



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+٠٢٤٧٠١٠١٠١ +٠١٤٢٢٢٢٢٢ ٨ +٠٥٠٥٥٠٥٠٠  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

# REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE FES SUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS GYNECOLOGIQUES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

**Docteur ZOUTEN Othmane**

Né le 01 Février 1989 à Rabat

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

**OPTION : ONCOLOGIE MÉDICALE**

Sous la direction de :

**Professeur MELLAS NAWFEL**

Session: juillet 2020

# PLAN

<b>PLAN :</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
Méthodologie de réalisation et disposition générale :	5
Cancer de col utérin :	7
1. Épidémiologie :	7
2. Diagnostic positif	7
3. Bilan à réaliser	7
4. Anatomopathologie :	8
5. Stadification :	9
6. Traitement	12
7. Surveillance	21
Les tumeurs épithéliales d’ovaire :	22
1. Épidémiologie :	22
2. Diagnostic positif	22
3. Bilan à réaliser	22
4. Anatomopathologie :	24
5. Stadification :	28
6. Traitement	29
7. Surveillance	42
Cancer de l’endomètre :	43
1. Épidémiologie :	43
2. Diagnostic positif	43
3. Bilan à réaliser	43
4. Anatomopathologie :	44
5. Stadification :	47
6. Traitement :	49

1. Surveillance .....	59
Cancer de la vulve : .....	60
1. Épidémiologie : .....	60
2. Diagnostic positif .....	60
3. Bilan à réaliser .....	61
4. Anatomopathologie : .....	60
5. Stadification : .....	65
6. Moyens thérapeutiques.....	67
7. Surveillance .....	75
Les tumeurs rares d’ovaire : .....	86
• Tumeurs germinales d’ovaire.....	87
Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles : .....	101
1. Épidémiologie : .....	101
2. Diagnostic positif .....	101
3. Bilan à réaliser .....	102
4. Anatomopathologie : .....	103
5. Stadification : .....	106
6. Traitement .....	108
7. Surveillance .....	111
<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>112</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	<b>113</b>

# TUMEUR GYNÉCOLOGIQUE

## Tumeur gynécologique :

### Introduction :

Les cancers gynécologiques regroupent toutes les atteintes cancéreuses de l'appareil génital féminin.

Dans le monde, environ 2 millions de cancers gynécologiques apparaissent chaque année, ce qui représente presque 50 % des cancers féminins. Il s'agit dans 500 000 cas des cancers du col de l'utérus, dans 200 000 cas des cancers du corps de l'utérus et pour les 200 000 derniers d'autres cancers gynécologiques (ovaires, vulve, vagin).

Au Maroc, chez la femme le cancer du col de l'utérus occupe le 2ème rang après le cancer de sein avec une incidence standardisée de 13,46 pour 100 000 femmes/an suivie du cancer d'ovaire en 4ème rang. On estime que les cancers gynécologiques représentent aujourd'hui un problème sanitaire majeur nécessitant une prise en charge standardisée et bien codifiée.

### Méthodologie de réalisation et disposition générale :

Notre référentiel a été élaboré en se basant sur les données validées par la littérature médicale en accord avec les principales recommandations internationales.

Ce référentiel exclut les recommandations sur la prévention et le dépistage des cancers gynécologiques, mais inclut bien le traitement des lésions pré-néoplasiques.

Ce référentiel inclut les pathologies suivantes :

- Le cancer du col utérin.
- Les tumeurs épithéliales d'ovaire.
- Le cancer d'endomètre.

- Le cancer de vagin.
- Le cancer de vulve.
- Les tumeurs non épithéliales d'ovaire.
- Les sarcomes utérins

Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant des cancers gynécologiques :

- il faut avoir passé quelques années de formation en oncologie gynécologique afin d'obtenir des qualifications suffisantes
- le médecin doit assister régulièrement à des conférences et réunions locales et internationales dans le domaine de l'oncologie gynécologique
- le médecin doit traiter régulièrement la quantité significative de patients atteints de la même pathologie pour maintenir sa qualification.

## Cancer de col utérin

(Type de description : Carcinome épidermoïde, adénocarcinome du col utérin.)

### 1.Épidémiologie :

Chez la femme, le cancer du col utérin est le 2ème cancer en termes d'incidence au Maroc après le cancer du sein. Il représente 11,2 % des cas de cancer enregistrés chez le sexe féminin durant la période 2008–2012. Le pic d'incidence se situe entre 50 et 54 ans. L'infection génitale persistante à HPV est le principal facteur de risque de ce cancer. Certains facteurs comme la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des partenaires sexuels, le tabagisme, la co-infection par le virus du VIH ou une autre infection sexuellement transmissible, les traitements immunosuppresseurs vont favoriser la persistance de l'infection.

### 2.Diagnostic positif

Le cancer du col de l'utérus peut être découvert suite à un dépistage ou évoqué devant des symptômes non spécifiques à savoir : des métrorragies spontanées ou provoquées lors des rapports sexuels, des dyspareunies, des leucorrhées ou des douleurs pelviennes.

### 3.Bilan à réaliser :

Il comporte

***Un examen gynécologique et des biopsies.***

- ✓ si la tumeur est volumineuse une cystoscopie +/- une rectoscopie +/- biopsie d'endomètre. Les différents éléments aboutissent à la stadification.

### ***Bilan d'extension :***

IRM pelvienne permet la réalisation d'un bilan locale

IRM lomboaortique pour un bilan d'extension régionale (scanner abdominal peut être réalisé si non disponibilité de l'examen)

À partir de IB2 et en option dans les tumeurs IB1 si la tumeur mesure plus de 2 cm : réaliser un scanner thoraco-abdominopelvien (discuter la possibilité de réaliser un Tep scanner si possible = examen recommandé)

### ***Options :***

Discuter :

Le curage lombo-aortique si le statut ganglionnaire des stades >ou =IB2 (N0 lombo aortique au tep TDM OU au scanner abdominale)

Le recours au dosage squamous cell carcinoma (SCC) qui est une glycoprotéine sous fraction de l'antigène tumoral TA-1 des cellules d'un carcinome épidermoïde du col utérin. Sa concentration sérique est corrélée au stade initial de la maladie. Des concentrations très élevées sont corrélée à une valeur péjorative

## **4. Anatomopathologie :**

La prise en charge du cancer du col utérin repose sur un examen histologique

- En cas de lésions infra cliniques
  - De la conisation :
    - Affirmation du diagnostic de cancer infiltrant
    - Profondeur maximale de l'infiltration tumorale

- Degré de l'extension latérale des lésions infiltrantes (mm) en précisant le diamètre maximal
  - Présence ou absence d'emboles vasculaires
  - Qualité de limite chirurgicale
  - Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel d'une origine endométriale ou de l'endocol
- En cas de lésion macroscopique
    - De la biopsie

Déterminer des éléments histologiques nécessaires à la prise de décision thérapeutique :

- Affirmation du diagnostic de cancer infiltrant
  - Précision de son type histologique
  - Refaire des biopsies si nécessaire
  - Le génotypage peut être utile en particulier en cas de rechute ultérieure.
- De la pièce opératoire :

Déterminer la réponse histologique au traitement néoadjuvant nécessaire à la prise de décision thérapeutique :

- Taille de résidu
- Infiltration en profondeur
- Berges

## 5. Stadification :

La classification est basée sur examen clinique l'atteinte ganglionnaire à préciser à part :

**Stade I :****Cancer strictement limité au col**

<b>Stade IA</b>	Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5mm largeur maximum de 7 mm
<b>IA1</b>	L'invasion mesurée dans le stroma ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur.
<b>IA2</b>	L'invasion mesurée dans le stroma est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur et ne dépasse pas 7 mm en largeur.
<b>Stade IB:</b>	Cancer clinique limité au col visible en microscope ou cancer microscopique de dimension supérieur au stade IA
<b>IB1</b>	Lésions cliniques de taille ne dépassant pas 4 cm
<b>IB2</b>	Lésions cliniques de taille supérieure à 4 cm.

**Stade II****Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin**

<b>Stade IIA</b>	Jusqu'à 2/3 supérieur du vagin
------------------	--------------------------------

<b>IIA1</b>	T < OU = 4cm
-------------	--------------

<b>IIA2</b>	T > 4 CM
-------------	----------

<b>Stade IIB:</b>	Paramètre (proximaux)
-------------------	-----------------------



## 6. Traitement

### a. Chirurgie :

Elle repose sur :

- **Chirurgie conservatrice** :[1]
  - **La conisation** : peut-être un geste diagnostique ou thérapeutique selon le stade de la lésion
  - **L'amputation intravaginale du col** : totale ou uniquement vaginale.
  - **La trachélectomie élargie** : exérèse élargie du col, du paramètre, du tiers supérieur du vagin, de la partie supérieure du paracolpos et une lymphadénectomie pelvienne avec préservation de l'utérus dans certains cas rares de cancer invasif non étendu chez une jeune femme désireuse de grossesse.
- **Hystérectomies** :
  - **Standard** : colpohystérectomie élargie et lymphadénectomie pelvienne
  - **Hystérectomie par voie abdominale**: selon la classification de Piver (Tableau 1) ou la classification de Querleu (tableau 2)

**Tableau 1 :** la classification de Piver

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

**Tableau 2 :** la classification de Querleu

Type	selon	Description
Querleu		
Type A		<b>Résection minimale du paracervix</b>
Type B		<b>Section du paracervix au niveau de l'uretère</b>
Type C		<b>Section du paracervix à la jonction avec l'axe vasculaire iliaque interne</b>
Type D		<b>Resection latérale étendue</b>

- **Chirurgie de clôture :**

Non systématique

Précédé par une IRM et TEP scanner à faire 8 semaines après curiethérapie

Si rémission complète : surveillance.

Si résidu : discuter une surveillance rapprochée ou une chirurgie en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- **Lymphadénectomie :**

Le curage pelvien doit contenir: [2]

- **Au niveau pelvien :** doit prélever 8 plus ou moins 2 ganglions de chaque côté.

- **Au niveau lombo-aortique :** elle est plus difficile et consiste à prélever en moyenne 11 plus ou moins 4 nœuds.

**Options :** dans les stade IA IB N0 le ganglion sentinelle peut être une option ( en cas de possibilité technique)

- b. **Radiothérapie :**

- **Radiothérapie conformationnelle : [3]**

- **Pelvis :**

Dose totale 45 Gy sur la tumeur

45 à 50 Gy sur N0 : 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

**Complément sur les Np :** 6 à 16 Gy, 1,8 à 2 Gy par séance 5 séances par semaine.

**Complément sur les paramètres :** 6 à 10 Gy, 1,8 Gy à 2 Gy par séance 5 séances par semaine.

- **Lombo aortique :**

**Dose totale :** 45 à 50 Gy ; 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

**Complément sur Np :** 6 à 12 Gy, 1,8 à 2 Gy par semaine, 5 séances par semaine

- **Curiethérapie :[10]**

**Le volume cible** inclus l'exocol et l'endocol, les culs de sac vaginaux, les paramètres proximaux, et le tiers supérieur du vagin. Elle doit être réalisé en bloc opératoire.

**Le délai** entre la radiothérapie externe et la curiethérapie ne doit pas dépasser 1 à 2 semaines avec étalement inférieur à 55 jours.

**La dose** délivrée est en fonction de la dose de la radiothérapie externe reçue auparavant : soit 60 Gy si la curiethérapie est réalisée directement en préopératoire soit 15 Gy environ si elle est faite en complément de la radiothérapie externe.

**c. Chimiothérapie :**

• **La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie :[4–9]**

Pour une supériorité thérapeutique par rapport à la radiothérapie seule

**Indication** : stade de IB2 au stade IVA, N+ quel que soit le stade

**Recommandation** : Cisplatine à 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (généralement 5 à 6 cures) tout au long de la radiothérapie

Si contre-indication à la cisplatine : carboplatine AUC 2

**Surveillance de la toxicité hématologique**, rénale et digestive per et post thérapeutique.

• **Tumeur métastatique ou en rechute :[11–19]**

Évaluer la fonction rénale et de l'état général du patient, la toxicité des traitements initiaux.

À savoir que la rechute dans les territoires déjà irradié a une mauvaise chimio sensibilité.

**Recommandation** : standard cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>)+ bevacizumab 15mg/m<sup>2</sup> j1=j21

Sous réserve d'absence de contre-indications et de risque de fistule.

Si fonction rénale le cisplatine peut être remplacé par carboplatine AUC5

La durée jusqu'à progression ou intolérance et la poursuite de bévacizumab doit être discuté en réunion collégiale.

En deuxième ligne et au-delà : absence de standard

On conseille la recherche du statut de PDL1 (>ou= à 1) ou la présence statut MSI-H/ dMMR de la tumeur afin de mettre en place le pembrolizumab (DT =200mg j1=j21)

On conseille la recherche de fusion du gène NTRK positif pour utilisation de Larotrectinib (100mg\*2/J) ou entrectinib (400mg/jour) si disponible

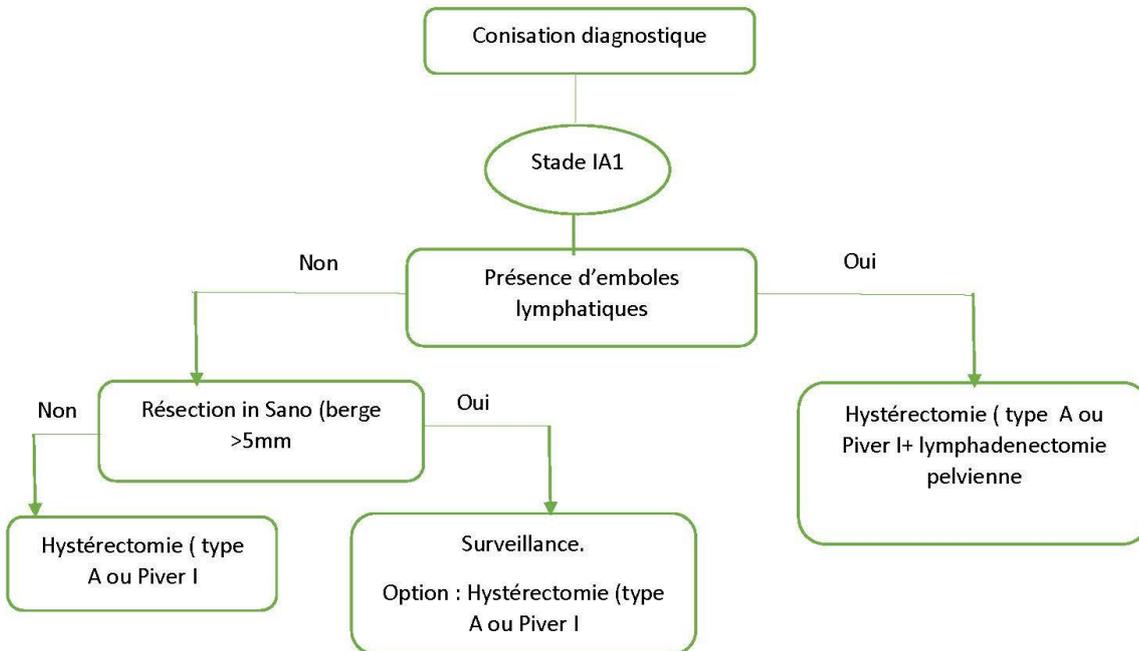
On privilège :

- la gemécitabine (1250mg/m<sup>2</sup> j1j8 j1=j21)
- La vinorelbine (IV 25–30mg/m<sup>2</sup> j1j8 j1=j21)
- Le docétaxel ( 75mg/m<sup>2</sup>/3sem)
- Le 5 fu ou le capécitabine (1250mg/m<sup>2</sup>/12h de j1àj14 j1=j21)
- L'ifosfamide (3g/m<sup>2</sup> j1j2j3 j1=j21)
- Le topotécan (1.5mg/m<sup>2</sup> j1j2j3j4j5 j1=j21)

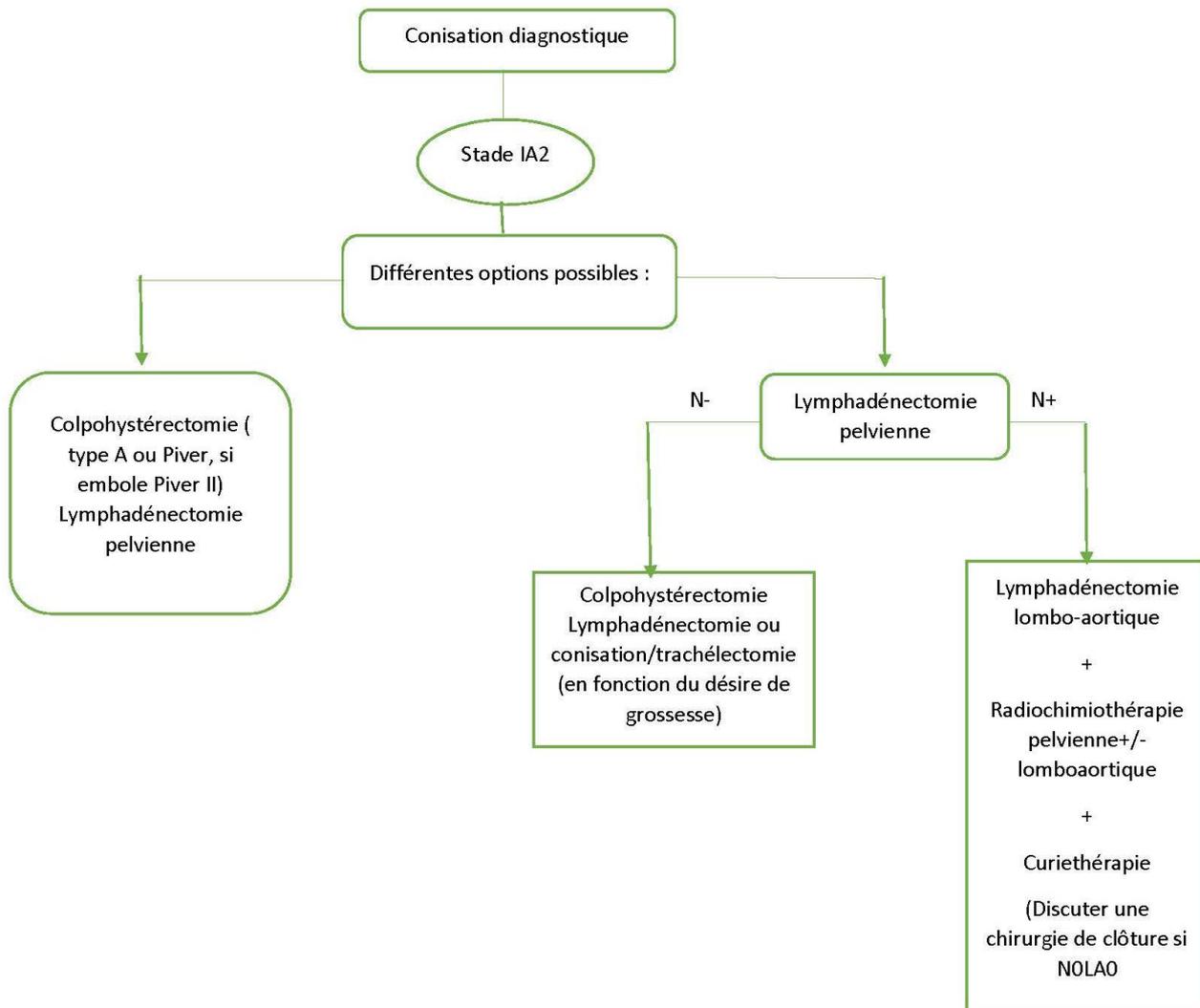
Les critères de choix de la molécule dépendent de profil de toxicité de la molécule, des traitements antérieurs et leurs toxicités résiduelles.

