ascite minime.

\*\*Traitement d'entretien par anti-parp OLAPARIB pour les patientes platine sensible en bonne réponse après la 1<sup>ère</sup> ligne avec altération somatique ou constitutionnelle de BRCA n'ayant pas reçu d'anti-parp en adjuvant, NIRAPARIB pour les patientes sensibles aux sels de platine en 1<sup>ère</sup> ligne de rechute et ayant déjà reçu du BEVACIZUMAB seul en adjuvant.

Discussion d'un rechallenge des anti-parp chez les patientes avec altération sur BRCA 1/2, inclure dans une étude si possible lorsque les patientes en ont déjà eu en adjuvant.

## II – Tumeurs rares de l'ovaire

### ■ 1. Classification WHO

Source : NCCN Guidelines Version 1.2022 Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Serous Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serous cystadenoma</li> <li>• Serous adenofibroma</li> <li>• Serous surface papilloma</li> <li>• Serous borderline tumor/atypical proliferative serous tumor</li> <li>• Serous borderline tumor-micropapillary variant/non-invasive low-grade serous carcinoma</li> <li>• Low-grade serous</li> <li>• High-grade serous</li> </ul>   | <p>Benign<br/>Benign<br/>Benign<br/>Borderline<br/>Carcinoma in-situ/ grade III intraepithelial neoplasia<br/>Malignant<br/>Malignant</p>        |
| <p><b>Mucinous Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucinous cystadenoma</li> <li>• Mucinous adenofibroma</li> <li>• Mucinous borderline tumor/atypical proliferative mucinous tumor</li> <li>• Mucinous carcinoma</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Benign<br/>Borderline<br/>Malignant</p>  |
| <p><b>Endometrioid Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometriotic cyst</li> <li>• Endometriotic cystadenoma</li> <li>• Endometriotic adenofibroma</li> <li>• Endometrioid borderline tumor/atypical proliferative endometrioid tumor</li> <li>• Endometrioid carcinoma</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Benign<br/>Benign<br/>Borderline<br/>Malignant</p>   |
| <p><b>Clear Cell Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clear cell cystadenoma</li> <li>• Clear cell adenofibroma</li> <li>• Clear cell borderline tumor/atypical proliferative clear cell tumor</li> <li>• Clear cell carcinoma</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Benign<br/>Borderline<br/>Malignant</p>  |
| <p><b>Brenner Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brenner tumor</li> <li>• Borderline Brenner tumor/atypical proliferative Brenner tumor</li> <li>• Malignant Brenner tumor</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Borderline<br/>Malignant</p>   |
| <p><b>Seromucinous Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seromucinous cystadenoma</li> <li>• Seromucinous adenofibroma</li> <li>• Seromucinous borderline tumor/atypical proliferative seromucinous tumor</li> <li>• Seromucinous carcinoma</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Benign<br/>Borderline<br/>Malignant</p>  |
| <p><b>Undifferentiated carcinoma</b></p>  | <p>Malignant</p>   |
| <p><b>Mesenchymal Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-grade endometrioid stromal sarcoma</li> <li>• High-grade endometrioid stromal sarcoma</li> </ul>  | <p>Malignant<br/>Malignant</p>   |
| <p><b>Mixed Epithelial &amp; Mesenchymal Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenosarcoma</li> <li>• Carcinosarcoma</li> </ul>  | <p>Malignant<br/>Malignant</p>   |
| <p><b>Sex Cord-Stromal Tumors : Pure Stromal Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroma</li> <li>• Cellular fibroma</li> <li>• Thecoma</li> <li>• Luteinized thecoma associated with sclerosing peritonitis</li> <li>• Fibrosarcoma</li> <li>• Sclerosing stromal tumor</li> <li>• Signet-ring stromal tumor</li> <li>• Microcystic stromal tumor</li> <li>• Leydig cell tumor</li> <li>• Steroid cell tumor</li> <li>• Steroid cell tumor, malignant</li> </ul> | <p>Benign<br/>Borderline<br/>Benign<br/>Benign<br/>Malignant<br/>Benign<br/>Benign<br/>Benign<br/>Benign<br/>Benign<br/>Benign<br/>Malignant</p> |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Sex Cord-Stromal Tumors : Pure Sex Cord Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult granulosa cell tumor</li> <li>• Juvenile granulosa cell tumor</li> <li>• Sertoli cell tumor</li> <li>• Sex cord tumor with annular tubules</li> </ul>  | <p>Malignant<br/>Borderline<br/>Borderline<br/>Borderline</p>  |