a. **Indication :**

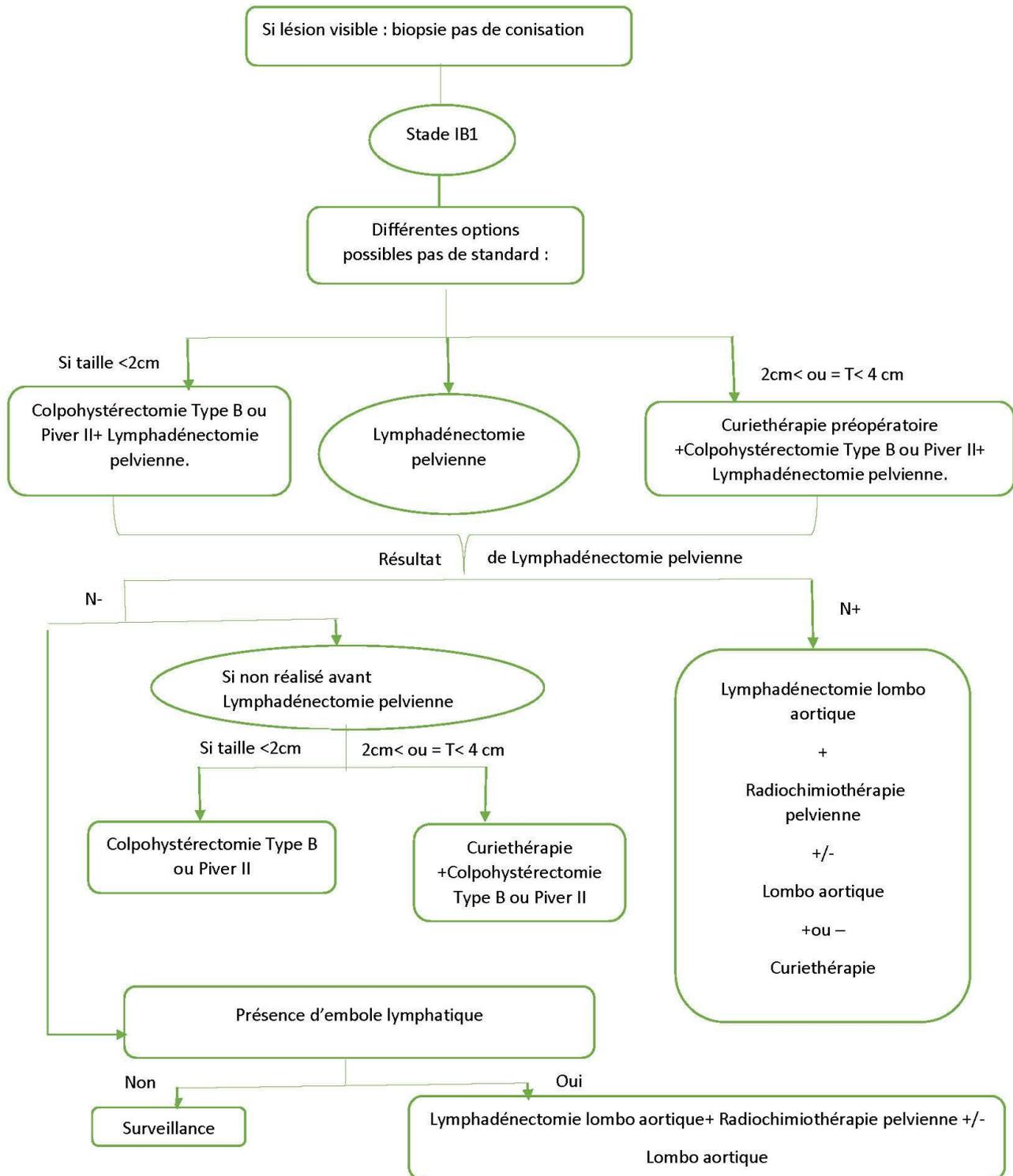
- **Stade IA1**



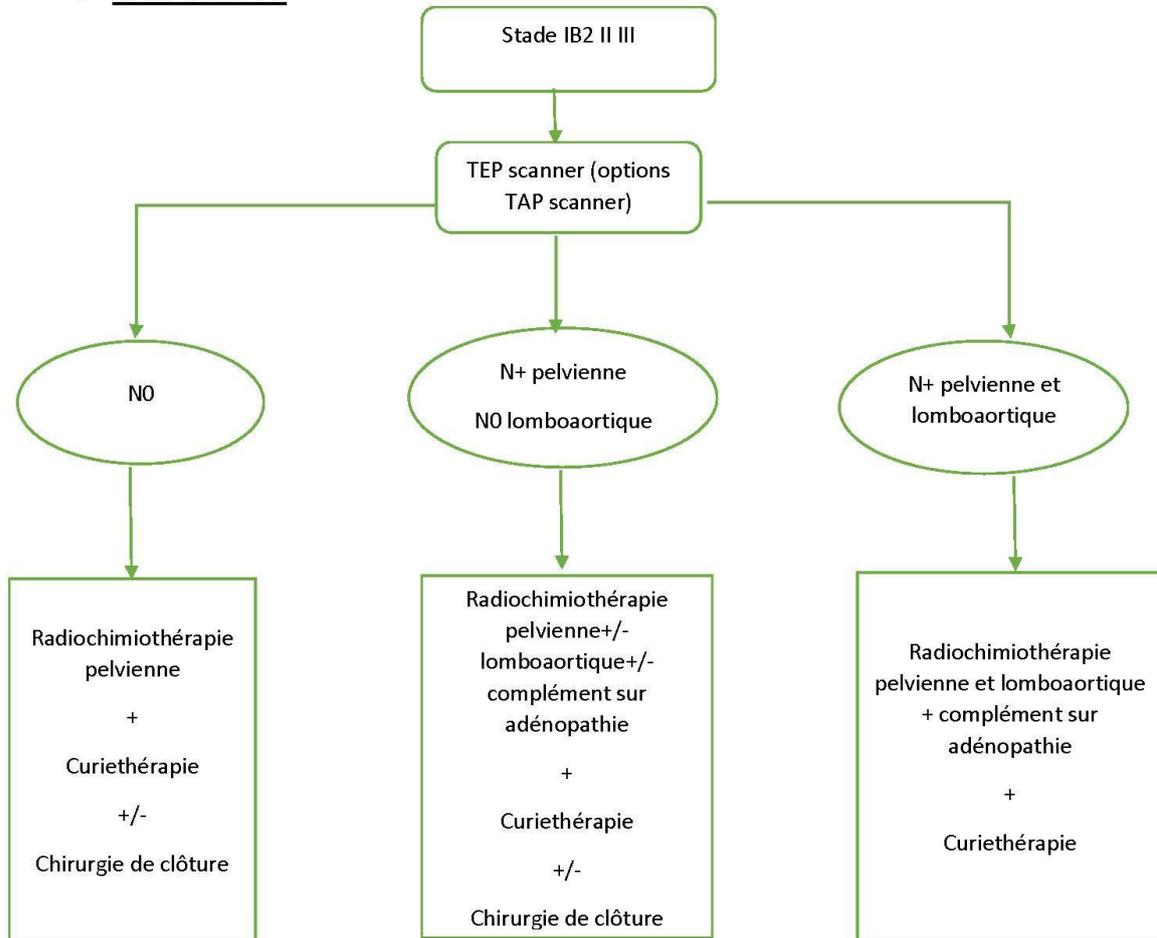
• **Stade IA2**



**Stade IB1**



• Stade IB2 II III



## 7. Surveillance :

- **Interrogatoire et un examen gynécologique avec toucher rectal :**

Tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans

Tous les 6 mois les 3 années suivante puis 1 fois par an

- **Examen paraclinique**

TAP annuel comme option

Utérus en place : IRM à 6 mois puis annuel pendant 2 ans + frottis annuel (en l'absence de radiothérapie et curiethérapie)

Le risque de séquelles urinaires et urétérale doit être intégrer dans la surveillance : l'échographie rénale tous les 6 mois peut être proposée

Dosage SCC si élevé initialement

Examen paraclinique orienté selon l'interrogatoire.

Frottis cervical après une radiothérapie ou une curiethérapie antérieure (difficulté de distinguer entre les cellules tumorales et dystrophiques) : en cas de doute de lésions suspect discuter une biopsie.

## Les tumeurs épithéliales d'ovaire :

### 1.Épidémiologie

Le cancer d'ovaire présente 4% de tous les cancers, 5<sup>ème</sup> cancer chez la femme, 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez la femme dans le monde et 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer gynécologique dans le monde. Les tumeurs épithéliales de l'ovaire constituent 90% des cancers de l'ovaire. La symptomatologie trompeuse et diagnostic tardif dans 70% des avec un pronostic défavorable (SG à 5 ans : stade I=75% et III-IV= 25%).il est le 5<sup>ème</sup> cancer en terme d'incidence au Maroc. L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans. Il existe une prédisposition génétique dans 10 % des cas, souvent liée à une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2.

### 2.Le diagnostic positif

Le cancer de l'ovaire doit être suspecté devant une masse annexielle. Les symptômes abdominopelviens sont très variés et sont peu spécifiques. L'échographie abdominopelvienne sus-pubienne et endovaginale est l'examen de première intention.

### 3.Bilan à réaliser :

- **L'échographie abdominopelvienne sus-pubienne et endovaginale**
  - ✓ L'examen de première intention
- **IRM pelvienne**
  - ✓ Le plus performant pour l'étude du pelvis. Mais
  - ✓ En pratique, elle n'est utilisée que dans des cas exceptionnels pour mieux caractériser la tumeur ovarienne.

- **Scanner thoraco–abdominopelvien :**
  - ✓ A la recherche d'un épanchement pleural (qui sera ponctionné pour trancher entre un épanchement réactionnel et une pleurésie carcinomateuse) ou métastase parenchymateuses pulmonaires.
  - ✓ Utile pour caractériser masse de densité tissulaire ou mixte, taille
  - ✓ Permet de caractériser certaines lésions annexielles comme les kystes dermoïdes et les calcifications intra–kystiques
  - ✓ Surtout indiqué pour le bilan d'extension optimal et pour explorer les chaînes ganglionnaires rétropéritonéales pelviennes et lombo–aortiques.
- **PET–FDG:**
  - ✓ N'est pas indiqué pour stadification initiale et l'évaluation de la résécabilité.
  - ✓ Option pour caractériser les lésions à distance et pour détecter une récurrence suspectée par une augmentation du CA125 surtout quand l'IRM et TDM normales (NCCN)
- **Marqueurs tumoraux**
  - ✓ Intérêt surtout si lésions non évaluables
    - ❖ CA–125 : non spécifique, mais très sensible, reflet de l'atteinte séreuse (péritonéale), peut être augmenté en post op immédiat, valeur Pc si sup à 500 : résécabilité incertaine
    - ❖ CA 19–9 : non spécifique et non sensible. Il serait élevé dans les formes mucineuses.
  - ✓ Pas d'intérêt diagnostique en raison de leur manque de spécificité, ni un intérêt de dépistage du fait de la faible prévalence de la maladie

et de la faible sensibilité en cas de petit volume tumoral et de tumeur peu différenciée.

- ✓ Intérêt pour surveillance post chimio et évaluation thérapeutique
- ✓ Il est toujours utile de rappeler que la suspicion d'une tumeur de l'ovaire chez une femme jeune doit pousser à demander les marqueurs des tumeurs germinales (AFP, bHCG et LDH).

- **Coelioscopie :**

- ✓ La plupart des masses pelviennes imposent une exploration chirurgicale sauf dans les cas suivants : masse uniloculaire, anéchogène, inférieure ou égale à 5 cm avec un CA 125 normal. Elle présente un double intérêt diagnostique et thérapeutique.

- **Coloscopie :**

- ✓ Si mucineux bilatérale

- **FOGD**

- ✓ Si mucineux et coloscopie normale

- **Mammographie :**

- ✓ Conseil génétique si mutation détectée

- **SO et TDM cérébrale**

- ✓ Si signes d'appel

#### **4. Anatomopathologie :**

- **Les types histologiques :**

- ✓ ***Les tumeurs séreuses malignes***

- Les plus fréquentes (40%)
- Dans 50% des cas sont bilatérales avec composante exophytique ;

- Souvent diagnostiquée à un stade avancé
- Survie à 5 ans de 35% tout stade confondu
- ✓ ***Les tumeurs mucineuses malignes 15–20%***
  - Souvent diagnostiquée à un stade précoce
  - Survie à 5 ans de 50–60% tout stade confondu
  - Elles posent un problème de diagnostic différentiel avec les métastases.
- ✓ ***Les tumeurs endométrioïdes 20–25%***
  - 30–50% des cas sont bilatérales
  - 50 % stade I et II
  - Peuvent être associées à ADK endomètre
  - Survie à 5 ans de 50–60% tout stade confondu
- ✓ ***Les tumeurs à cellules claires 6%***
  - 60 % stade I et II
  - Survie à 5 ans de 40–50% tout stade confondu
  - De plus mauvais pronostic que les autres types à stade égal avec chimiorésistance.
- ✓ ***Les tumeurs malignes à cellules transitionnelles***
  - comprennent 2 types : les tumeurs de Brenner malignes : carcinome infiltrant associé à un contingent de tumeur de Brenner bénigne ou borderline et les carcinomes à cellules transitionnelles : carcinome infiltrant sans contingent de tumeur de Brenner bénigne ou borderline
- ✓ ***Les tumeurs de type intestinal***
  - Toujours diagnostiquée à un stade I
  - 6% bilat

- Survie à 5 ans de 90–95%
- ✓ ***Carcinomes indifférenciés***
  - 5 à 15% des cas
  - 5 ans: 25%
- **Un compte rendu d'anatomopathologie doit toujours comporter les éléments suivants :**
  - **Macroscopie :**
    - ✓ Cytologique : liquide péritonéale, ponction pleurale ....
    - ✓ Histologique : péritonéaux, ganglionnaire, appendices....
    - ✓ Pièces opératoires
    - ✓ Poids
    - ✓ Taille
    - ✓ Végétations
    - ✓ Rupture capsulaire
  - **Microscopique :**
    - ✓ Description des principaux adressés au laboratoire.
    - ✓ Description des principaux éléments morphologiques permettant de classer la tumeur selon le type histologique en précisant le grade histologique
    - ✓ Degré de description des récepteurs hormonaux.
  - **Oncogénétique :**
    - **5 à 10 % des cancers sont héréditaires :**
      - ✓ Mutation de BRCA1 et BRCA2 (Cancer de l'ovaire « site-spécifique », Syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et/ou de l'ovaire).
      - ✓ Mutation de MSH2, MSH6 et MLH1 (Syndrome de Lynch II HNPCC).

- ✓ Cible thérapeutique.
- **La consultation oncogénétique doit être proposé :**
  - ✓ Tous cas d'adénocarcinome d'ovaire de haut grade de type séreux endométrioïde, indifférencié carcinosarcome ou à cellule clair quel que soit l'âge et l'histoire familiale.
  - ✓ Devant un adénocarcinome séreux de bas grade ou mucineux, s'il existe un contexte évocateur de prédisposition héréditaire
  - ✓ Patiente atteinte à la fois d'un adénocarcinome mammaire et ovarien
  - ✓ Patiente d'une apparentée du 1<sup>ère</sup> ou du 2<sup>ème</sup> degré, si l'intermédiaire est un homme, est atteinte d'un cancer de sein et d'ovaire
- **Quand proposer la consultation oncogénétique :**
  - ✓ Dès le diagnostic.
  - ✓ En cas de rechute platine sensible.
- **Types de mutation :**

Mutation constitutionnelle (germinale) :	Mutation somatique (tumorale)
Présente toutes les cellules de l'organisme, mis en évidence à partir d'ADN des leucocytes sur une simple prise sanguine	Seulement présente sur les cellules de la tumeur

La recherche de la mutation constitutionnelle BRCA doit être accompagnée d'une consultation génétique

La recherche de mutation somatique de BRCA doit être réalisée :

- ✓ Tumeurs papillaire séreuse de haut grade si la mutation constitutionnelle est négative

- ✓ Rechute sensible aux sels de platine sans mutation constitutionnelle décelable
- ✓ Rechute sensible aux sels de platine avec un statut de mutation constitutionnelle inconnue en parallèle de la recherche constitutionnelle.

## 5. Stadification

Classification 2014 FIGO et TNM (7<sup>ème</sup> éditions) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompe, et péritonéales primitives :

TNM	FIGO	Description
Tx		Tumeur primitive non évaluable
T0		Pas de lésion ovarienne
T1 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a</li> <li>• T1b</li> <li>• T1c</li> </ul>	St I <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ia</li> <li>• Ib</li> <li>• Ic</li> </ul>	Tumeur limitée aux ovaires <ul style="list-style-type: none"> <li>• un ovaire, capsule intacte, pas d'ascite</li> <li>• deux ovaires, capsules intactes, pas d'ascite</li> <li>• limitée aux ovaires, ascite positive.</li> </ul>
T2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a</li> <li>• T2b</li> <li>• T2c</li> </ul>	St II <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIa</li> <li>• IIb</li> <li>• IIc</li> </ul>	Tumeur limitée au pelvis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extension sur utérus ou trompes</li> <li>• Extension aux autres tissus pelviens,</li> <li>• Idem + Ascite positive</li> </ul>
T3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a</li> <li>• T3b</li> <li>• T3c</li> <li>• et/ou N1</li> </ul>	St III <ul style="list-style-type: none"> <li>• IIIa</li> <li>• IIIb</li> <li>• IIIc-p</li> <li>• et IIIc-g</li> </ul>	Tumeur limitée à l'abdomen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extension péritonéale microscopique</li> <li>• Masses péritonéales &lt; 2cm</li> <li>• Masses péritonéales &gt; 2 cm ou</li> <li>• Ganglions sous péritonéaux ou inguinaux.</li> </ul>
M1	St IV	Métastase à distance Cytologie positive exigée pour un épanchement pleural.

## 6. Traitement :

### a) Chirurgie [20-34]

Constitue le traitement de 1<sup>ère</sup> intention, et doit être le premier temps (si complète), car seule elle permet un diagnostic histologique, un staging exact et peut assurer une exérèse tumorale satisfaisante qui doit être la plus complète dès le départ (optimale d'emblée).

#### • Critères de résécabilité :

- ✓ Clinique : masse palpable, ascite
- ✓ Terrain : critère d'opérabilité
- ✓ Ca125 > 500 non résécabilité très probable
- ✓ Radiologie : présence de métastases
- ✓ **Coelioscopie indispensable+++** avant la chirurgie pour avoir le score de **Fagotti** permettant de prévoir la résécabilité complète ou pas.

#### le score de **Fagotti** :

- ✓ Atteinte massive du grand épiploon
- ✓ Carcinose péritonéale
- ✓ Carcinose diaphragmatique
- ✓ Rétraction mésentérique
- ✓ Infiltration de l'estomac
- ✓ Métastases hépatiques

Chaque item est coté de 0 à 2 La chirurgie d'exérèse est incomplète chez 100% des patientes dont le score est  $\geq$  à 8

- **Laparotomie exploratrice**
  - ✓ Exploration méthodique visuelle et/ou manuelle, région par région, en précisant le site des lésions, leur diamètre initial et résiduel.
  - ✓ Score de péritonéal cancer index « sugarbaker » doit figurer sur le compte rendu opératoire.
- **Chirurgie d'exérèse optimale (stades précoces) :**
  - ✓ Laparotomie médiane large
  - ✓ Examen clinique puis extemporané de l'annexe suspecte
  - ✓ Inventaire lésionnel avec classification FIGO (notés dans le compte-rendu opératoire)
  - ❖ **Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie et appendicectomie**
  - ❖ **Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique (sauf mucineux car risque d'atteinte ganglionnaire <2%)**
  - ❖ **Lavage péritonéal avec analyse cytologique du liquide**
  - ❖ **Biopsies péritonéales à l'aveugle en l'absence de carcinose visible**
  - ❖ **Exérèse des orifices de trocart si coelio première**
- **Traitement conservateur : Patiente jeune, souhait de grossesse**
  - **Annexectomie bilatérale avec don d'ovocyte**
  - **Annexectomie unilatérale + Stadification péritonéale et ganglionnaire précise**
  - ❖ **Peut être proposé si :**
    - ✓ Tumeur de stade IA.
    - ✓ Bien différenciée, séreuse, mucineuse ou endométrioïde.
    - ✓ Jeune, nullipare ou pauci pare avec pelvis normal
    - ✓ Tumeur encapsulée et libre d'adhérences.

- ✓ Absence d'envahissement de la capsule de l'ovaire
- ✓ Cytologie péritonéale négative, biopsie épiploïque négative et ovaire CL normal.
- ✓ Suivi rapproché avec annexectomie controlatéral + complément de chirurgie après grossesse

- **Chirurgie d'exérèse initiale (initialement appelée debulking) (stades avancés) :**

- ❖ Le risque de décès est multiplié par 3 en cas de  $R > 1$  cm, ou multiplié par 2 en cas de  $R < 1$  cm

Standard = chirurgie de cytoréduction première, mais doit être optimale R0: une cytoréduction laissant un résidu tumoral ne doit plus être faite (si on peut tout enlever on opère si on juge qu'on ne peut pas tout enlever: on fait une chimiothérapie néoadjuvante)

- **Laparotomie itérative = chirurgie d'intervalle (après chimiothérapie): Timing chirurgie**

Est indiquée si la Chirurgie initiale complète est impossible, après chimiothérapie néoadjuvante

- ✓ Coelio ou laparotomie exploratrice pour diagnostic
- ✓ Après 3-6 cures de chimiothérapie
- ✓ Chirurgie d'exérèse
- ✓ Chimiothérapie post-opératoire, pour un total de 6 à 8 cures.

- **Place de la lymphadenectomie :**

- ✓ Systématique dans les stades précoces quel que soit l'histologie et le grade
- ✓ Permet un staging précis de la maladie pour ne pas sous-estimer la stadification des patientes
- ✓ Recommandé dans les stades avancés si chirurgie optimale car elle permet de faire une cytoréduction optimale avec un impact probable sur la SG et diminue la charge tumorale chimio-résistante. Néanmoins son rôle systématique reste controversé

- **Place de la chirurgie dans les rechutes :**

On recommande la chirurgie dans les récurrences localisées opérables sensibles aux sels de platine (critère AGO) pour une meilleure survie pour ce groupe de patient :

**Score AGO**

- Performans status = 0
- Pas de résidu tumoral après la chirurgie initiale
- Pas d'ascite ou volume inférieur à 500cc à l'échographie ou au scanner

**b) Chimiothérapie : [35-55] :**

- **Protocole standard :**

- ✓ Paclitaxel carboplatine : standard en première ligne jusqu'à 2014 : Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> (3h) + carboplatine AUC 5 -7/3sem

- **Chimiothérapie des stades localement avancés et métastatiques :**

\_Pas de place à la trithérapie, ni chimiothérapie intensive

**Nombre de cycle :** 6 à 8 cycles. Un 9ème cycle est largement utilisé en pratique

- **Chimiothérapie néoadjuvante (+Chirurgie d'intervalle) :**

Programmée: 3 (max 6) cycles de chimio avant une chirurgie de cytoréduction, cancers épithéliaux ovariens stades IIIc– IV histologiquement prouvés (laparoscopie)

Si 6 reçues en neoadjuvant, ajouter en adjuvant 2 ou 3 autres cures.

- **Chimiothérapie adjuvante dans les stades précoces**

**Indication :** IA, IB gr 2–3 (haut grade), tous les IC et IV, tous les I–IV à cell claires

**Le nombre de cycles :** 3 cures de chimiothérapie en adjuvant

- **Traitement des rechutes :**

**a. Définition d'une rechute:**

- ✓ Clinique : apparition nouveaux symptômes
- ✓ Biologique (2 fois successives à 1 semaine d'intervalle):
  - ❖  $CA125 \geq 2 \times ULN$  si Ca 125 normal après 1<sup>ère</sup> ligne
  - ❖  $CA125 \geq 2 \times \text{nadir}$  si Ca 125  $\nearrow$  après 1<sup>ère</sup> ligne
- ✓ Radiologique :  $\nearrow$  de plus de 20 % des lésions mesurables (RECIST) ou apparition d'une nouvelle lésion

**b. Chimiothérapie:**

- ✓ Traitement dépend de plusieurs facteurs : Intervalle libre++++, symptômes, toxicité chimio préalable
- ✓ On distingue 3 groupes de patientes avec des pronostics différents :
  - ❖ *Sensibles aux platines : IL > 12 mois,*
  - ❖ *Partiellement sensible IL 6–12 mois*
  - ❖ *Résistants aux platines : IL < 6 mois*

## 1. Sensibles aux platines et partiellement sensibles (IL > 6 mois) :

Récidives à priori chimio sensibles. Il est préconisé pour ces patientes de faire la reprise d'un **traitement à base de sel de platine** selon un schéma **proche** de celui de la **première ligne**, en fonction des **toxicités** observées lors de la 1<sup>o</sup> ligne et/ou **séquellaires**.

- Polychimiothérapie à base de platines > platines seuls, 2<sup>ème</sup> drogue selon toxicité
- Tenir compte du profil de tolérance pour choisir le doublet
- Paclitaxel peut être réintroduit
- Si neurotoxicité : DLP++ ou Gemcitabine (1250mg/m<sup>2</sup>j1j8 j1=j21)
- Si hépatotoxicité : DLP(50mg/m<sup>2</sup>/21j)
- la trabectedine (1,1 mg/m<sup>2</sup>) et de la DLP (30 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines +/- : allongement de l'intervalle libre sans platine à privilégier chez les patientes a sensibilité intermédiaire.

## 2. Résistants aux platines (IL < 6 mois) :

- Drogues actives : Plusieurs molécules de chimiothérapie sont actives mais la meilleure molécule n'a pas été identifiée.
  - Doxorubicine liposomale pégylée, Gemcitabine, Le topotécan (1.5mg/m<sup>2</sup> j1j2j3j4j5 j1=j21) paclitaxel( 80mg/m<sup>2</sup> weekly).
- Résistants aux platines, choix dépend : âge, PS, comorbidités, toxicité des chimiothérapies. préalables : monothérapie sans platines : DLP préférée (bonne tolérance) et paclitaxel weekly++

### c) Place de la chimiothérapie intrapéritonéale

#### ❖ IP classique

Aucune donnée prospective randomisée publiée. Uniquement dans le cadre d'un essai clinique

#### ❖ CHIP

- Pas d'indication en dehors d'un essai (Essai prospectif randomisé en cours (CHIPOR) dans les rechutes tardives
- CHIP après une chimiothérapie néoadjuvant en option selon les critères stricts de l'étude OVHIPEC
  - ✓ Par équipes expérimentées CHIP
  - ✓ Pour séreux ou endométrioïde de haut grade, stade FIGO III
  - ✓ Après 3 cures – CDDP 100mg/m<sup>2</sup> en séquentiel (50%, 25%, 25%) sur 90 mn
  - ✓ Néphro-protection par thiosulfate (bolus per op puis perf sur 6h) avec suivi de la fonction rénale
  - ✓ En dehors d'une étude de phase I, il n'existe pas de données sur l'utilisation du bévacizumab après CHIP
- Si la chirurgie est retardée au delà de la 4ème cure : Pas d'indication de CHIP hors étude

#### ❖ PIPAC (chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols)

Aucune donnée prospective randomisée publiée. Uniquement dans le cadre d'un essai clinique

**d) Antiangiogéniques :**

❖ **Bevacizumab [56–57]**

- ❖ En rechute sensible et résistant aux sels de platine
- ❖ AMM Marocain:
- ✓ 1ère ligne
  - Pas de chirurgie d'intervalle envisagée.
  - Posologie de 7,5 mg/kg / 3 semaines. (en 2L : 15mg/kg / 3 semaines jusqu'à progression
  - Perfusion intraveineuse
- ✓ Stades FIGO IIIB, IIIC et IV
  - Associé au carboplatine et au paclitaxel, jusqu' à 6 cycles de traitement,
  - Maintenance par bevacizumab, jusqu' à progression de la maladie ou 15 mois maximum ou toxicité inacceptable.

**e) Inhibiteurs de PARP :[58–64]**

**Olaparib** : 400mg\*2/j, – 300 mg\*2/jours

- ✓ Traitement de maintenance par Olaparib pour les cancers séreux endométroïde de haut grade sensible aux sels de platine ayant reçu 2ligne avec mutation de BRCA1 /2 600 mg en tablette
- ✓ Comme traitement de maintenance chez les patientes présentant une réponse complète ou partielle chez les patientes présentant un cancer d'ovaire en rechute après un traitement à base de sels de platines avec mutation de BRCA1 /2. 600 en tablette
- ✓ En monothérapie indiqué au-delà de la 2 lignes (résistant ou sensible aux sels de platine) en présence de mutation de BRCA1 /2. 800 MG en CAPSULE de 50
- ✓ Olaparib tablettes n'est bio équivalent qu'Olaparib en capsule.

**Rucaparib** : 600 mg/jours

- ✓ En monothérapie indiqué au-delà de la 2 lignes (résistant ou sensible aux sels de platine) en présence de mutation de BRCA1/2.
- ✓ Comme traitement de maintenance chez les patientes présentant une réponse complète ou partielle chez les patientes présentant un cancer d'ovaire en rechute après un traitement à base de sels de platines avec mutation de BRCA1/2 (HRD+)

**Niraparib**: 600 mg/ jours

- ✓ Comme traitement de maintenance chez les patientes présentant une réponse complète ou partielle chez les patientes présentant un cancer d'ovaire en rechute après un traitement à base de sels de platines quel que soit le statut mutationnel
- ✓ Traitement de maintenance pour les cancers sévères endométrioïde de haut grade sensible aux sels de platine ayant reçu 2 lignes

**Iniparib**:

- ✓ Iniparib en combinaison avec gemcitabine carboplatine, chez les patientes en rechute sensible

**Véluparib** :

- ✓ En combinaison avec la chimiothérapie et comme un traitement de maintenance en 1<sup>ère</sup> ligne de cancer ovarien avancé.

**Olaparib + bevacizumab** :

- ✓ Après une première ligne incluant le bevacizumab, olaparib est recommandé en maintenance avec le bevacizumab pour les patientes avec un statut HRD positif quel que soit le statut mutationnel de BRCA.

**f) Immunothérapie:**

- ✓ FDA a validé le Pembrolizumab comme un traitement de première ligne en présence de MSI dMMR

**g) Radiothérapie :**

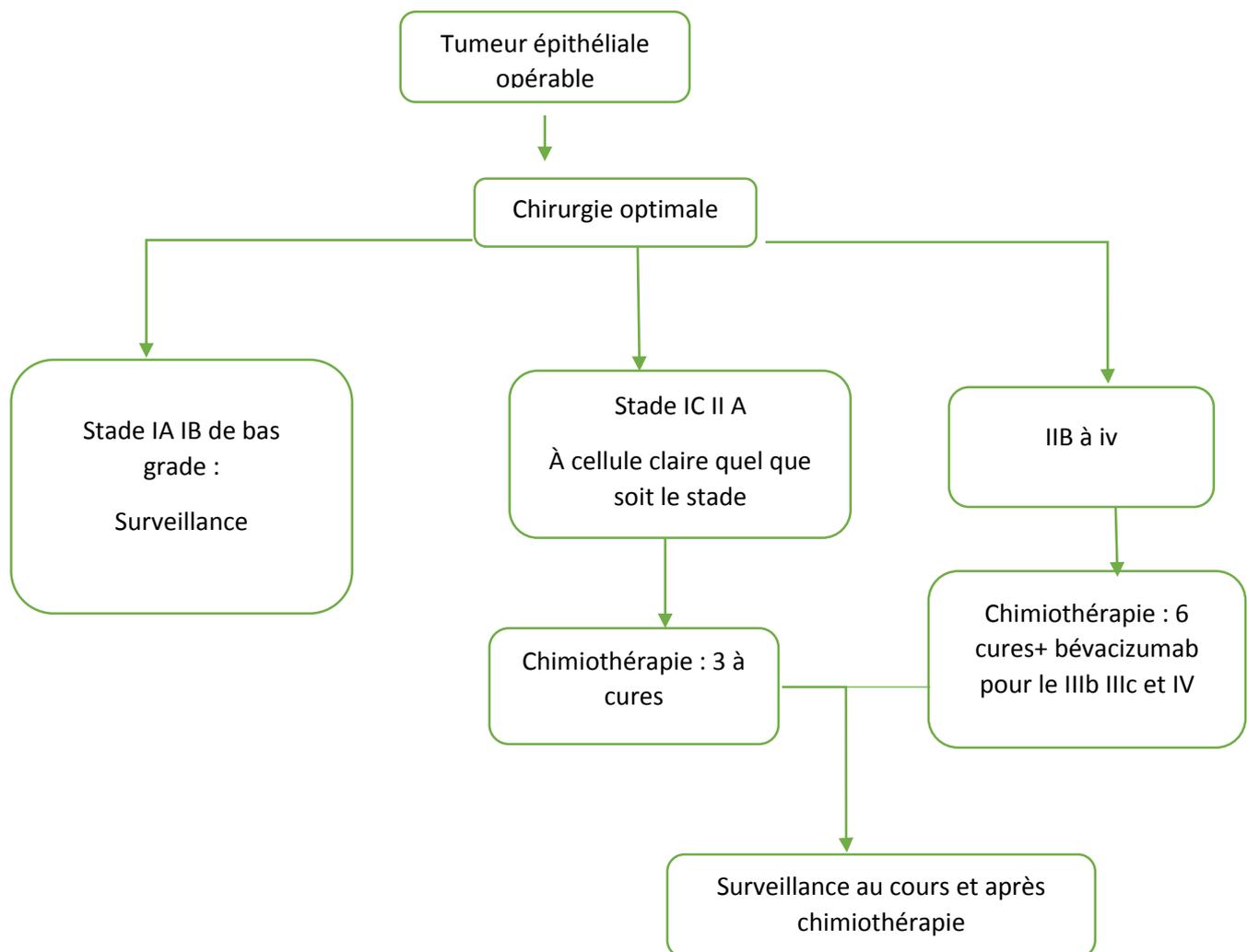
- ✓ Chimio= standard pas de place de la radiothérapie adjuvante
- ✓ Il n'y a pas d'indication à la radiothérapie dans la prise en charge initiale, hors essai clinique.
- ✓ En cas de récurrence : La radiothérapie pourrait être discutée pour des localisations tumorales limitées.

**h) L'hormonothérapie :**

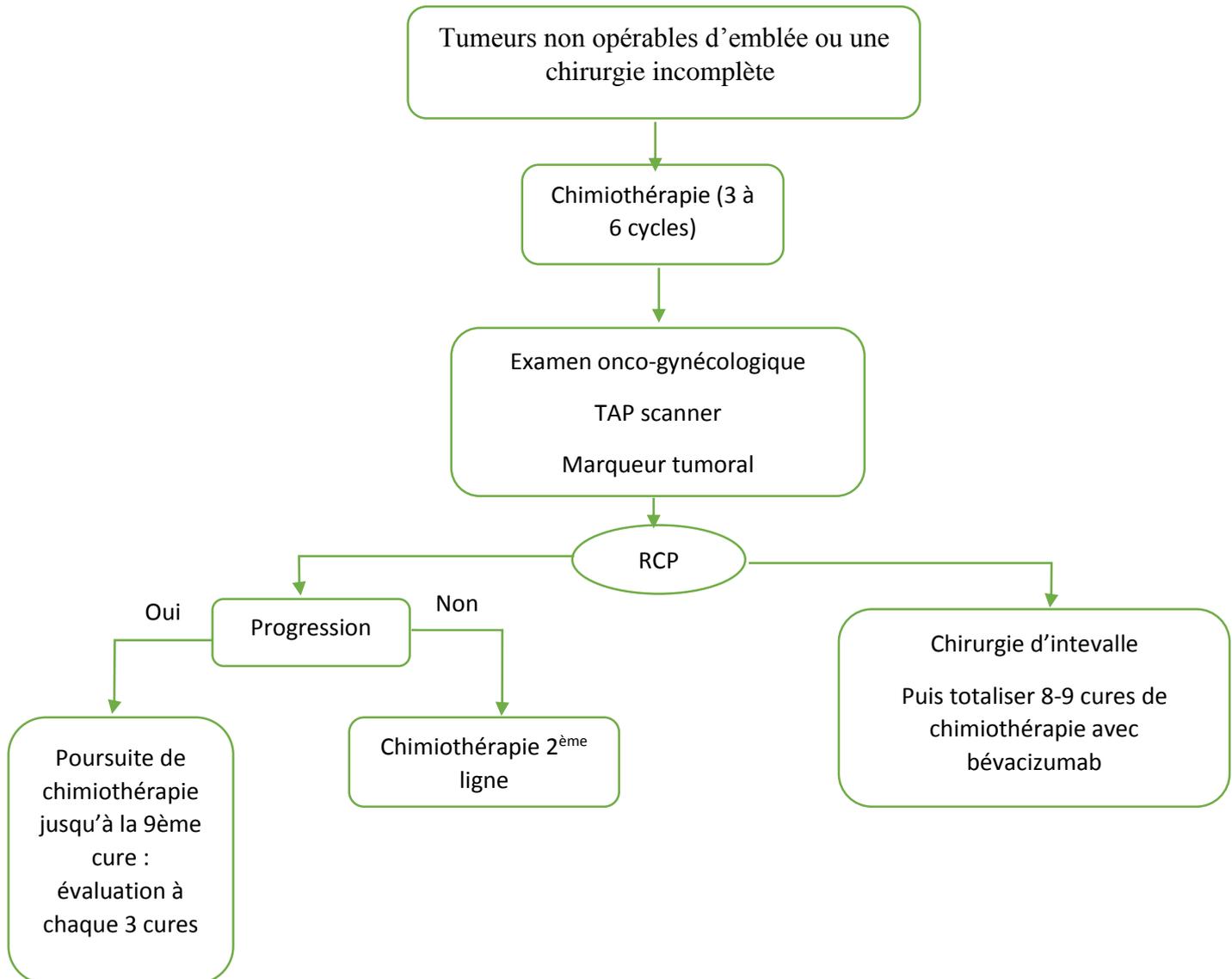
- ✓ Tamoxifène, anastrozole, letrozole figurent comme option dans NCCN en 5<sup>ème</sup> ligne.