| <p><b>Mixed Sex Cord-Stromal Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sertoli-Leydig cell tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Well differentiated</li> <li>◦ Moderately differentiated <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ With heterologous elements</li> </ul> </li> <li>◦ Poorly differentiated <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ With heterologous elements</li> </ul> </li> <li>◦ Retiform <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ With heterologous elements</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Sex cord-stromal tumors, NOS</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Borderline<br/>Borderline<br/>Malignant<br/>Malignant<br/>Borderline<br/>Borderline<br/>Borderline</p> |
| <p><b>Germ Cell Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysgerminoma</li> <li>• Yolk sac tumor</li> <li>• Embryonal carcinoma</li> <li>• Non-gestational choriocarcinoma</li> <li>• Mature teratoma</li> <li>• Immature teratoma</li> <li>• Mixed germ cell tumor</li> </ul>   | <p>Malignant<br/>Malignant<br/>Malignant<br/>Malignant<br/>Benign<br/>Malignant<br/>Malignant</p>                    |
| <p><b>Monodermal Teratoma &amp; Somatic-type Tumors from Dermoid Cyst</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Struma ovarii, benign</li> <li>• Struma ovarii, malignant</li> <li>• Carcinoid <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Strumal carcinoid</li> <li>◦ Mucinous carcinoid</li> </ul> </li> <li>• Neuroectodermal-type tumors</li> <li>• Sebaceous tumors <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sebaceous adenoma</li> <li>◦ Sebaceous carcinoma</li> </ul> </li> <li>• Other rare monodermal teratomas</li> <li>• Carcinomas <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Squamous cell carcinoma</li> <li>◦ Others</li> </ul> </li> </ul> | <p>Benign<br/>Malignant<br/>Malignant<br/>Borderline<br/>Malignant</p> <p>Benign<br/>Malignant</p> <p>Malignant</p>  |
| <p><b>Germ Cell – Sex Cord – Stromal Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonadoblastoma, including gonadoblastoma with malignant germ cell tumor</li> <li>• Mixed germ cell- sex cord-stromal tumor, unclassified</li> </ul>   | <p>Borderline</p> <p>Borderline</p>  |
| <p><b>Miscellaneous Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma of rete ovarii</li> <li>• Adenocarcinoma of rete ovarii</li> <li>• Wolffian tumor</li> <li>• Small cell carcinoma, hypercalcaemic type</li> <li>• Small cell carcinoma, pulmonary type</li> <li>• Wilms tumor</li> <li>• Paraganglioma</li> <li>• Solid pseudopapillary neoplasm</li> </ul>  | <p>Benign<br/>Malignant<br/>Borderline<br/>Malignant<br/>Malignant<br/>Malignant<br/>Borderline<br/>Borderline</p>   |
| <p><b>Mesothelial Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomatoid tumor</li> <li>• Mesothelioma</li> </ul>   | <p>Benign<br/>Malignant</p>  |
| <p><b>Soft Tissue Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myxoma</li> <li>• Others</li> </ul>  | <p>Benign</p>  |

|   |           |
|---|-----------|
| <p><b>Tumors-like Lesions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follicle cyst</li> <li>• Corpus luteum cyst</li> <li>• Large solitary luteinized follicle cyst</li> <li>• Hyperreactio luteinalis</li> <li>• Pregnancy luteoma</li> <li>• Stromal hyperplasia</li> <li>• Stromal hyperthecosis</li> <li>• Fibromatosis</li> <li>• Massive oedema</li> <li>• Leydig cell hyperplasia</li> <li>• Others</li> </ul> |           |
| <p><b>Lymphoid and Myeloid Tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphomas</li> <li>• Plasmacytoma</li> <li>• Myeloid neoplasms</li> </ul>  | Malignant |