**i) Indication :**

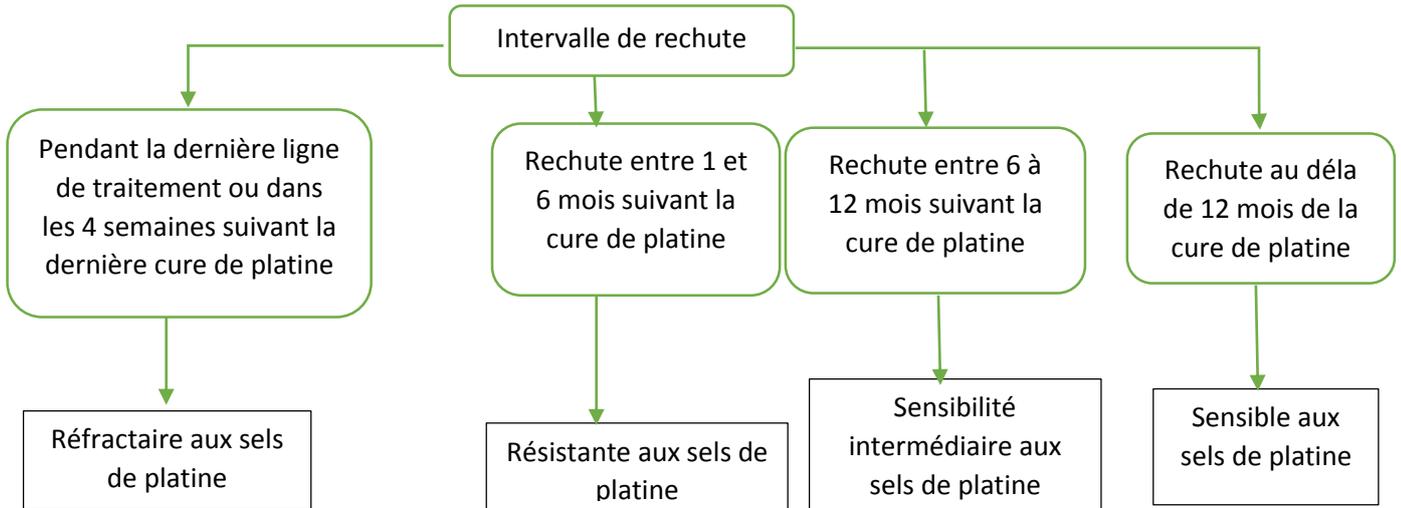
Tumeurs opérables :



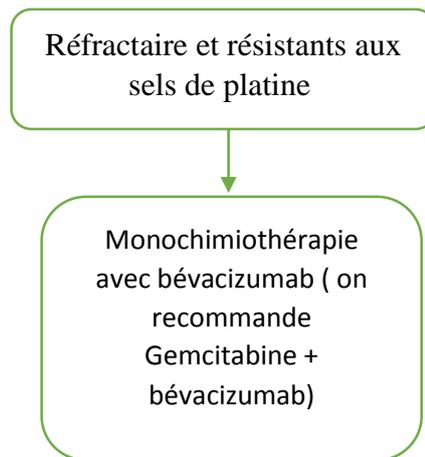
Tumeurs non opérables d'emblée ou une chirurgie incomplète :



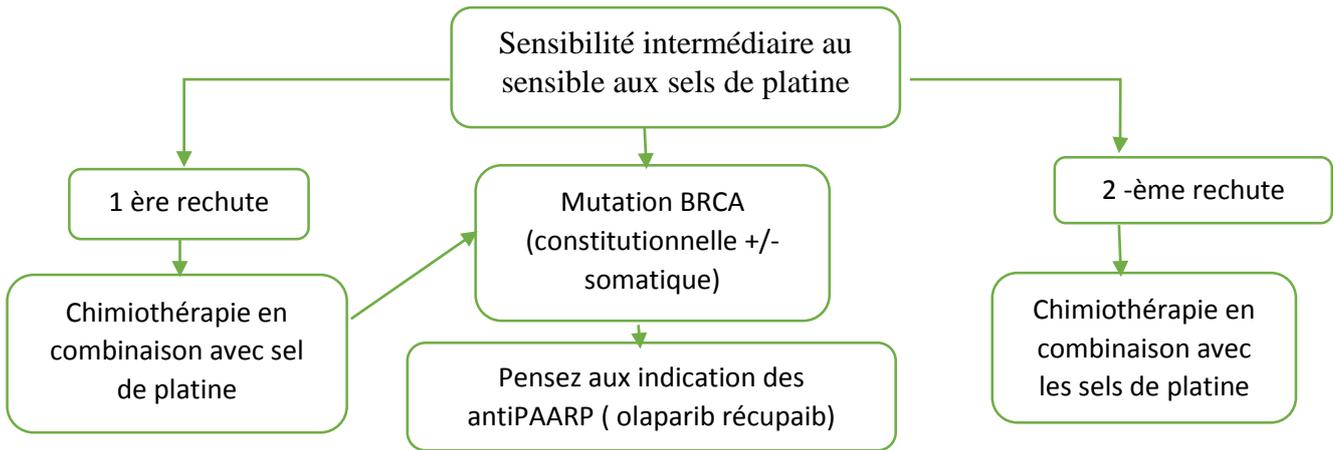
Traitement des rechutes :



- Réfractaire et résistants aux sels de platine :



- Sensibilité intermédiaire au sensible aux sels de platine :



## **7. Surveillance :**

### **Pas de standard pour la surveillance**

- ✓ La surveillance est adaptée en fonction du risque histologique et le risque de récurrence
- ✓ La surveillance par la CA125 n'a pas prouvé une amélioration de la survie globale.

## Cancer d'endomètre :

### 1. Épidémiologie :

Chez la femme, il est le 6ème cancer en terme d'incidence au Maroc. Il survient généralement après la ménopause. L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans. Le principal facteur de risque est l'exposition à un climat œstrogénique prolongé. Les formes héréditaires représentent 5 % des cancers de l'endomètre (syndrome de Lynch).

### 2. Diagnostic positif

Le cancer de l'endomètre doit être évoqué devant des symptômes non spécifiques, tels que des métrorragies spontanées ou des leucorrhées. Toutes métrorragies post-ménopausiques doivent faire suspecter un cancer de l'endomètre. L'examen gynécologique, abdominal et des aires ganglionnaires doit être complété par une échographie abdomino-pelvienne et endovaginale.

### 3. Bilan initial :

Il comporte

*Un examen gynécologique et des biopsies.*

*Bilan d'extension :*

- Examen gynécologique abdominale et des aires ganglionnaires.
- IRM lombo pelvienne pour apprécier :
  - Infiltration du myomètre
  - Appréciation du volume tumorale
  - La présence d'adénopathies iliaques

- Atteinte d'éventuelle du col
- La taille du l'utérus
- L'atteinte des organes de voisinage
- Les aires ganglionnaires lomboaortiques.

- **TAP scanner**

En cas de tumeur non endométriode (séreux) le cancer d'endomètre doit être considérée comme un cancer ovarien indiquant la réalisation du TAP scanner comme un bilan d'extension.

La présence des adénopathies lomboaortiques indique un bilan d'extension qui peut être réalisé par un scanner TAP

- **Pet scanner :**

Malgré sa performance dans le bilan d'évaluation ganglionnaire et dans le bilan d'extension à distance le TEP scanner n'est pas indiqué en première intention.

Son indication peut être discutée en stade avancé avec présence de ganglions lomboaortiques.

#### **4. Anatomopathologie :**

Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des biopsies tissulaires de l'endomètre. La biopsie, non guidée, n'a de valeur que si elle retrouve des cellules cancéreuses ; dans le cas contraire, un curetage biopsique est indispensable. Il s'agit dans plus de 90 % des cas d'une tumeur épithéliale répondant à la classification histologique suivante :

- Type 1 : tumeurs endométrioïdes,
- Type 2 : tumeurs séreuses ou séreuses-papillaires à cellules claires, mixtes, carcinosarcome. Ce type est de moins bon pronostic.

<p><b><u>Carcinomes endométrioides</u></b> Sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Tumeurs hormonodépendantes.</i></li> <li>▪ Souvent associés à des hyperplasies endométriales</li> <li>▪ 3 grades architecturaux</li> <li>▪ Bon pronostic</li> </ul>		<p><b><u>Carcinomes non endométrioides :</u></b> Sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Tumeurs non hormonodépendantes</i></li> <li>▪ Souvent sur un endomètre atrophique</li> <li>▪ Toujours de haut grade</li> <li>▪ Mauvais pronostic</li> </ul>		
<p><b>Carcinomes endométrioides :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chercher toujours un autre contingent (si &gt; 5 cm considéré comme mixte)</li> <li>▪ 4 variantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malpighienne (diagnostic différentiel vac cancer du col)</li> <li>○ Villoglandulaire.</li> <li>○ Sécrétoire.</li> <li>○ Ciliée.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Carcinomes mucosécrétant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rare.</li> <li>▪ Diagnostic différentiel avec le cancer de l'endocol ou une localisation secondaire d'un cancer ovarien ou digestif.</li> <li>▪ 3 grades mais le plus souvent du grade I</li> </ul>	<p><b>Les carcinomes séreux :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comparable à la forme ovarienne (diagnostic différentiel mais prise en charge identique)</li> </ul>	<p><b>Les carcinomes à cellules claires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doit avoir une proportion supérieure à 50% sinon ils sont considérés comme mixte</li> </ul>	<p><b>Les carcinosarcomes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ou tumeurs mülleriennes malignes ou carcinomes ambigus ou carcinomes indifférenciés</li> <li>▪ Rare</li> <li>▪ Double différenciation : L'une malpighienne et l'autre mésenchymateuse</li> </ul>

**Tableau 1 : les types histologiques du cancer de l'endomètre**

<p><b><u>Carcinome mixte :</u></b></p> <p>Association d'un carcinome endométrioïde avec un autre contingent <math>\geq</math> à 5%</p> <p>Si le contingent non endométrioïde est <math>\geq</math> à 25% le pronostic est corrélé au contingent le plus péjoratif.</p> <p>Le contingent séreux doit être toujours signalé même si minimes en raison de risque de récurrence plus élevé par rapport au carcinome endométrioïde pur.</p>	<p><b><u>Carcinomes indifférenciés et carcinomes dédifférenciés :</u></b></p> <p>Dédifférenciés : un carcinome indifférencié avec un contingent de carcinome endométrioïde de grade I et II. Il est caractérisé par un mauvais pronostic</p> <p>Indifférencié : un carcinome sans aucune différenciation observée.</p>	<p><b><u>Formes rares :</u></b></p> <p>Carcinome épidermoïde</p> <p>Carcinome à petite cellule</p> <p>Carcinome transicional</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

***Le compte rendu anatomopathologique initial doit comporter en minimum :***

- Le type histologique.
- Le grade en cas de tumeur mucineuse endométriode. Les autres types sont de haut grade par définition.

***Le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire doit comporter :***

- Le siège de la tumeur
- Type histologique
- Le grade en cas de tumeur mucineuse endométriode. Les autres types sont de haut grade par définition.
- La profondeur de l'envahissement myométrial
- L'existence d'une atteinte de col de l'isthme et des annexes
- Le nombre de ganglions envahis sur le nombre de ganglions prélevés
- Cytologie du liquide péritonéale.
- L'extension extra utérine
- La recherche d'une instabilité microsatellite en cas de syndrome de lynch ou Age < 60 ans.

**5.classification :**

La classification est basée sur la classification de FIGO 2009 anatomochirurgicale :

**Tableau 2 : classification de FIGO 2009 de cancer d'endomètre.**

<b>Stade I</b>	Tumeur limitée au corps utérin
<b>IA</b>	Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant < 50% de myomètre
<b>IB</b>	Tumeur envahissant 50% ou plus de myomètre
<b>Stade II</b>	Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus
<b>Stade III</b>	Extensions local et /ou régionales selon les caractéristiques suivantes
<b>IIIA</b>	Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérins ou des annexes
<b>IIIB</b>	Envahissement vaginal ou des paramètres
<b>IIIC</b>	Atteintes des ganglions lymphatiques pelviens ou para aortique.
<b>IIIC1</b>	Atteintes des ganglions lymphatiques pelviens
<b>IIIC2</b>	Atteintes des ganglions lymphatiques para aortiques
<b>Stade IV</b>	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastase à distance.
<b>IVA</b>	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
<b>IVB</b>	Métastase à distance incluant les métastases abdominaux et/ou ganglions inguinaux et excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes.

## 6. Traitement :

### a. Chirurgie : [65–68]

Pilier du TTT des stades locaux et LA

Opérabilité : en fonction du stade et de l'état général

#### ▪ Voies d'abord :

- Voie vaginale : la plus ancienne, permet l'hystérectomie +/- annexectomie ⇒ réservée aux patientes à très haut risque chirurgical
- Laparotomie : voie de référence pour un traitement complet.
- -Voie vaginale coelio-assistée : le but est de pallier aux limites de la voie vaginale : Mêmes résultats que laparotomie, mais dans certains cas sélectionnés de stade I et II. ⇒ Recommandée pour les stades

#### ▪ Geste chirurgical :

Doit commencer par une exploration de l'abdomen (péritoine, épiploon), lavage et cytologie péritonéale.

Appréciation per-opératoire de la pénétration utérine

- **-Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale** = geste de référence (+/- lymphadénectomie, omentectomie selon le stade clinique, le type histologique et du grade)
- **-Chirurgie élargie aux paramètres** : stades IIB
- **-Chirurgie maximaliste avec omentectomie et curage ganglionnaire** : stades III avec atteinte ovarienne.
- **Pelvectomie antérieur/postérieur dans stade IVA**

▪ **Lymphadénectomie :**

Sujet de controverse ; actuellement : en l'absence de contre-indication et sous couvert d'une expérience chirurgicale adaptée, devrait être considérée comme standard.

Curage ganglionnaire iliaque externe et obturateur

▪ **Radiothérapie : [69–71]**

▪ **Pelvis :**

Traité par 4 champs par radiothérapie conformationnelle ou par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

- **Dose :** 45 à 50 Gy, 1,8 à 2Gy par séance, 5 séances par semaines.
- **Cache Centro pelvien :** de la zone de la curiethérapie proposé à 40 Gy ou 46 Gy.
- **Complément sur N :** 6 à 10 Gy, 1,8 à 2 Gy par séance , 5séances par semaines.

▪ **Lombo aortique :**

Traité par 4 champs.

- **Dose :** 45 à 50 Gy, 1,8 à 2Gy par séance, 5 séances par semaines champs par radiothérapie conformationnelle ou par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

**b. Curiethérapie : [72]**

Elle occupe une place importante dans la stratégie thérapeutique

- **But :** Réduire le taux des rechutes vaginales
- **Volume cible**
  - Postopératoire : cicatrice vaginale et 1/ 3 sup du vagin
  - Utérus en place : cavité utérine, myomètre, col utérin, 1/3 sup du vagin
- **Sources :**

- Césium137

- Iridium 192

- **Dose :**

- Utérus en place :60 – 80 Gy, Doit tenir compte de la dose délivrée par radiothérapie externe

- Post-op (vagin et/ou cicatrice) :

- Bas débit : 50 Gy

- Haut débit : Plusieurs schémas : 34Gy (8,5Gy/Fr), 21Gy (7Gray/Fr) ou 24Gy(6Gy/Fr)

- c. **L'hormonothérapie :**

Utilisé uniquement dans le stade métastatique : pas d'indication en stade adjuvant

Dosage de récepteurs hormonaux est impérative avant la mise en route d'hormonothérapie.

- Antiaromatase : anastrozole

- Antiœstrogène : tamoxifène.

- Progestatifs : acétate de magésterol (1cp /jour) médroxyprogestérone (1injection / semaine)

- Anti LHRH : Gosereline

- d. **Chimiothérapie :**

**Protocole standard** : carboplatine AUC5–6 paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> j1=j21 quel que soit le stade.[77]

Plusieurs molécules ont été testées :

- La doxorubicine (60mg/m<sup>2</sup>) et le cisplatine (50mg/m<sup>2</sup>) en association ou en monothérapie

- Épirubicine (60mg/m<sup>2</sup> j1j2 j1=j21)

- La doxorubicine liposomées (50 à 60 mg/m<sup>2</sup> j1=j21)

Pas de place de trithérapie à cause de la toxicité majeure.

**En cas de Radiochimiothérapie :** il est conseillé de réaliser 4 cures de chimio radiothérapie.

**En cas de carcinosarcome :**

- Cisplatine( 75mg/m<sup>2</sup>) doxorubicine( 50mg/m<sup>2</sup>)
- Ifosfamide(5g/m<sup>2</sup>) doxorubicine (50à 70 m<sup>2</sup> en J1)
- Cisplatine (20mg/m<sup>2</sup> de J1 au J4) ifosfamide( 1500 mg/m<sup>2</sup> de J1 au J4)

La chimiothérapie adjuvante apporte un bénéfice en SSR [73–76]

- Pour les st > ou égal à III
- Pour les stades précoces, au cas par cas, si fact mauvais pc (Gr 3, invasion vx, cell claires ou séro-pap) et

**En cas de récurrence en apparition de métastase métachrone :**

- Nouvelle biopsie pour déterminer le nouveau type histologique et le statut hormonal
- Une récurrence vaginale isolée peut être traitée, soit par colpectomie, soit par curiethérapie s'il n'y en avait pas eu. En cas de récurrence centro-pelvienne, il faut discuter d'une pelvectomie de rattrapage, en tenant compte des facteurs pronostiques, du délai écoulé, des traitements antérieurement pratiqués. Si la chirurgie est impossible, une chimiothérapie palliative est indiquée.
- 70% des récurrences dans les 2 ans, essentiellement vaginales et pelviennes, peuvent bénéficier d'une chirurgie de rattrapage +/- radiothérapie, si récurrences étendues et localisées au pelvis → discuter pelvectomie antérieure ou postérieures. La CMT et HT peuvent donner des RO mais restent décevantes.
- La radiothérapie palliative en cas de saignement ou de métastases ganglionnaires ou osseuse douloureuses.

**En 2ème ligne :**

Si l'état général le permet, une chimiothérapie deuxième ligne à base de drogues actives non utilisées en première ligne peut être proposée.

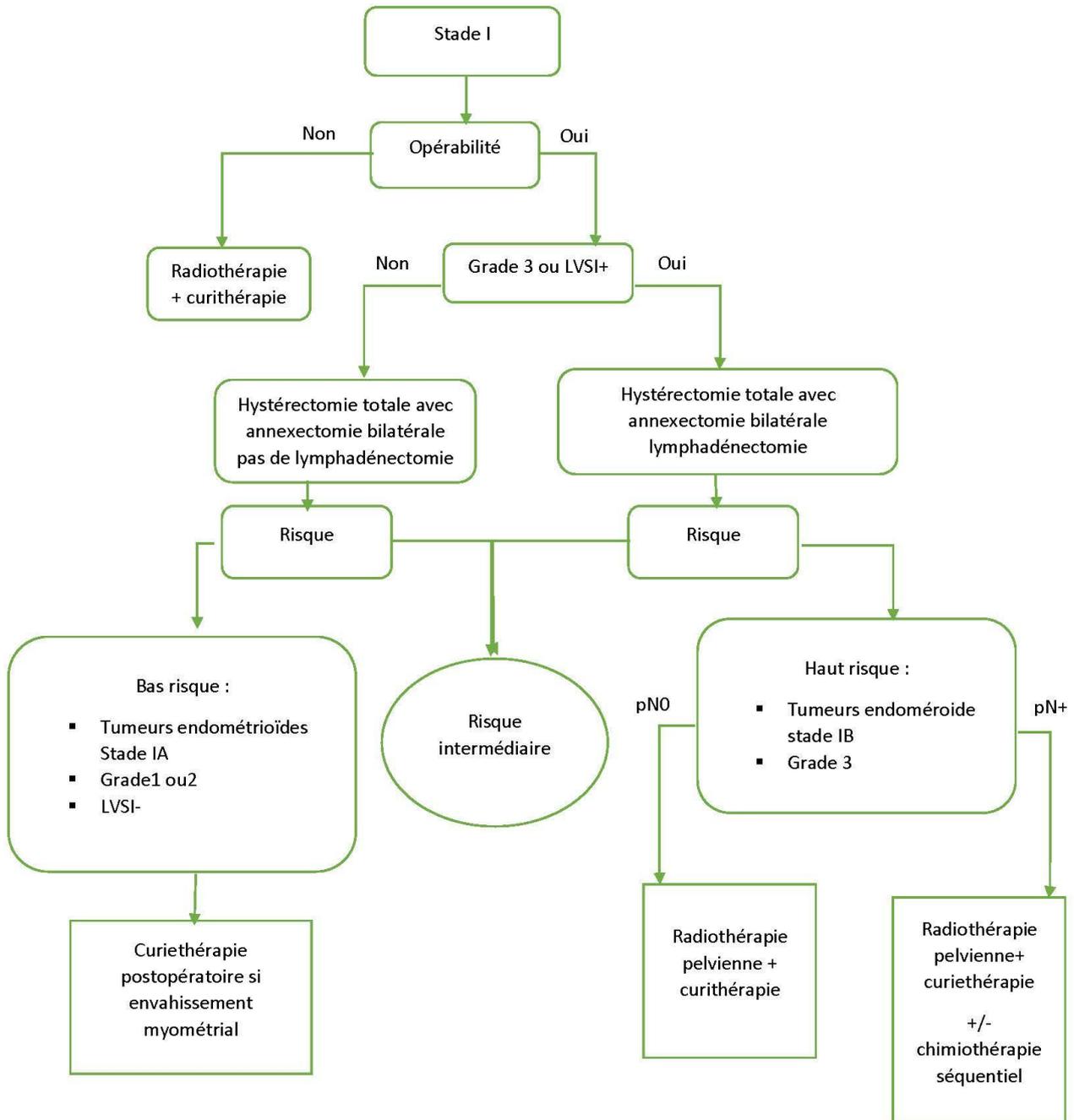
On propose la combinaison de Pembrolizumab (200mg/3sem) +lenvatinib (20mg/j) pour les cancers d'endomètre ayant reçu au moins 2 lignes thérapeutiques si disponibilité de traitement.

On conseille la recherche de fusion du gène NTRK positif pour utilisation de Larotrectinib (100mg\*2/J) ou entrectinib (400mg/jour) si disponible

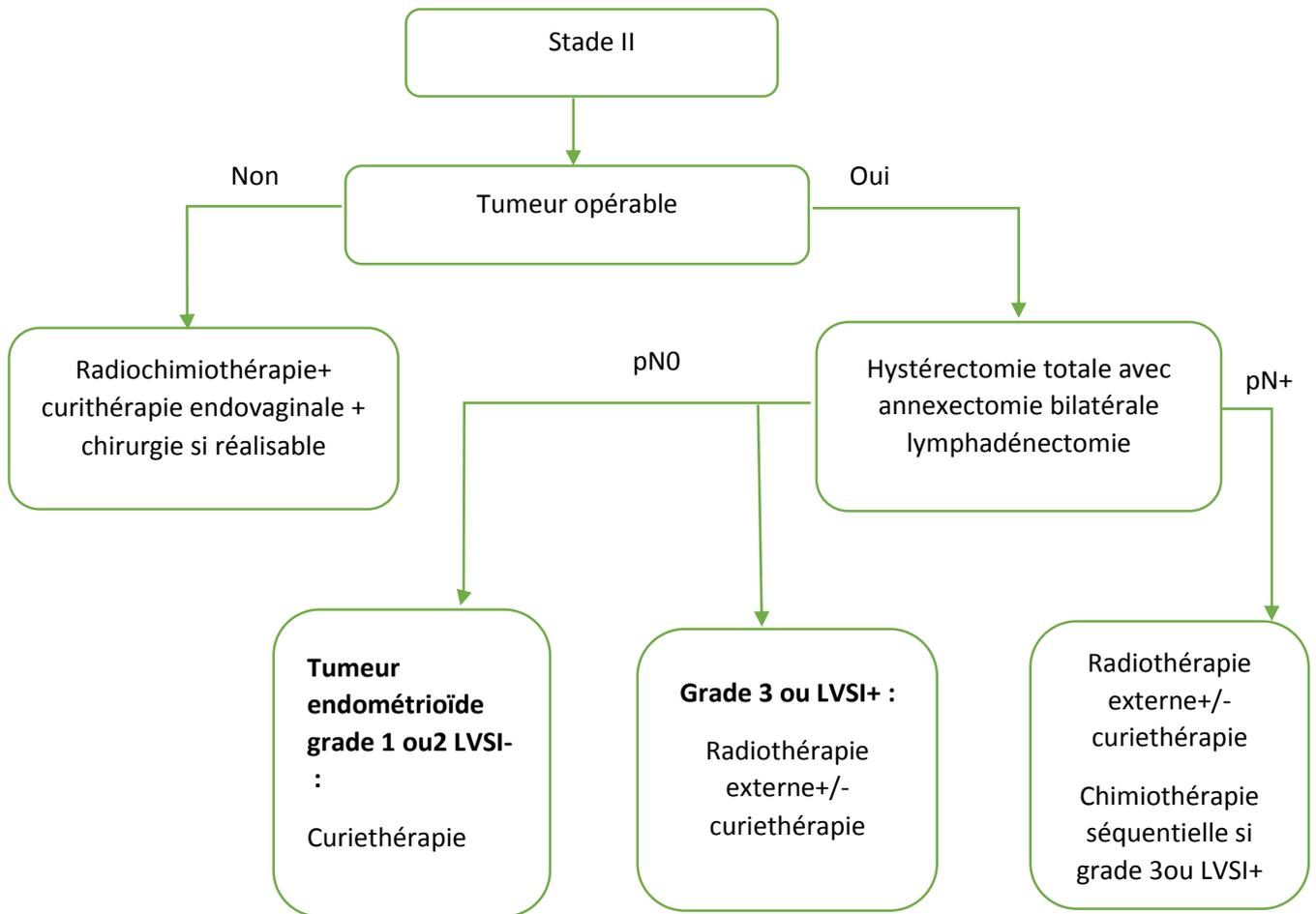
On conseille la recherche du statut MSI-H/ dMMR de la tumeur afin de mettre en place le pembrolizumab (200mg/3sem)

e. **Indication :**

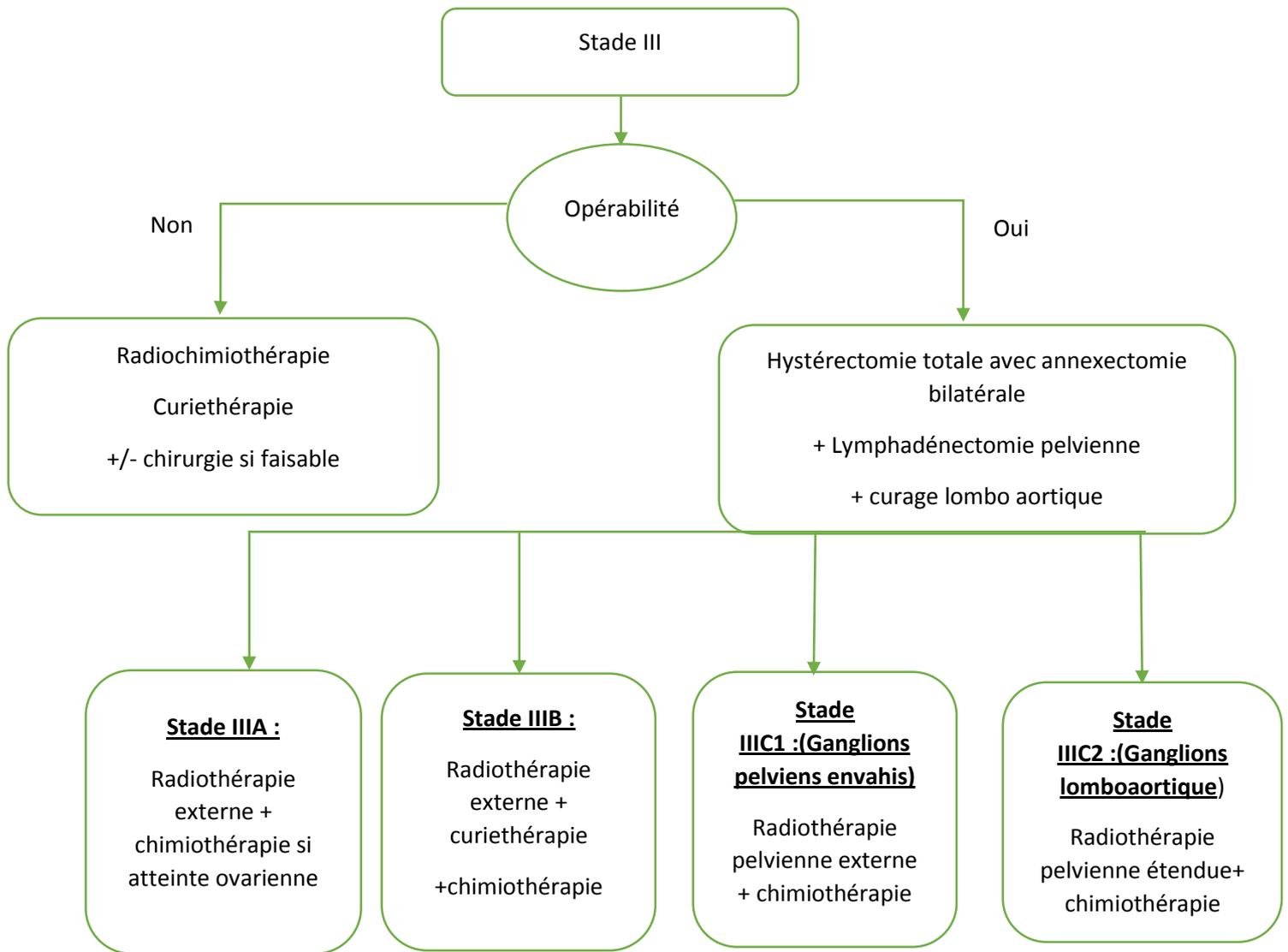
**Stade I :**



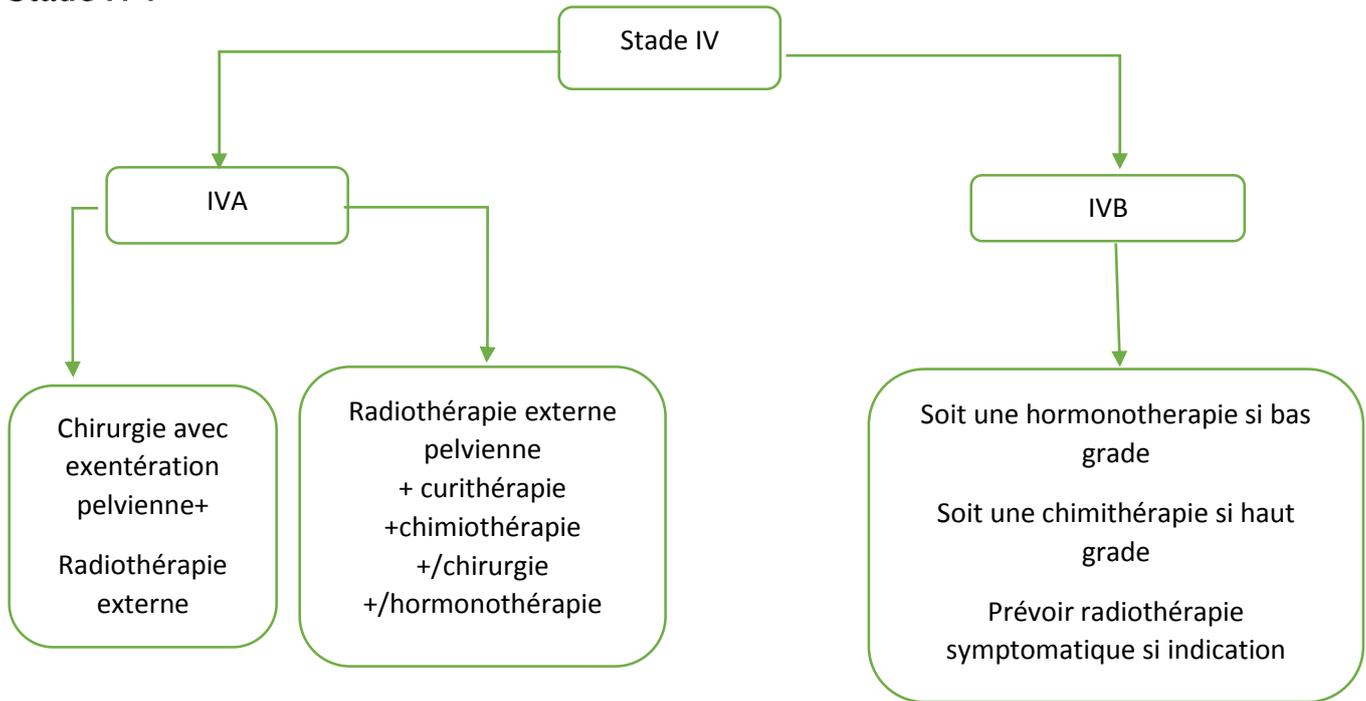
Stade II



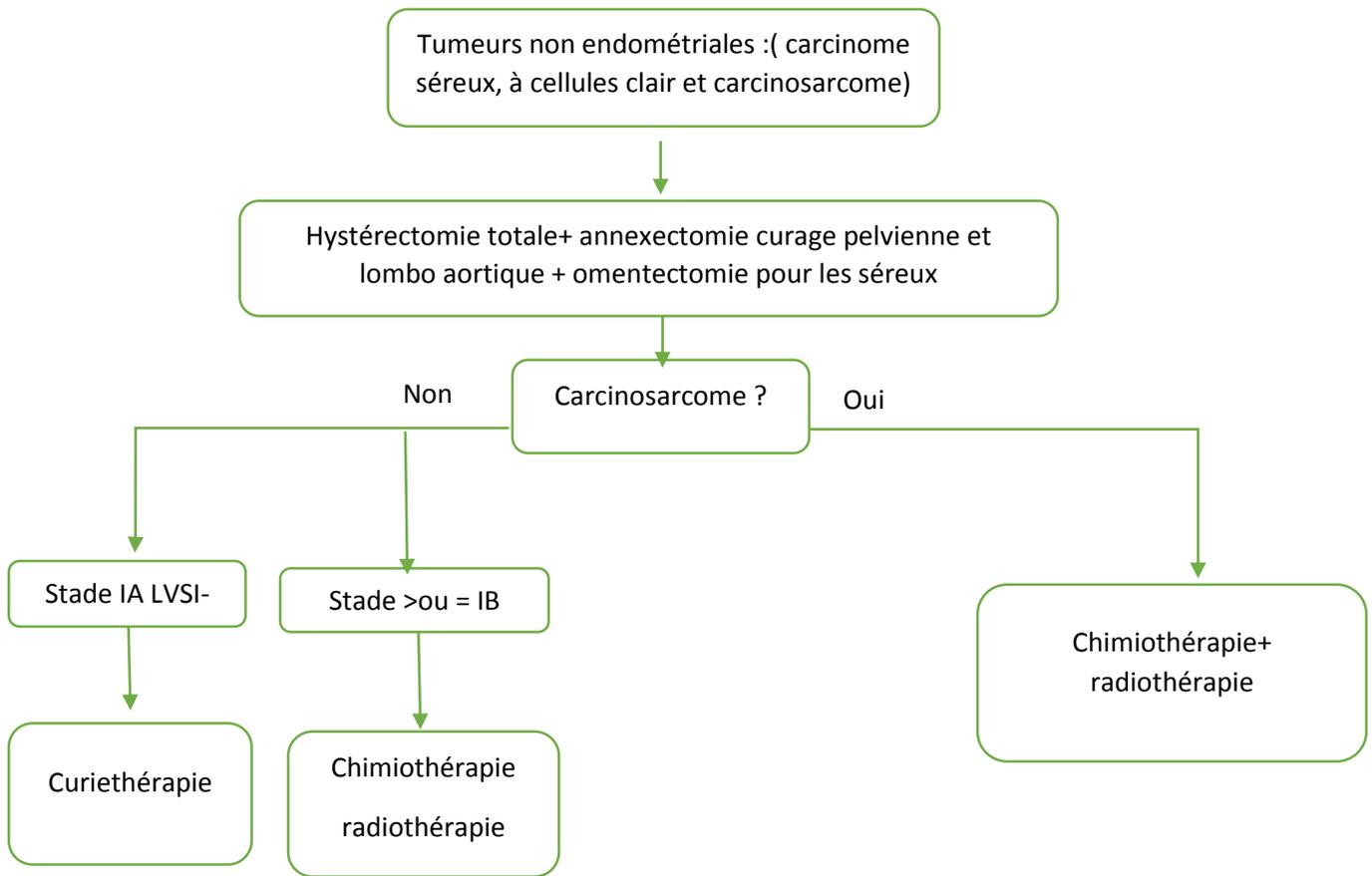
Stade III



Stade IV :



## Prise en charge des tumeurs non endométriales



## **7. Surveillance :**

### **Examen clinique et gynécologique :**

En fonction du risque histologique et risque de récurrence : on recommande un examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années puis tous les 6 mois à 12 mois pendant 2 ans

### **Le ca125 :**

Il est indiqué comme marqueurs de surveillance s'il est élevé initialement

### **La surveillance radiologique :**

Si la patiente est symptomatique

### **La symptomatologie urinaires**

Les séquelles urinaires à distance doivent être intégrées dans la surveillance.

## Cancer de la vulve :

### 1.Épidémiologie :

Le cancer de la vulve est un cancer rare, il représente moins de 5 % des cancers gynécologiques. Le cancer de la vulve touche principalement la femme âgée, plus rarement observé chez la femme jeune. En 2009 le cancer de la vulve a touché 3970 nouveaux cas aux états unis. Au Maroc on décrit plus de 40 nouveaux cas / année selon le registre de Rabat de 2004.Le risque est plus élevé chez les femmes de race blanche caucasiennes et américaines et chez les femmes de race noire d'Afrique Centrale et plus faible chez les femmes juives et d'Afrique noire Occidentale. L'irradiation, l'infection au HPV, le lichen scléreux atrophique de la vulve, l'âge jeune du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, les mauvaises conditions socioéconomiques, et le tabagisme sont les principaux facteurs prédisposant à développer le cancer de la vulve.

### 2.Le diagnostic positif

Le diagnostic est facile et doit être précoce quoi que, souvent, les patientes consultent tardivement par négligence, ignorance ou pudeur. La symptomatologie peut aller d'un prurit persistant à l'apparition d'une tumeur, ou une ulcération. La présence de la douleur avec un tableau de surinfection et des pertes purulentes et / ou sanglantes doivent indiquer la réalisation d'une biopsie.

### 3. Bilan à réaliser :

Il comporte

#### *Un examen gynécologique et des biopsies.*

- ✓ Description précise des lésions tumorales primitives et leurs extensions.
- ✓ Un test de Collins, qui utilise le bleu de toluidine, peut aider à mettre en évidence une lésion pluri focale → La zone colorée en bleu est étudiée par vulvoscopie et dirige la biopsie.
- ✓ *Elle consigne la taille de la tumeur, la distance qui la sépare du méat urétral et de l'anus, et la localisation d'éventuelles lésions associées.*
- ✓ Les touchers pelviens, l'examen au spéculum voire la colposcopie sont toujours nécessaires afin d'évaluer l'extension des lésions.

*Une colposcopie* : en cas d'anomalie cervicale

*Une urétroscopie ± cystoscopie, anoscopie (parenté HPV du carcinome épidermoïde du canal anal)* : rectoscopie

*Une échographie inguinale avec cytoponction ganglionnaire* : si (et seulement si) adénopathies inguinales suspectes cliniques

*TDM thoraco-abdomino-pelvien* : le bilan d'extension ganglionnaire lombo-aortique et lésions secondaires viscérales

*IRM pelvienne* : le bilan d'extension tumoral local et ganglionnaire pelvien

*TEP scanner* : les formes localement avancées (T2-T3-T4 ou adénopathie inguinale).

### 4. Anatomopathologie :

#### a) Lésion précancéreuse

- ✓ **VIN de bas grade** (Lésions malpighiennes intra-épithéliale de bas grade (LSIL) : VIN1, condylome plan) : Faible risque de progression.

✓ **VIN de haut grade :**

- lésions malpighiennes intra-épithéliale de haut grade (HSIL) : VIN 2 ou 3, maladie de Bowen, syndrome clinique de papulose Bowenoïde (liées à HPV 16, expression de P16 en immunohistochimie, risque de progression vers un carcinome épidermoïde formes multicentriques : vagin, col.)
- VIN différenciées : non liées à HPV, risque de progression/association avec un carcinome épidermoïde ou verruqueux, association possible avec un lichen scléreux atrophique ou hyperplasique vulvaire.

b) **Lésion cancéreuse :**

Il s'agit le plus souvent **d'un carcinome épidermoïde bien différencié et mature,**

Plus rarement d'un carcinome peu différencié (5 à 10%).

Carcinomes verruqueux	Carcinome adénoïde kystique	Les adénocarcinomes primitifs	Epithélioma basocellulaire	Sarcomes	Les mélanomes malins vulvaires
Carcinome malpighien très différencié, végétant, dont l'invasion locale parfois importante ne s'accompagne pas d'extension métastatique.	10% des tumeurs malignes de cette glande et 0.1% des tumeurs malignes de la vulve.	Tumeurs rares (moins de 1% des tumeurs malignes de la vulve). L'adénocarcinome de la glande de Bartholin représente la forme la plus fréquente. Macroscopiquement, il se présente comme un kyste ou un abcès, il s'agit d'une masse soulevant la grande lèvre.	Ils ne se développent qu'en présence d'annexes pilosébacées ⇒ ils ne sont pas observés sur les muqueuses, ils se rencontrent sur le versant cutané vulvaire. Leur fréquence est de 2 à 4 % des lésions vulvaires. L'évolution est essentiellement locorégionale.	Représentent 1 % des cancers vulvaires. Toutes les formes histologiques sont observées (fibrosarcome, leiomyosarcome...) Le pronostic de ces lésions repose sur le caractère superficiel ou profond, la taille, le grade, et les possibilités d'exérèse large.	8% des tumeurs vulvaires. La moitié d'entre elles sont d'origine cervicale, puis ovarienne, vaginale. Le pronostic de ces lésions est grave, le décès des patientes survient très rapidement après leur apparition.

- Le compte-rendu anatomo-pathologique de la pièce opératoire doit comporter :
  - Type histologique – différenciation
  - infiltration : mesure de la pénétration tumorale à partir du derme papillaire jusqu'à la limite profonde de l'envahissement tumoral
  - Limites de la pièce avec marge minimale en mm
  - Emboles lymphatiques
  - Étude immunohistochimique : P16 (indicateur d'une origine virale HPV)
- Le compte-rendu anatomo-pathologique ganglionnaire doit comporter :
  - Technique d'analyse anatomo-pathologique des ganglions sentinelles
  - Nombre de ganglions prélevés et/ou envahis par curage (si bilatéral)
  - Effraction capsulaire ganglionnaire et taille des plus gros ganglions.