## ■ 2. Principes généraux

- Tout dossier doit être déclaré sur le site TMRG pour une présentation en RCP régionale TMRG des Hauts-de-France avec le bilan biologique et d'imagerie approprié de moins de 2 mois : ACE, CA125, CA19-9, CA 15-3, AFP, HCG tumoral, inhibine B, AMH, (spécifique des tumeurs de la granulosa), scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- En cas de patiente en âge de procréer avec une masse annexielle suspecte, il est nécessaire de présenter son dossier en RCP de recours afin de discuter de la CAT et des éventuelles possibilités de conservation de la fertilité.
- Il est recommandé qu'un chirurgien spécialisé dans la prise en charge des tumeurs annexielles suspectes réalise l'intervention appropriée.
- Dans ce contexte une laparotomie médiane est indiquée permettant ainsi l'exploration pelvi-abdominale complète.
- Pour des patientes sélectionnées, une chirurgie mini invasive peut être réalisée par un chirurgien habitué à ce type de chirurgie. Dans la mesure du possible les orifices de trocart doivent être situés sur la ligne médiane ou bien préférer un single port.
- L'extraction de la pièce opératoire doit être protégée et la rupture peropératoire doit être évitée à tout prix quitte à réaliser une laparotomie médiane.
- Le compte rendu opératoire doit décrire exactement l'étendue des lésions avant debulking et renseigner si besoin un score de carcinose péritonéale comme le score de sugarbaker. Puis décrire l'étendue et le volume des lésions résiduelles avec le diamètre de la plus grosse lésion (complete cytoreduction : CC)
- Pour toute patiente jeune en âge de procréer il est préférable d'attendre l'histologie définitive (avec relecture) (pas d'examen extemporané) de :
  - La kystectomie ovarienne unilatérale ou plutôt de l'annexectomie unilatérale si fort suspect ou annexectomie unilatérale de l'annexe la plus atteinte et kystectomie controlatérale si réalisable ou annexectomie bilatérale en cas d'atteinte massive bilatérale
  - Systématiquement associée à une cytologie péritonéale, prélèvements péritonéaux étagés, visualisation de l'appendice voire appendicectomie si suspect et omentectomie infra colique après exploration abdomino-pelvienne soigneuse.
  - Ne pas réaliser d'hystérectomie sans histologie définitive avec relecture
  - En cas de carcinose étendue, ne pas réaliser de débulking, il vaut mieux attendre l'histologie définitive car certaines tumeurs sont très chimio-sensibles et ne nécessitent pas de geste chirurgical invasif.
- Une consultation d'onco-génétique est généralement recommandée.

## → Carcinosarcome = tumeur mixte maligne müllerienne

- La chirurgie si la fertilité n'est pas désirée consistera en : une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et aortique (le curage aortique peut être évité dans les stades I apparents).
- Comme il s'agit d'une tumeur de mauvais pronostic la préservation de la fertilité n'est pas conseillée même pour les stades I. Cependant si la patiente le désire son dossier doit être présenté en RCP de recours.
- La chirurgie est première si la résection peut être CCo sinon intervallaire après 3 cures de chimiothérapie et bilan de réévaluation pouvant comprendre une coelioscopie d'opérabilité.
- Le traitement adjuvant comprendra carboplatine taxol toutes les 3 semaines 6 cures
- Le traitement d'entretien pour les stades II-IV dépendra du statut BRCA +/- HRD (se référer aux tumeurs épithéliales)
- Pour suivi et récurrence : cf. tumeur épithéliale

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Carcinosarcome\\_ovarien.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Carcinosarcome_ovarien.aspx)

## → Carcinomes à petites cellules

- Urgence thérapeutique
- De très mauvais pronostic
- Indication de chimiothérapie intensive
- A adresser de toute urgence en centre de recours
- C'est pour cela que devant une masse annexielle suspecte chez la femme jeune il faut tout faire pour éviter la rupture peropératoire et utiliser un sac d'extraction voire une laparotomie médiane. En cas de coelioscopie c'est tout l'intérêt également d'utiliser un single port ou des trocarts sur la ligne médiane. Une mauvaise prise en charge chirurgicale de départ peut grever le pronostic.