**5. Classification- stadification :****Classification TNM du cancer de la vulve (7ème édition – 2009)**

<b>T1</b>	Tumeur limitée à la vulve ou au périnée
<b>T1a</b>	≤ 2 cm avec invasion stromale ≤ 1 mm
<b>T1b</b>	>2 cm ou avec invasion stromale >1 mm
<b>T2</b>	Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement du bas urètre et/ou du vagin ou de l'anus
<b>T3</b>	Envahissement tumoral du haut urètre, de la vessie, de la muqueuse rectale ou du pelvis
<b>Nx</b>	Statut ganglionnaire non évaluable
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire
<b>N1a</b>	1 à 2 ganglions lymphatiques, chacun <5 mm
<b>N1b</b>	1 ganglion lymphatique ≥ 5 mm
<b>N2a</b>	≥ 3 ganglions lymphatiques métastatiques, chacun ≤ 5 mm
<b>N2b</b>	≥ 2 ganglions lymphatiques métastatiques ≥ 5 mm
<b>N2c</b>	Ganglions lymphatiques métastatiques avec extension extra-capsulaire
<b>N3</b>	Ganglions lymphatiques métastatiques fixés ou ulcérés
<b>Mx</b>	Statut métastatique à distance non évaluable
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Métastases à distance

## Classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie–Obstétrique) 2009 :

- **Stade I : tumeur limitée à la vulve**
  - ✓ Stade IA : Tumeur de  $\leq$  à 2 cm avec invasion  $<$  à 1 mm sans métastase ganglionnaire
  - ✓ Stade IB : Tumeur de  $>$  de 2 cm avec invasion  $>$  de 1 mm sans métastase ganglionnaire
- **Stade II : tumeur  $>$  à 2 cm avec extension aux structure périnéales adjacentes (un tiers inférieur, un tiers inférieur du vagin, anus) sans métastases ganglionnaire/**
- **Stade III : tumeur avec ou sans extension périnéale adjacente mais associé à une extension ganglionnaire inguino–fémorales métastatique.**
  - ✓ Stade IIIA1 : Métastase ganglionnaire  $>$  ou  $=$  à 5 mm ou Une à deux métastases ganglionnaires  $<$  5 mm.
  - ✓ Stade IIIb :  $>$  ou égale à 2 métastases ganglionnaire  $>$  ou égale à 5 mm ou  $>$  ou égale à 3 métastases ganglionnaires  $>$  à 5 mm
  - ✓ Stade IIIc : ganglions métastatiques avec dépassement capsulaire.
- **Stade IV : tumeurs atteignant les 2/3 supérieurs de l'uretère, ou les 2/3 supérieur du vagin, ou d'autres structures distantes.**
  - ✓ Stade IVA : Tumeur atteignant la partie haute de l'urètre ou la muqueuse du vagin de la vessie ou du rectum et ou le pelvis ou présence de ganglions inguino–fémorales ulcérés ou fixés
  - ✓ Stade IVB : toutes métastases à distance y compris ganglions métastatiques pelviens

## 6. Moyens thérapeutiques

### a) Chirurgie [78–79]

L'opération radicale « standard » n'a pas changé depuis près d'un siècle : c'est *la vulvectomy totale avec curage inguino-fémoral bilatéral en monobloc, décrite par Basset en 1912.*

Les alternatives à la vulvectomy radicale peuvent être regroupées sous deux rubriques :

L'exérèse vulvaire et/ou ganglionnaire est plus limitée :

- ✓ *hémivulvectomy latérale pour les lésions des lèvres*
- ✓ *hémivulvectomy ventrale (respectant la fourchette et le périnée) pour les lésions clitoridiennes,*
- ✓ *hémivulvectomy dorsale (respectant le clitoris et le méat) pour les lésions de la fourchette.*

Ou plus étendue que dans l'opération de Basset : *Les exentérations pelviennes (antérieure ou postérieure)*

- **La Lymphadénectomie** :[80]

Peut-être unilatérale, voire unilatérale et superficielle en cas d'examen extemporané négatif ; avec un nombre de nœuds lymphatiques de 8 au minimum.

- **Les reconstructions après exérèse vulvaire carcinologique :**

- ✓ Les greffes dermo-épidermiques : Prélevées sur la cuisse.
- ✓ Lambeaux myo-cutanés +++

### b) Radiothérapie [81]

- **Irradiation pelvienne externe**

Radiothérapie conformationnelle 3D avec ou sans modulation d'intensité.

- **Volumes cibles** : vulve, les aires ganglionnaires inguinales ± chaînes iliaques externes en fonction du stade tumoral

- **Dose** de 45 à 50 Gy en 5 semaines avec ou non une chimiothérapie concomitante de potentialisation (1,8 à 2 Gy par fraction) (1,8 Gy /fraction : dose recommandée en cas de chimiothérapie concomitante)

Dose de 66 à 70 Gy sur T ± N en cas :

- ✓ de radiothérapie exclusive
- ✓ de berges positives
- ✓ de marges histologiques <8 mm et en l'absence de possibilité de reprise chirurgicale
- ✓ d'embolies ou d'infiltration en profondeur >5 mm.

**c) Curiethérapie**

En complément de la radiothérapie externe en fonction de l'évaluation des marges histologiques d'exérèse ou sur tumeur en place.

**d) Chimiothérapies :**

- **En métastatique : [82]**

- *En polychimiothérapie :*

Sels de platine ( cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine AUC5) ± 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 x 96 hr j1=j21 )(selon avis cardiologique et/ou néphrologique si besoin).

- *En mono chimiothérapie*

Bléomycine : 15 mg/m<sup>2</sup> IM ou IV (bolus) 2 X par semaine (sans dépasser 300mg en dose totale)

- **En cas radio chimiothérapie : [83]**

- ✓ Mitomycine c : 15mg/m<sup>2</sup> en intraveineux /jour, 5- Fluoro-uracile : 750 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 5 jours.
- ✓ 5- Fluoro-uracile : 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 96 heures, Cisplatine : 50 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux /jour.
- ✓ 5- Fluoro-uracile : 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue sur 96 heures, Mitomycine c : 10 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux /jour

e) **Indication :**

a) **Traitement des lésions précancéreuses**

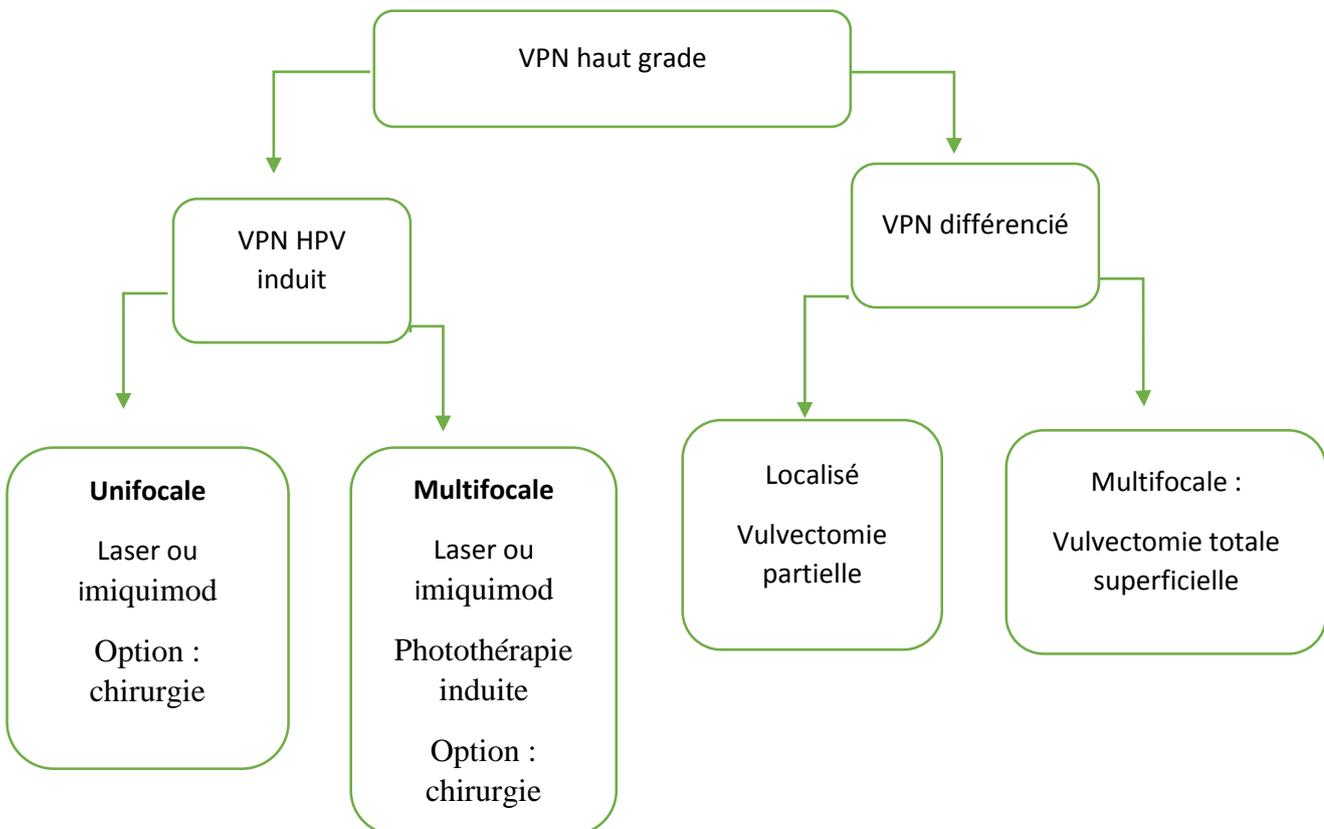
**Moyen thérapeutique**

Chirurgie

- Vulvectomie partielle superficielle avec marges macroscopiques de 5 mm et pièce idéalement fixée sur support et orientée.
- Vulvectomie totale superficielle.

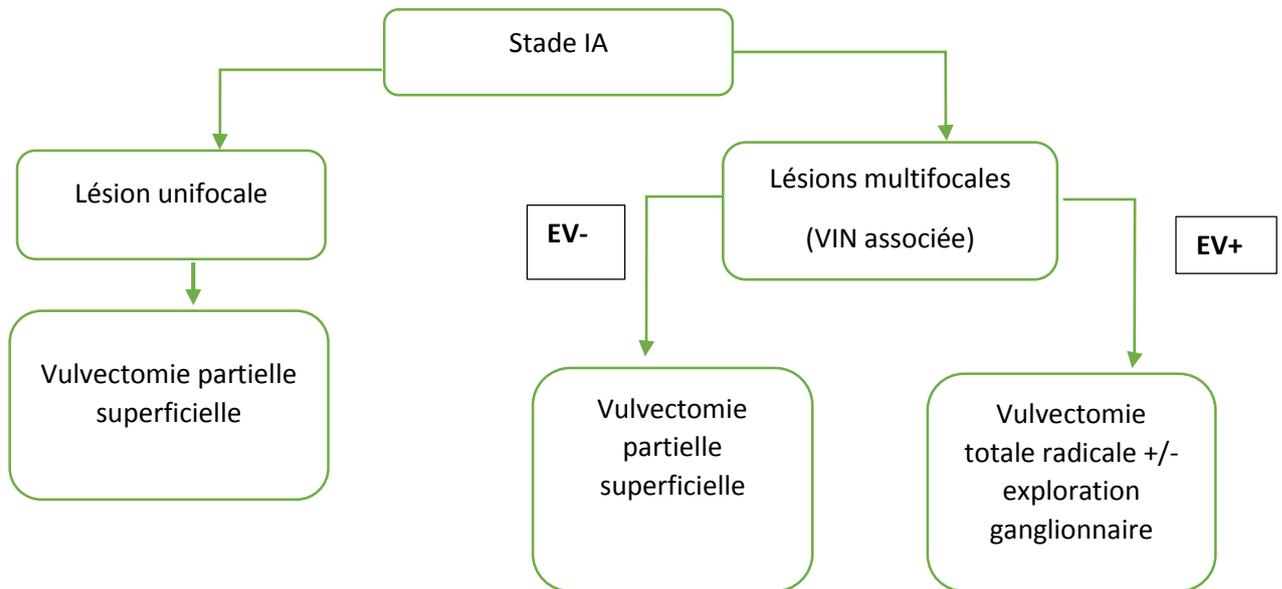
Imiquimod (ALDARA® 5 % crème)

- Instauration progressive pour une meilleure tolérance jusqu'à 3 fois par semaine (posologie optimale) pendant 4 mois.
- Vérifier l'observance.
- En cas d'échec thérapeutique : biopsie(s) impérative(s).

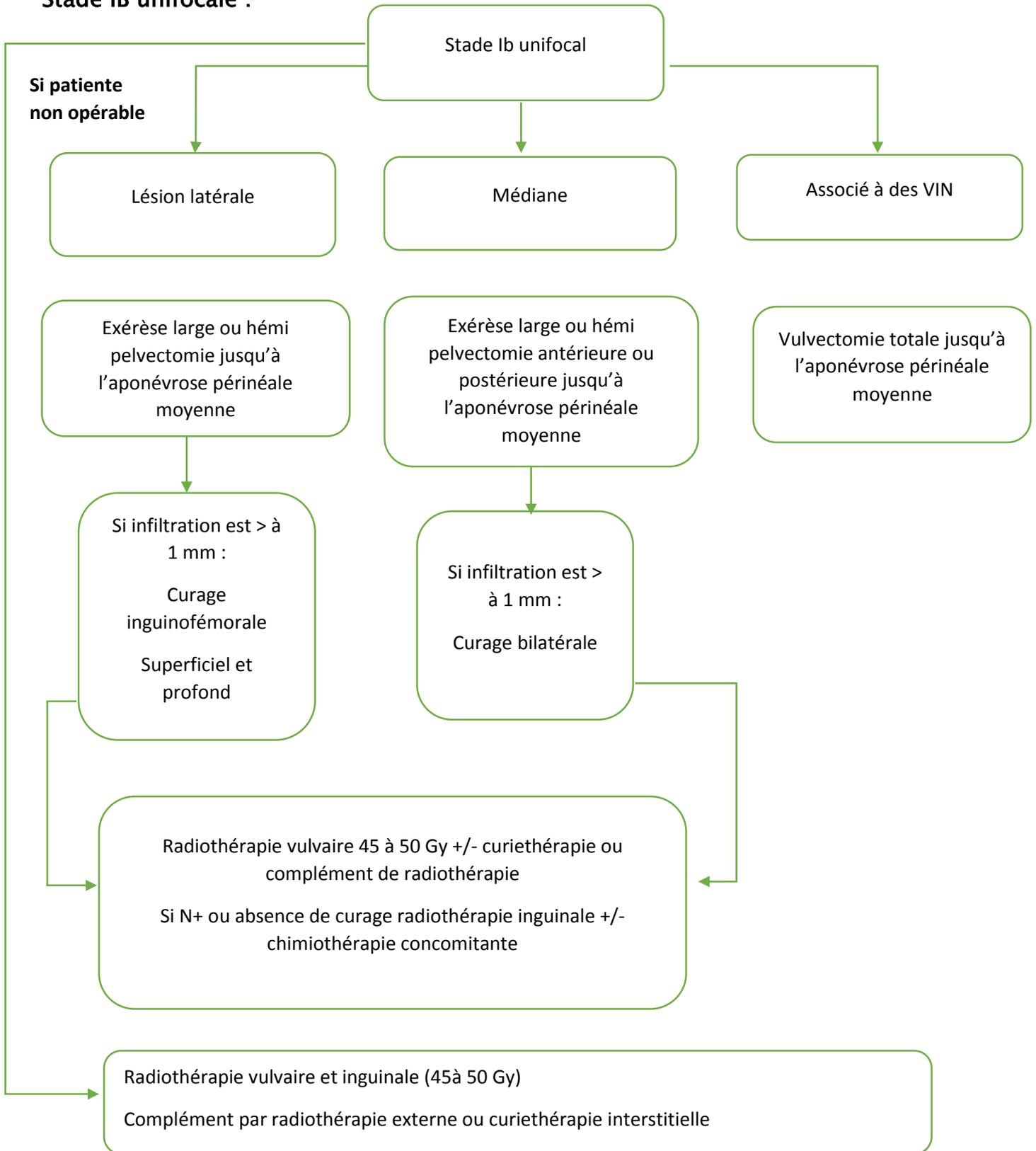


b) Lésions cancéreuses :

Stade IA:

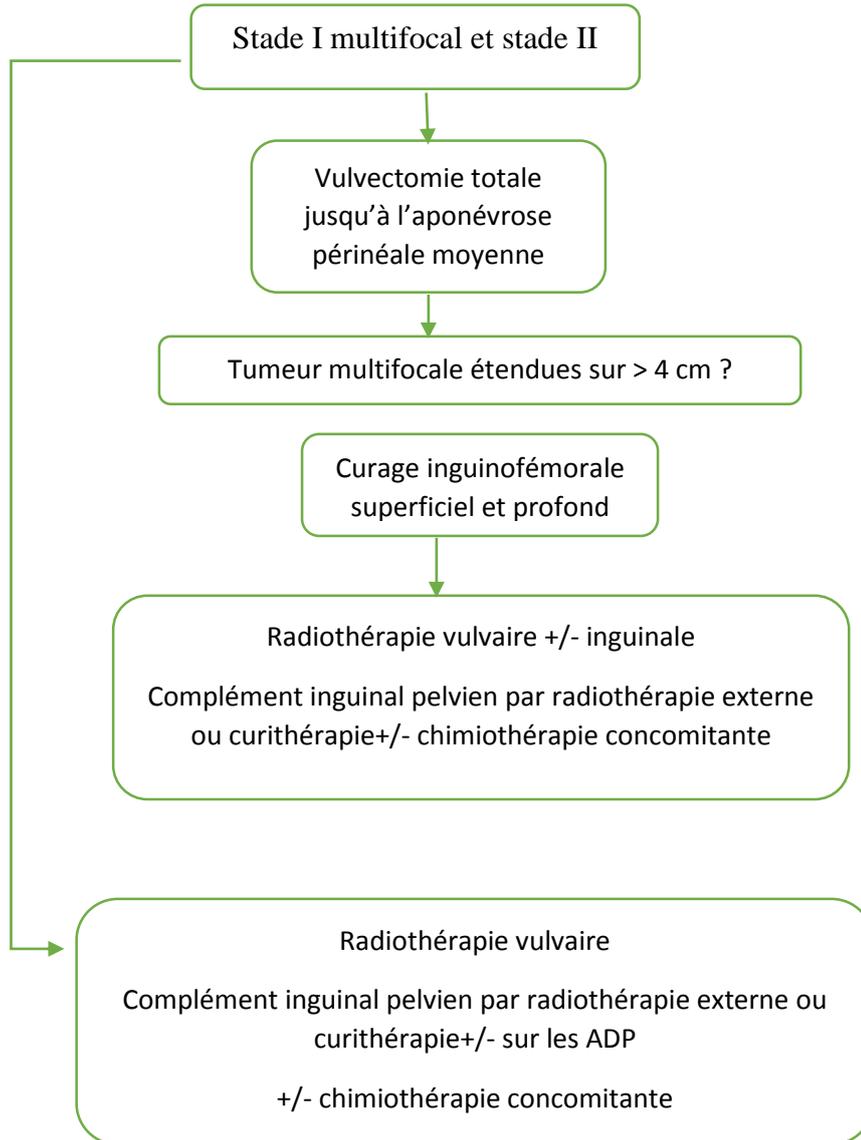


**Stade IB unifocale :**

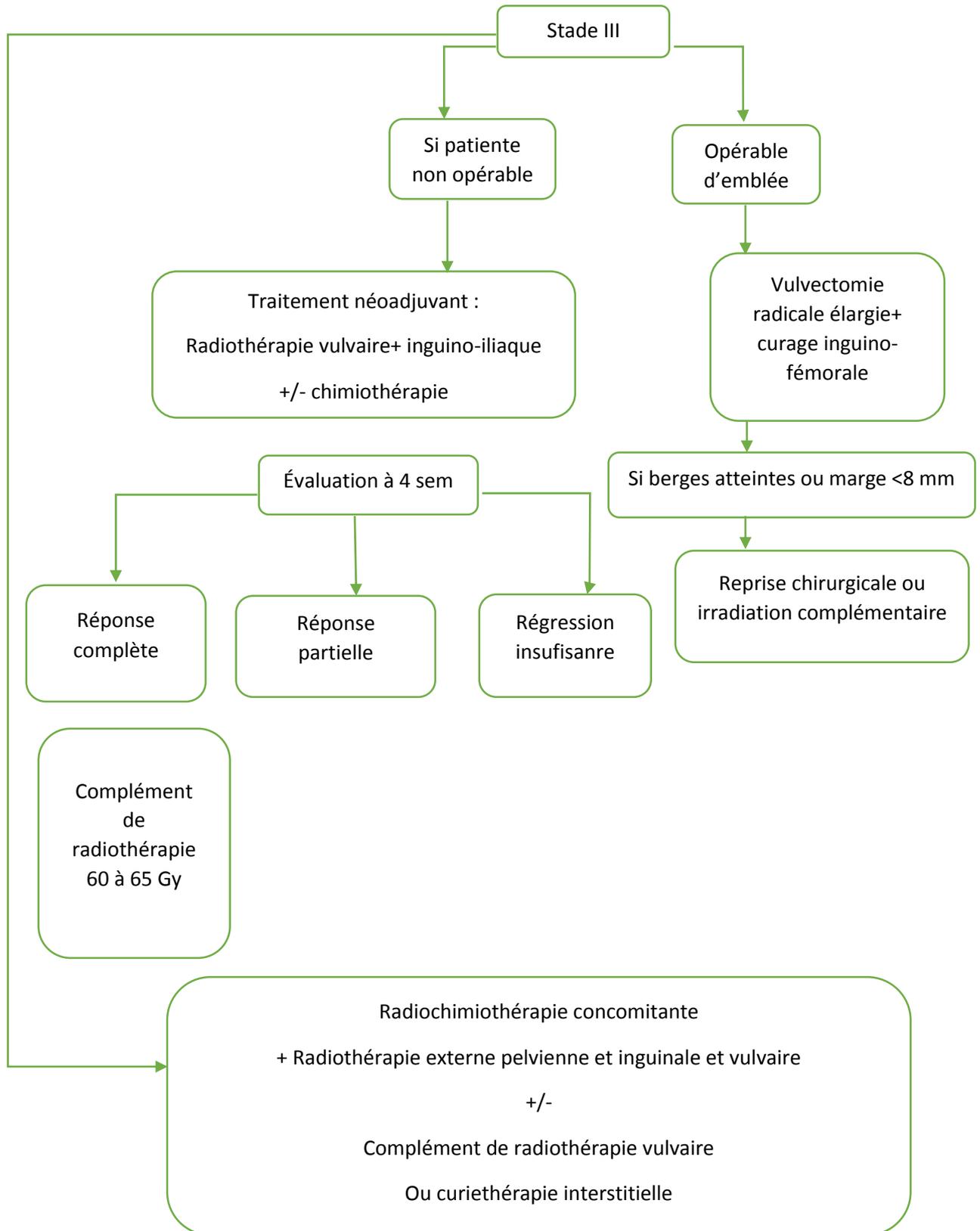


Stade I multifocal et stade II :

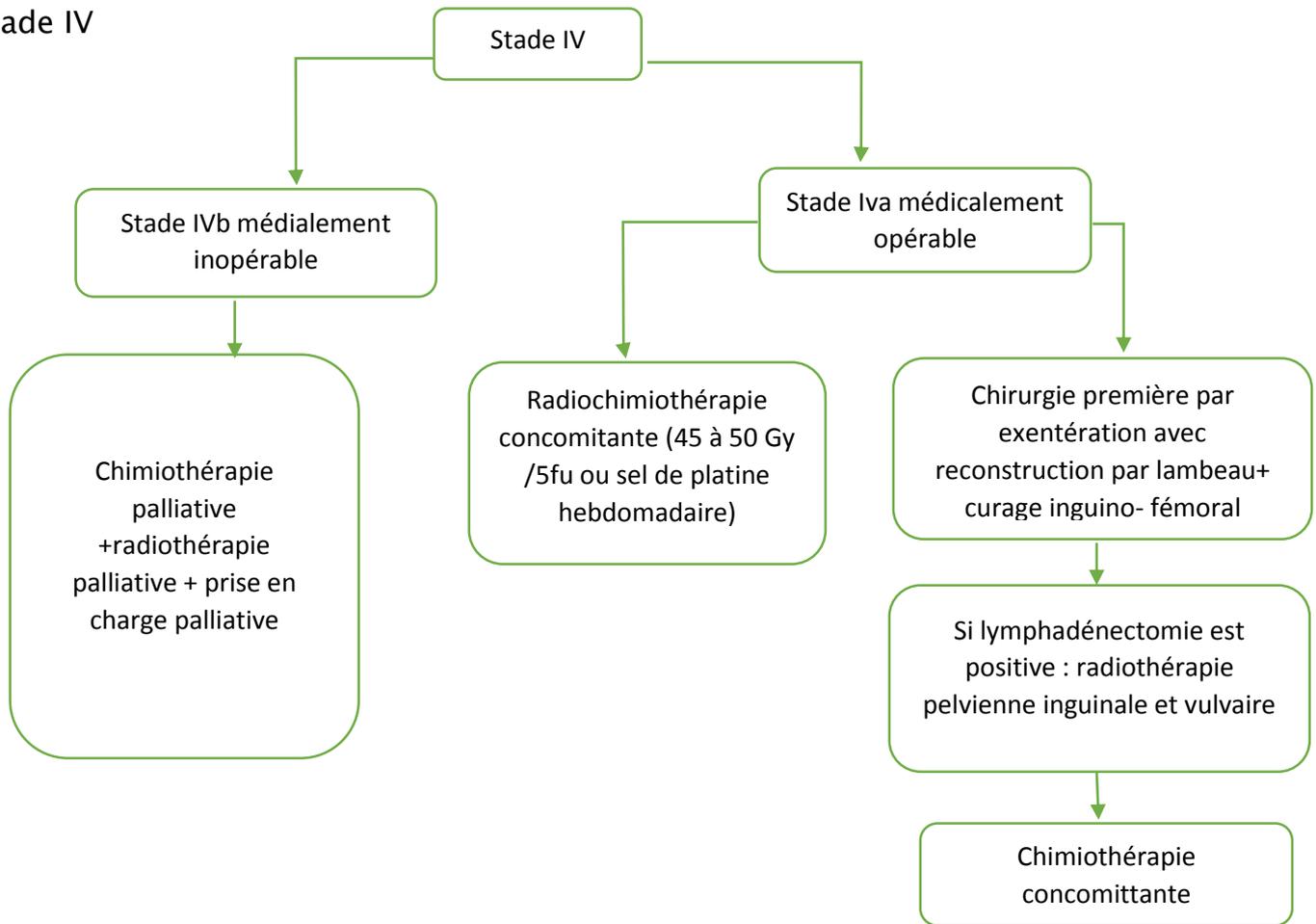
Si  
patiente  
non  
opérable



Stade III :



Stade IV



## 7. Surveillance :

### **Examen périnéal et touchers pelviens, palpation ganglionnaire :**

Tous les 4 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

- **Surveillance échographique inguinale :**

Tous les 4 à 6 mois pendant les 2 premières années.

- **Chez les patientes non irradiées :**

IRM pelvienne si possible à 6 ou à la 8 semaines.

- **VIN**

Surveillance rapprochée tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

## Cancer du vagin :

### 1.Épidémiologie :

Les tumeurs primitives du vagin sont très rares. Les cancers primitifs du vagin représentent 1 à 2% des tumeurs malignes gynécologiques. L'incidence du cancer primitif du vagin est estimée de 0.3/100 000 à 1/100 000. La mortalité imputable à ce cancer est en France de 0,25 / 100 000. Dans la majorité des cas, il s'agit de cancer épidermoïde avec un pic de fréquence se situe entre 70 et 80 ans tandis que pour les adénocarcinomes, plus rares, se développent à partir des canaux müllériens. Ceux-ci étaient plus fréquents dans les années 70 chez les jeunes filles de 15-20 ans exposées in utero au distilbène. Les facteurs de risque retenus sont essentiellement infectieux et mécaniques. Une hygiène déficiente, des leucorrhées semblent favoriser l'apparition d'un cancer mais l'infection à HPV qui est l'élément dominant. On retrouve dans les cancers du vagin les mêmes HPV oncogènes que dans les cancers du col. Un prolapsus du 3e degré négligé ou traité par pessaire est retrouvé dans 4 à 20% des cas. Dans ce cas, la lésion prend l'aspect d'une infiltration circulaire.

### 2.Le diagnostic positif

Les signes présents lors de la première consultation sont des métrorragies spontanées ou provoquées dans 80% des cas. Des leucorrhées dans 20% des cas, des douleurs dans 10% des cas, parfois des adénopathies inguinales métastatiques, et rarement une hématurie ou une masse vaginale. On notera à part, la découverte systématique lors d'un examen de routine d'une lésion adénocarcinomateuse chez une femme jeune ayant été exposée in utero au Distilbène, En cas de tumeur vaginale évoluée, une dysurie, une hématurie, des signes rectaux, une thrombose pelvienne, un œdème d'un membre inférieur ou encore une fistule recto-vaginale ou vésico-vaginale peuvent apparaître. La présence de ces signes impose la réalisation d'une biopsie.

### **3. Bilan à réaliser :**

- **Examen gynécologique complet avec description de la cloison rectovaginale + frottis cervical et biopsie si nécessaire**
  - ✓ La biopsie doit être profonde qui aide à apprécier le degré d'infiltration tumorale, réalisée aux 3 étages vaginaux et sur toutes les parois du vagin.
  - ✓ Description des adénopathies inguinales.
- **Cystoscopie rectoscopie :**
  - ✓ Systématiques pour les localisations antérieures et postérieures et les tumeurs à partir.
- **Échographie endovaginale et ou endorectale :**
  - ✓ Si possible avec doppler pour préciser la topographie, l'infiltration et la morphologie de la lésion
- **IRM abdomino pelvienne avec opacification vaginale ou une TDM abdomino pelvienne en option avec un complément d'une IRM pelvienne injecté.**
- **Pet scanner :**
  - ✓ Au-delà de stade 2
  - ✓ Métastases sont rares
- **Dosage du SCC en option.**

#### 4. Anatomopathologie :

- **Types histologiques :**
- **Les carcinomes épidermoïdes** représentent 75 à 95% des tumeurs du vagin. Les adénocarcinomes 5 à 10 %, les autres formes histologiques étant rares.
- **L'adénocarcinome à cellules claires** survient entre 10 et 20 ans touchant une fille sur 1 000 exposée in utero au DES. En dehors de l'exposition au DES, l'adénocarcinome se voit chez les femmes plus âgées. Il est comparable à celui rencontré au niveau de l'endomètre.
- **Les mélanomes** représentent 1 à 3 % des cancers. Ils surviennent le plus souvent sur une lésion pigmentée lentigo ou mélanose. La forme la plus fréquente est nodulaire. Tous les types cellulaires sont représentés avec une prédominance de la forme anaplasique.
- **Les sarcomes** sont également très rares. Il peut s'agir de léiomyosarcome, d'angiosarcome, de sarcome alvéolaire. Le sarcome botryoïde survient essentiellement chez l'enfant en bas âge.
- Enfin, on peut rencontrer de façon exceptionnelle des tumeurs du sinus endodermique.
  - **Les informations doivent figurer dans le compte rendu d'anatomopathologie :**
  - La taille tumorale
  - Le degré d'infiltration
  - Les limites de la pièce en mm
  - Les emboles lymphatiques.
  - Le nombre de ganglions prélevés et envahis
  - L'effraction capsulaire ganglionnaire et la taille de ganglion le plus grand

**5. Classification– stadification :**

TNM	Description	FIGO	N/M
T1	Tumeur limitée au vagin	I	N0
T2	Tumeur intéressant les tissus para-vaginaux (paracervix)	II	N0
T3	Tumeur s'étendant à la paroi pelvienne	III	N0–N1
T4	Tumeur envahissant la muqueuse de la vessie le rectum et/ou s'étendant au-delà du petit bassin	IVA	Tous les NM0
M1	Métastase à distance	IVB	M1
<b>N</b> <b>adénopathies</b> <b>régionales</b>	2/3 supr du vagin : ganglions pelviens 1/3 inférieurs : ganglions inguinaux et fémoraux		
<b>Nx</b>	Statut inconnu		
<b>N0</b>	Pas de signe d'envahissement ganglionnaire		
<b>N1</b>	Envahissement des ganglions lymphatiques régionaux		
<b>Mx</b>	Statut inconnu		
<b>M0</b>	Pas de métastatse		

## 6. Traitement :

### a) Chirurgie : [83–86]

Le type de chirurgie va dépendre de l'âge de la patiente, de la localisation tumorale et de son degré d'envahissement. Elle sera donc adaptée au cas par cas, et correspondront à :

- **Colpectomie limitée voire totale, isolée ou associée :**
  - ✓ Soit à une hystérectomie élargie par voie haute avec lymphadénectomie iliaque externe, ou par voie basse (intervention de Schauta).
  - ✓ Soit à une vulvectomie radicale avec lymphadénectomie inguino-crurale (1/3 inférieur)
- **–Vulvocolpohystérectomie élargie (toute la hauteur du vagin)**
  - ✓ Exentération pelvienne antérieure (vessie), postérieure (rectum), voire totale avec dérivation urinaire et/ou digestive.
- **Place du curage :**
  - ✓ Non systématique pour stade I
  - ✓ Option : technique du ganglion sentinelle par lymphoscintigraphie.
  - ✓ Recommandé à partir du stade II
  - ✓ Pelvien si lésion des 2/3 supérieurs du vagin et inguinal si 1/3 inférieur.
  - ✓ Curage lombo-aortique à discuter en cas de tumeur  $\geq 4$  cm.

### b) La radiothérapie [87,89,90]

- **Volumes-cibles**
  - ✓ GTV (volume-cible macroscopique) : il correspond à l'ensemble de la tumeur visible à l'examen clinique et à l'IRM.
  - ✓ CTV (volume-cible microscopique) : il englobe le vagin en totalité, le col utérin si l'utérus est en place et les paramètres en totalité. En l'absence d'atteinte ganglionnaire patente, seuls les relais iliaques internes et externes sont inclus

dans le CTV. Les ganglions inguinaux doivent être inclus en cas de tumeur du tiers inférieur du vagin.

✓ PTV (volume-cible prévisionnel) : une marge de 1 cm est recommandée.

- **Doses**

✓ 45 à 50 Gy, 1,8 Gy à 2 Gy par fraction, 5 séances par semaine.

✓ Un boost de 10 à 15 Gy peut être réalisé sur une adénopathie et/ou sur les paramètres.

✓ Si pas de curiethérapie complémentaire, un boost en radiothérapie externe au niveau du GTV résiduel doit être réalisé (dose totale 66 à 70 Gy).

- c) **Curiothérapie : [88]**

✓ Vaginale ou utéro-vaginale si lésion du 1/3 supérieur du vagin.

✓ Endocavitaire et/ou interstitielle en fonction de l'extension en profondeur

✓ Généralement la curiethérapie interstitielle est recommandée dès que l'infiltration dépasse 3 à 5 mm.

✓ A débit pulsé (PDR) ou technique HDR.

✓ Il est fortement recommandé d'utiliser une curiethérapie 3D (dosimétrie à partir d'un scanner ou d'une IRM). Les volumes-cibles proposés sont :

✓ GTV : extension macroscopique au moment de la curie (examen clinique + IRM)

✓ "CTV HR" (haut risque) : GTV + extensions extravaginales présumées (zones grisées à l'IRM)

✓ "CTV RI" (risque intermédiaire) : "CTV HR" + zones d'extension initiale avant traitement.

✓ Dose : 70 à 75 Gy si curiethérapie seule ou 25 à 30 Gy en complément de la RTE.

d) **La chimiothérapie [91–92]**

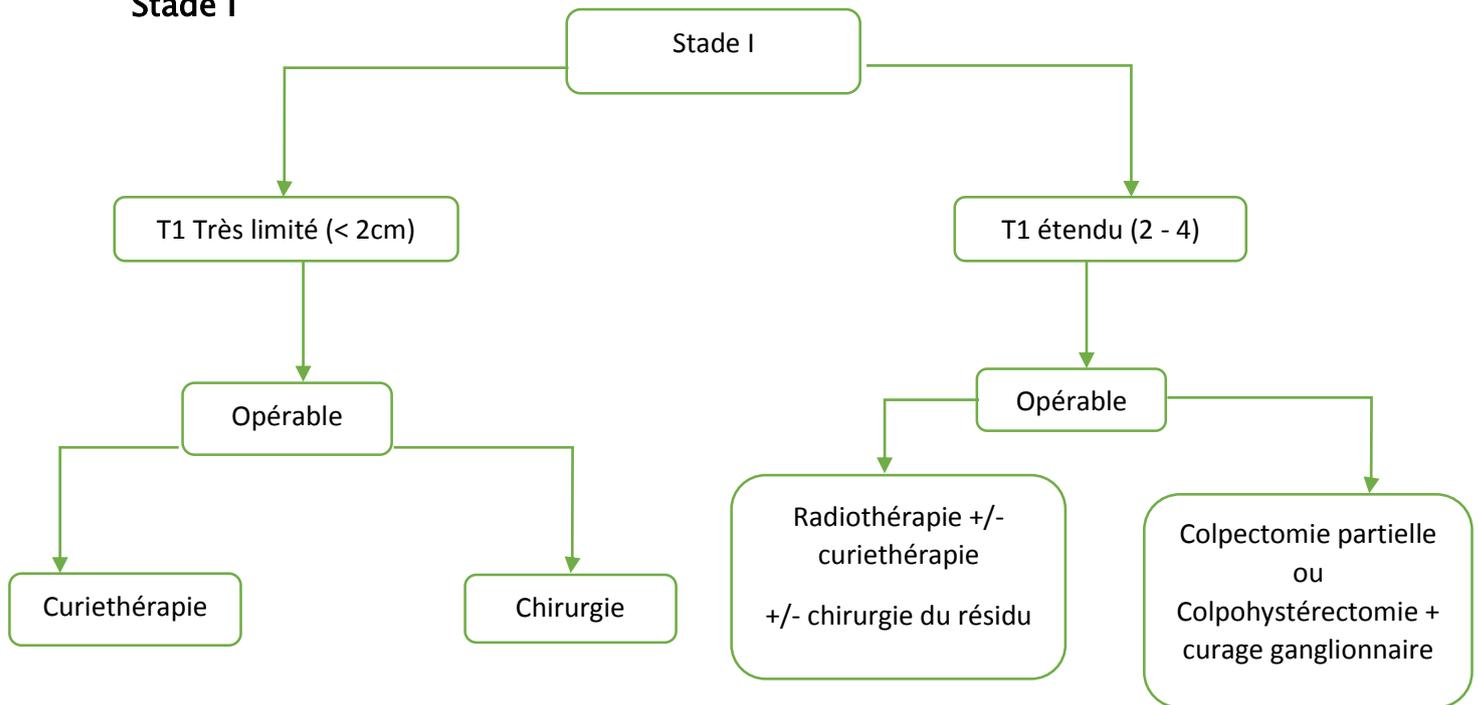
- **Concomitante :**
  - À discuter par analogie avec le col utérin (pas de niveau de preuve 1)
  - Recommandation : cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire (à adapter à la fonction rénale).
- **Métastatique :**
  - pas de standard
  - **Recommandation :** sels de platine seuls ou en association [topotécan (1.5mg/m<sup>2</sup> j1j2j3j4j5 j1=j21) ou paclitaxel ( 175mg/m<sup>2</sup> j1=j21)].

Les résultats de la chimiothérapie sont décevants.