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Carcinome\\_petites\\_cellules.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Carcinome_petites_cellules.aspx)

## → Carcinome à cellules claires

- Pour les stades IA, IB apparents et en cas de désir de préservation de la fertilité la chirurgie consistera en : une annexectomie unilatérale ou bilatérale en cas d'atteinte bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et aortique.
- En l'absence de désir de préservation de la fertilité pour les stades I-II apparents on réalisera en plus une hystérectomie totale complétant l'annexectomie bilatérale.
- Pour les stades III-IV la chirurgie ou intervallaire après coelioscopie d'opérabilité consistera en : une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et aortique en cas de ganglions suspects.
- Intérêt d'une chirurgie complète CCo pour cette maladie peu chimiosensible et si besoin recourir à un centre expert.
- Nota bene : en cas de tumeur ovarienne bilatérale rechercher un éventuel primitif rénal.
- Concernant le traitement adjuvant :
  - Stades IA-IB-IC1 : 3 à 6 cycles de carboplatine taxol ou surveillance
  - Stades IC2-IIB : 3 à 6 cycles de carboplatine taxol
  - Stades III-IV : se référer aux tumeurs épithéliales

- Concernant le suivi et les récurrences se référer aux tumeurs épithéliales en sachant que la chirurgie sera préférée chaque fois que possible sur cette tumeur peu chimiosensible.

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Adenocarcinome\\_cellules\\_claires.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Adenocarcinome_cellules_claires.aspx)

## → Carcinomes mucineux de l'ovaire

- Un bilan endoscopique complet devra être effectué à la recherche d'une éventuelle lésion digestive primitive.
- Dosage de l'ACE, CA19-9, (CA125)
- Pour les stades IA-IC apparents et en cas de désir de préservation de la fertilité la chirurgie consistera en : une annexectomie unilatérale ou bilatérale en cas d'atteinte bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie pour le type expansif et curage ganglionnaire pelvien et aortique en plus pour le type infiltratif.
- En l'absence de désir de préservation de la fertilité pour les stades I-II apparents on réalisera en plus une hystérectomie totale complétant l'annexectomie bilatérale.
- Pour les stades III-IV la chirurgie ou intervalaire après coelioscopie d'opérabilité consistera en : une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et aortique en cas de ganglions suspects.
- Concernant le traitement adjuvant :
- Pour les stades IA, IB voire IC : surveillance
- Pour les stades IC- II-IV : chimiothérapie de type carboplatine paclitaxel (voire 5FU/leucovorin/oxaliplatine ou capecitabine/oxaliplatine)
- Concernant le suivi et les récurrences se référer aux tumeurs épithéliales

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Adenocarcinome\\_mucineux.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Adenocarcinome_mucineux.aspx)

## → Carcinomes séreux de bas grade de l'ovaire

- Pour les stades IA, IB, IC1 apparents et en cas de désir de préservation de la fertilité la chirurgie consistera en : une annexectomie unilatérale ou bilatérale en cas d'atteinte bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et aortique.
- En l'absence de désir de préservation de la fertilité pour les stades I-II apparents on réalisera en plus une hystérectomie totale complétant l'annexectomie bilatérale.
- Pour les stades III-IV la chirurgie ou intervalaire après coelioscopie d'opérabilité consistera en : une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie, curage ganglionnaire pelvien et aortique en cas de ganglions suspects.
- Intérêt d'une chirurgie complète CC0 pour cette maladie peu chimiosensible et si besoin recourir à un centre expert.
- Concernant le traitement adjuvant :
  - Pour les stades IA, IB voire IC1 : surveillance
  - Pour les stades IC2- IC3 : 6 cycles de carboplatine taxol +/- hormonothérapie (letrozole), ou surveillance, ou hormonothérapie (letrozole) (option).
  - Pour les stades II-IV : 6 cycles de carboplatine paclitaxel +/- hormonothérapie (letrozole), ou hormonothérapie (letrozole)
- Concernant le suivi et les récurrences se référer aux tumeurs épithéliales

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs\\_sereuses\\_bas\\_grade.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_sereuses_bas_grade.aspx)

## → Tumeur des cordons sexuels

- Pour les stades I apparents et en cas de désir de préservation de la fertilité la chirurgie consistera en : une annexectomie unilatérale ou bilatérale en cas d'atteinte bilatérale, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie.
- En l'absence de désir de préservation de la fertilité on réalisera en plus une hystérectomie totale complétant l'annexectomie bilatérale.
- Pour les patientes avec stade I à haut risque (rupture tumorale, stade IC, tumeur peu différenciée, tumeur de plus de 10-15 cm) : surveillance ou chimiothérapie à base de platine.
- Pour les patientes avec stade I à bas risque : surveillance.
- Pour les stades II-IV : chimiothérapie à base de platine (BEP ou carboplatine paclitaxel) ou radiothérapie pour tumeur limitée.
- Consultation d'oncogénétique si mutation somatique DICER1 ou ATCD familiaux et Peutz-Jeghers (pour les formes à tubules annelés). A noter la mutation FOXL2 qui signe la tumeur de la granulosa.
- Dans le cadre des tumeurs de la granulosa, une surveillance prolongée est nécessaire car des récurrences tardives à 30 ans peuvent apparaître.
- Nota bene : pour les tumeurs de la granulosa récidivantes les différentes possibilités thérapeutiques : docetaxel, paclitaxel, paclitaxel/ifosfamide, paclitaxel/carboplatine, VAC, inhibiteurs de l'aromatase, leuproreline et tamoxifène. Options : leuproreline et bevacizumab, chirurgie, radiothérapie.

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs\\_des\\_cordons\\_sexuels.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_des_cordons_sexuels.aspx)

## → Tumeur germinale

- Le bilan en plus du scanner thoraco-abdomino-pelvien comportera les marqueurs AFP, HCG, LDH, CA125 +/- scanner cérébral si maladie métastatique.
- La chirurgie consistera en une annexectomie homolatérale avec stadification péritonéale (annexectomie bilatérale si femme ménopausée). Si possible exérèse complète de toutes les lésions suspectes MAIS sans exérèse invasive étendue car chez la jeune fille, le diagnostic histologique définitif de tumeur germinale implique une tumeur très chimiosensible de bon pronostic.
- En cas de chirurgie complète
  - Dysgerminome stade I
    - Tératome immature grade 1 : Surveillance
  - Dysgerminome Stade II-IV
  - Tératome immature stade I G23, ou stade II-IV
  - Tumeur embryonnaire
  - Tumeur du sinus endodermique (yolk sac tumor)
  - Choriocarcinome : Chimiothérapie : BEP 4 cycles
- En cas de chirurgie incomplète : à référer dans un centre de référence

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs\\_germinales.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_germinales.aspx)

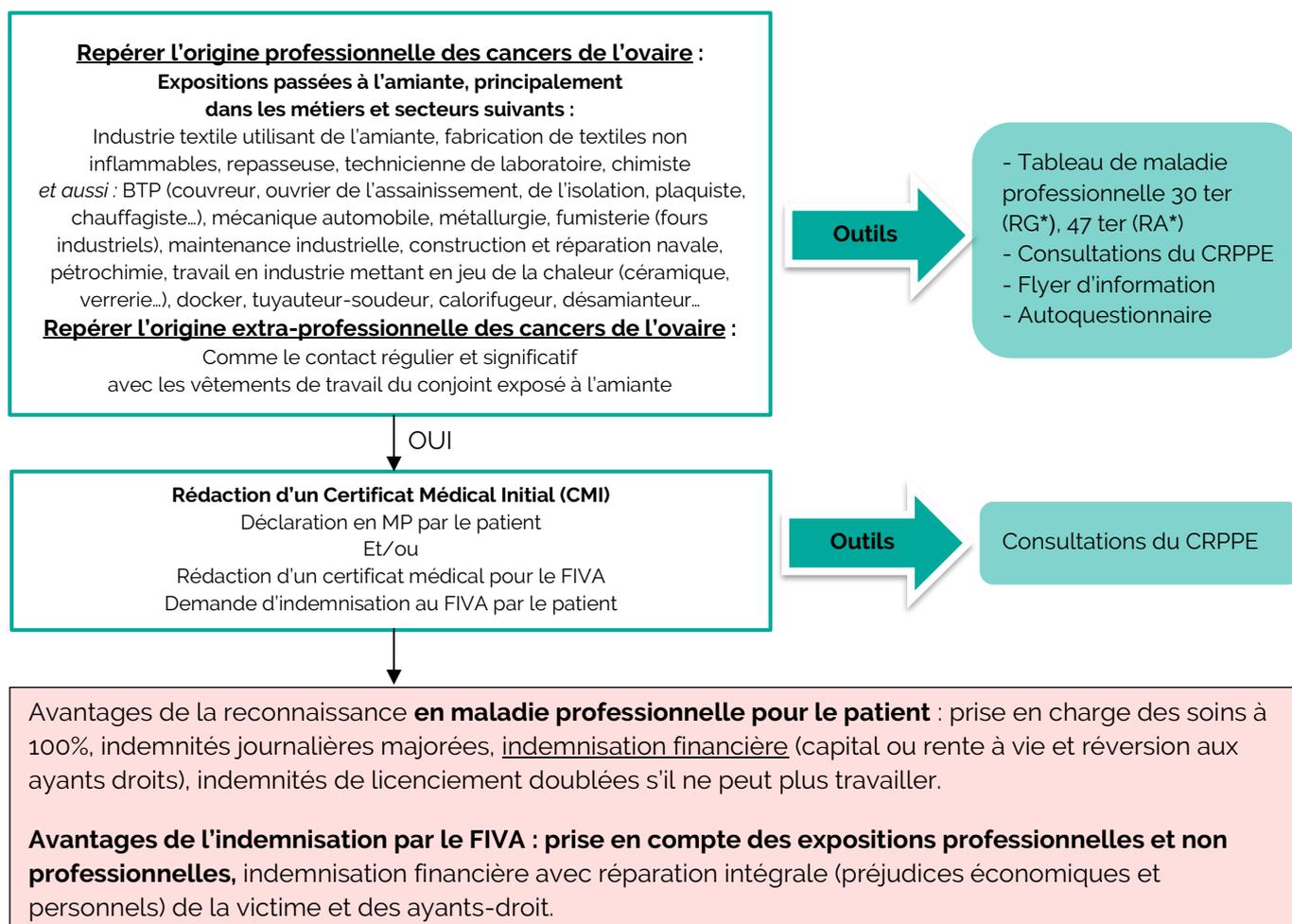
## → Tumeur borderline ou frontière épithéliale

- Pour les stades I apparents et en cas de désir de préservation de la fertilité la chirurgie consistera en : une annexectomie unilatérale ou bilatérale si kystectomie controlatérale impossible, appendicectomie, prélèvements péritonéaux étendus, cytologie péritonéale, omentectomie.
- Pour les stades plus avancés, il est nécessaire de prélever tous les implants péritonéaux suspects (en limitant les résections digestives étendues) afin de rechercher d'éventuels implants invasifs qui modifieraient la prise en charge postopératoire.
- En l'absence d'implant invasif et résection CCo : surveillance.
- En présence d'implant invasif (après relecture le confirmant) : traitement adjuvant selon la tumeur épithéliale infiltrante de l'ovaire.
- En cas de résection non complète, discuter une prise en charge chirurgicale dans un centre de référence.

Lien TMRG : [https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs\\_borderline.aspx](https://www.ovaire-rare.org/Referentiels/Tumeurs_borderline.aspx)

### III – Repérage et demande d'indemnisation d'un cancer professionnel (ou extra professionnel)

Certaines expositions professionnelles (et domestiques significatives) même anciennes peuvent jouer un rôle dans la survenue du cancer de l'ovaire. Ainsi, les patientes ayant été exposées à **l'amiante** peuvent bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle (MP) et/ou d'une indemnisation par le fond d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA).



**Le Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales (CRPPE) met à disposition**

- Des **consultations** (par téléconsultation, ou consultation présentielle) pour **repérer les expositions** (réalisation d'un cursus professionnel) et **accompagner** le patient dans les démarches (rédaction des certificats médicaux initial et final, conseils)
- Des **consultations** d'aide au **maintien en emploi** pour les actifs
- Des **flyers** d'information et **autoquestionnaires** de repérage à distribuer aux patients

Contacts :

- **CRPPE - CHU Lille**

Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales,

CHU de Lille, 1 avenue oscar Lambret, 59037 Lille Cedex

Secrétariat : [secretariatpathopro@chu-lille.fr](mailto:secretariatpathopro@chu-lille.fr)

Tel : 03 20 44 57 94

- **CRPPE - CHU d'Amiens**

Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales,

CHU Amiens-Picardie, 1 rond-point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens

Secrétariat : [CPPE@chu-amiens.fr](mailto:CPPE@chu-amiens.fr)

Tel : 03 22 08 77 60

## Références bibliographiques générales

ESMO Endometrial cancer Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Oaknin A. et al. *Annals of Oncology* 2022 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma Concin N, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2021 ;31 :12-39. Doi :10.1136/ijgc-2020-002230

The memory Study: Multicenter study of Minimally invasive surgery versus Open Radical hysterectomy in the management of early-stage cervical cancer: Survival outcomes M Leitao Jr M. *Gynecologic Oncology* 166 (2022) 417–424 <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.07.002>

Survival after Minimally Invasive RadicalHysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer Melamed A. et al. *N Engl J Med* 2018 Doi : 10.1056/NEJMoa1804923

Succor STUDY : An international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer Chiva L. et al. *Int J Gynecol Cancer* ijgc-2020-001506.R3

Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer Ramirez P. et al. *N Engl J Med* 2018 DOI : 10.1056/NEJMoa1806395

Corrigendum to « Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri » *Int J Gynecol Obstet* 145(2019) 129-135 <https://doi.org/10.1002/ijgo.12969>

Cervical Cancer NCCN Guidelines Version 1.2022

Vulvar Cancer NCCN Guidelines Version 2.2022

ESGO Quality indicators for advanced ovarian cancer surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 update Fotopoulou C, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:1–5. doi:10.1136/ijgc-2020-001248

ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease Colombo N, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:728–760. doi:10.1136/ijgc-2019-000308

Ovarian cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1.2022

The EMBRACE II study : The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies Potter R et al. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018 Jan 11;9:48-60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29594251/>

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&size=100&term=%22Clin+Transl+Radiat+Oncol%22%5Bjour%5D&sort\\_order=desc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&size=100&term=%22Clin+Transl+Radiat+Oncol%22%5Bjour%5D&sort_order=desc)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?sort=date&size=100&term=%22Clin+Transl+Radiat+Oncol%22%5BTitle+Abbreviation%5D>

Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) *Lancet* . 2017 Oct 7;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27.

Keynote 826 November 11, 2021 *N Engl J Med* 2021; 385:1856-1867 DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

British Gynaecological Cancer Society (BGCS) vulval cancer guidelines : Recommendations for practice. J. Morrison et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 252 (2020) 502-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.054>

Vulvar intraepithelial neoplasia : Classification, epidemiology, diagnosis and management. M Lebreton et al. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 49 (2020) 101801 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101801>

Role of radiotherapy in the treatment of primary vaginal cancer : Recommendations of the French society for radiation oncology. C. Chargari et al. *Cancer Radiotherapie* 26 (2022) 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.11.014>

ESGO/ISSVD/ECSVD/EFC Consensus Statements on Pre-invasive Vulvar Lesions. M. Preti et al. *Journal of Lower Genital Tract Disease* Volume 26, Number 3 July 2022. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000683

ARCAGY GINECO Recommandations pour la Pratique clinique Saint Paul de Vence 2021

ARCAGY GINECO Recommandations pour la Pratique clinique Saint Paul de Vence 2023