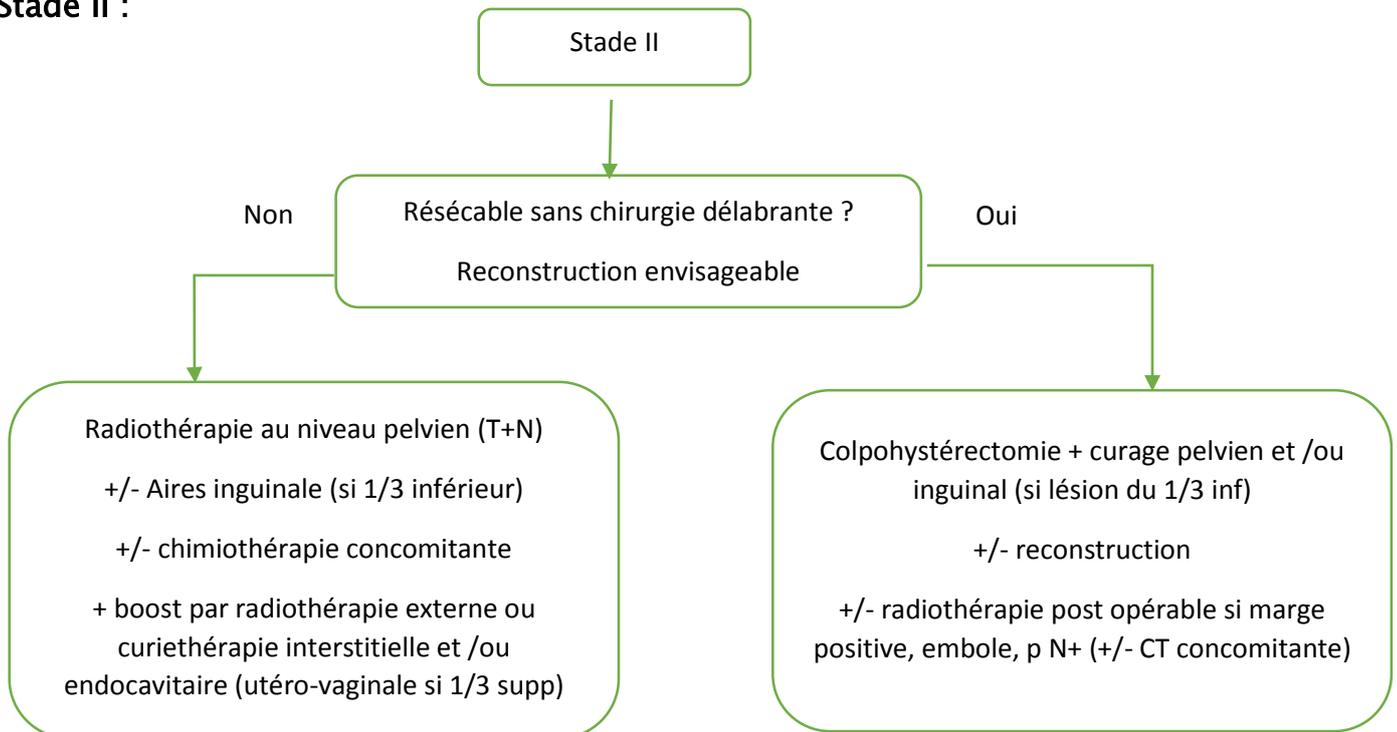
- ✓ On peut associer selon des protocoles variés : 5 fluoro-uracile, cddp, bleomycine, mytomycine ou encore 5-fu, methotrexate, cyclophosphamide, vincristine pour les formes épidermoïdes.
- ✓ pour les formes glandulaires, on emploie : l'adriamycine (60mg/m<sup>2</sup>), le methotrexate, le cyclophosphamide et l'actinomycine D.

e) **Indications :**

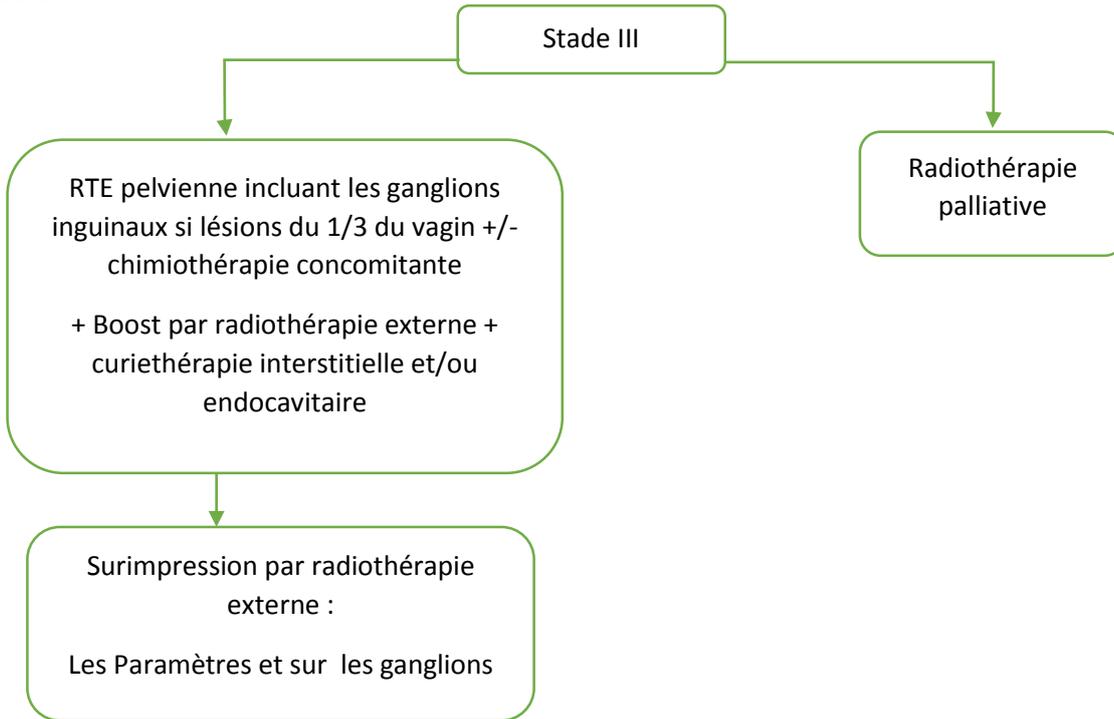
**Stade I**



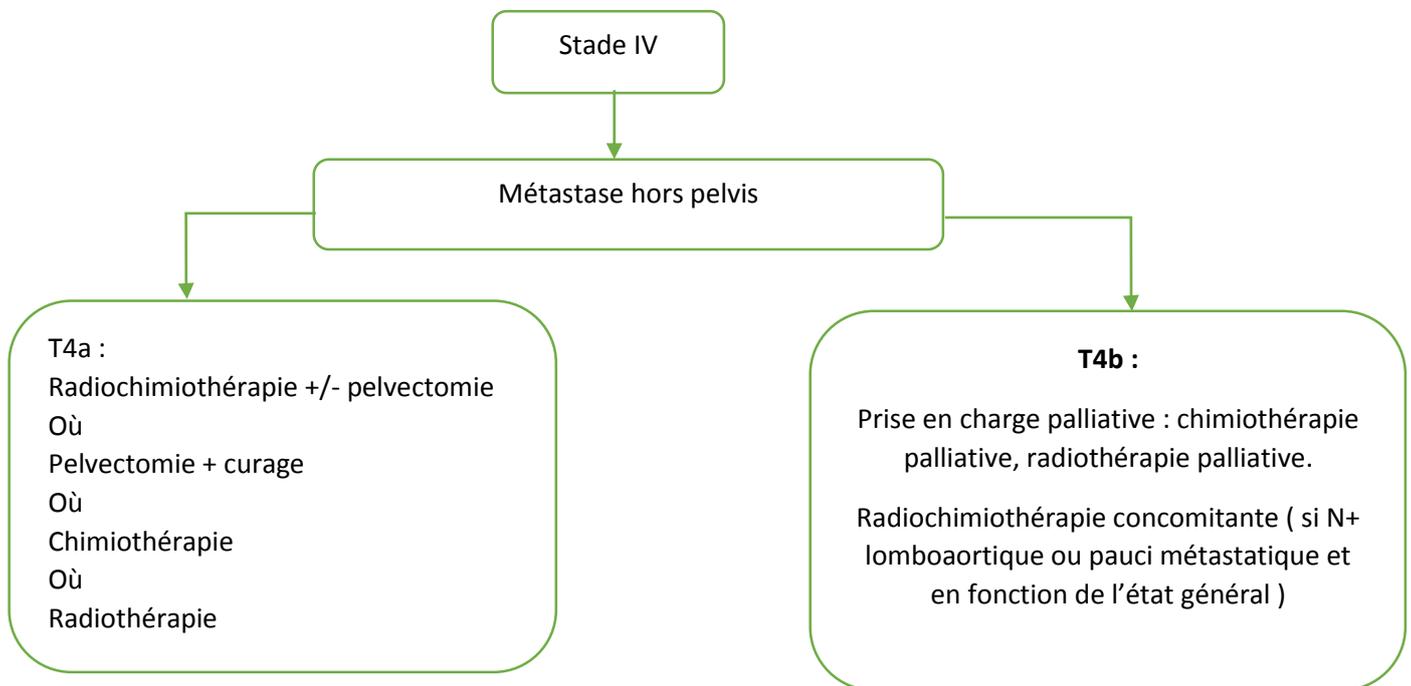
**Stade II :**



**Stade III :**



**Stade IV :**

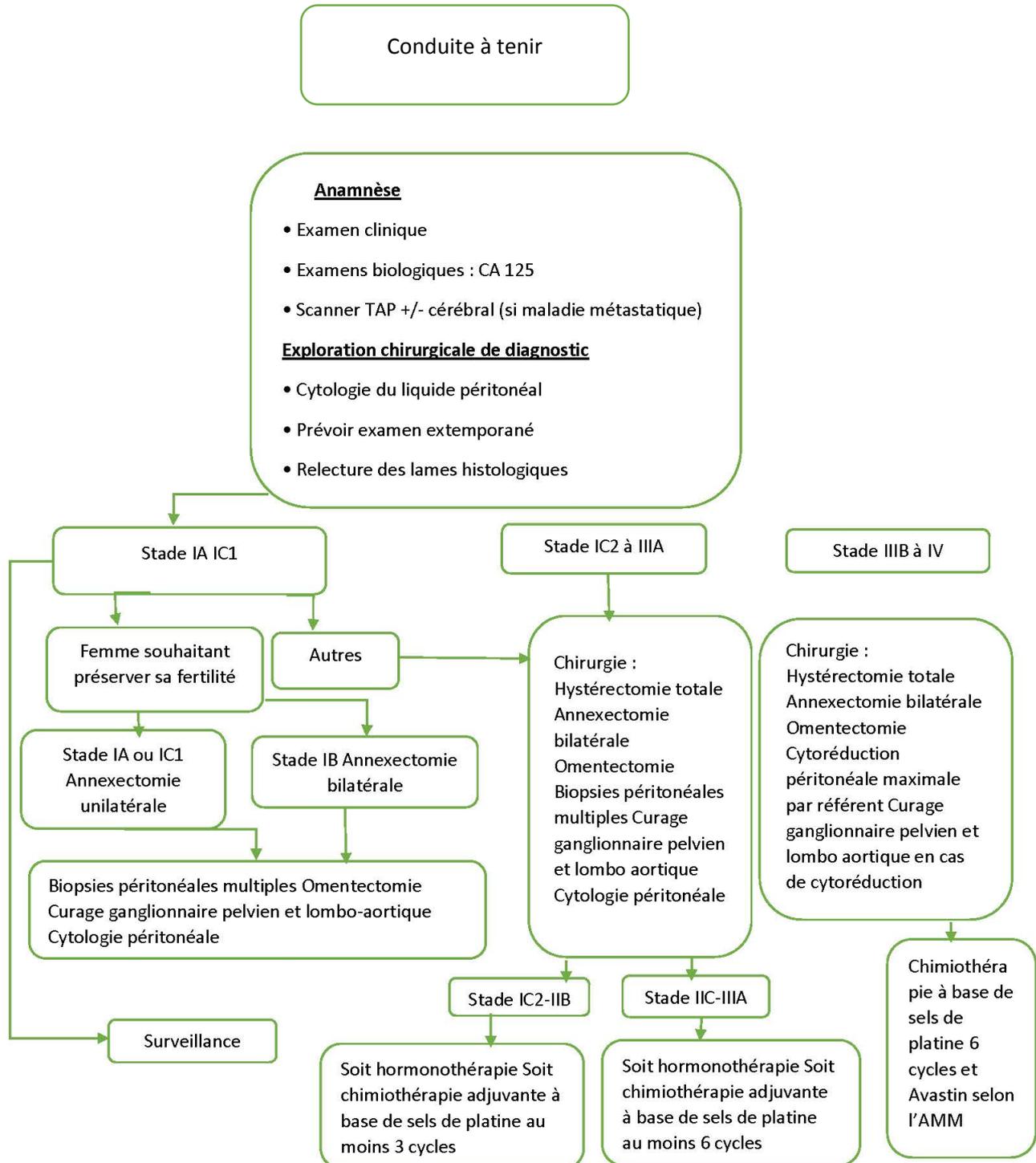


## **7. Surveillance :**

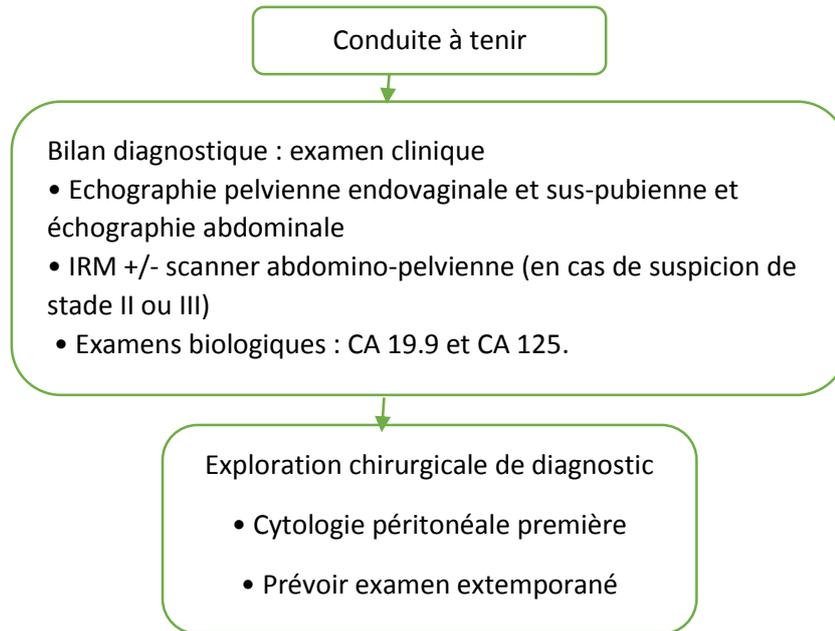
- **Touchers pelviens et surveillance ganglionnaire :**  
Tous les 4 mois les 2 premières années, puis 2 fois par an pendant les 3 années suivantes puis 1 fois par an
- **Pas de cytologie systématique. Si doute biopsie.**
- **Le dosage SCC : Si élevé initialement.**
- **L'existence d'une symphyse vaginale post thérapeutique peut rendre utile la réalisation d'une surveillance annuelle par IRM**

## Les tumeurs rares d'ovaire :

- Les adénocarcinomes séreux de bas grade d'ovaire : [93]
- ✓ La conduite à tenir



- Les tumeurs borderline de l'ovaire :[93]
- La conduite à tenir



✓ **Tumeur borderline séreuse de l'ovaire :**

Chez une femme souhaitant préserver sa fertilité ultérieure ou sa fonction endocrine Tumeur de stade I macroscopique.

Reconnue lors de l'intervention (extempo)

Méconnue lors de l'intervention

Traitement conservateur :

**a. si tumeur unilatérale :** Annexectomie unilatérale, voire kystectomie

**b. si tumeur bilatérale :** modalités du traitement conservateur dépend de la taille des lésions (de façon optimale : kystectomie bilatérale si techniquement possible)

**2. Si traitement conservateur d'une partie d'un ovaire impossible (atteinte ovarienne importante imposant une annexectomie bilatérale ou unilatérale sur ovaire unique)**

**a. conservation de l'utérus**

**b. cryopréservation** ovarienne et/ou recueil ovocytaire avec le centre PMA expert (si < 35 ans)

**3. Stadification péritonéale** (cytologie péritonéale, omentectomie, biopsies péritonéales multiples)

**4. Pas de chirurgie ganglionnaire**

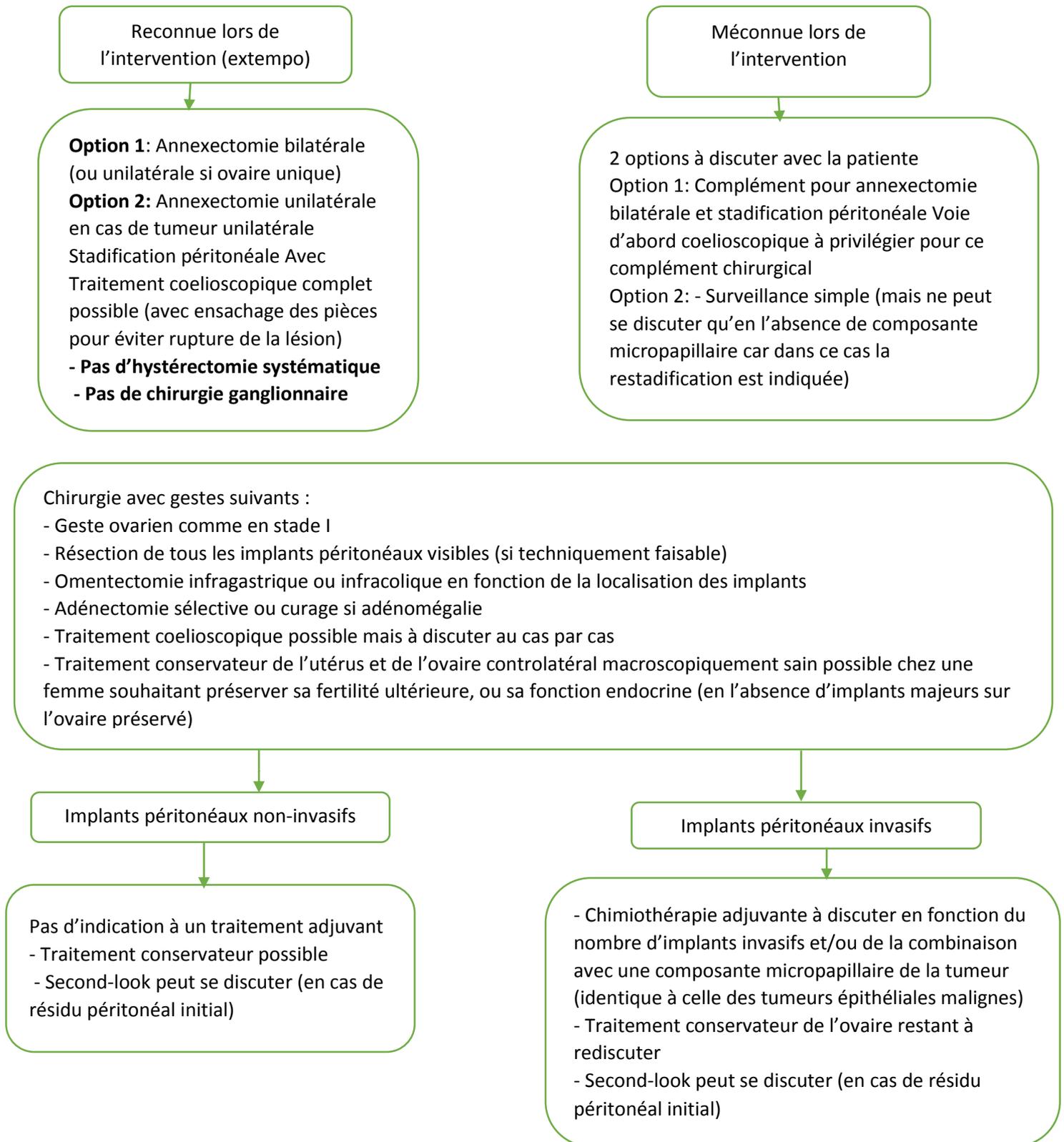
**5. Traitement coelioscopique** complet possible ensachage des pièces et si possible pas de rupture de la lésion

Si absence de composante micro papillaire et exploration péritonéale complète et normale lors de la première chirurgie \ pas de re stadification

Dans les autres cas : Re stadification péritonéale - Voie coelioscopique à privilégier

Pas d'indication à un traitement adjuvant sauf si l'on trouve de nombreux implants invasifs après restadification

Chez une femme ne souhaitant plus préserver sa fertilité ultérieure ni sa fonction endocrine Tumeur de stade I macroscopique

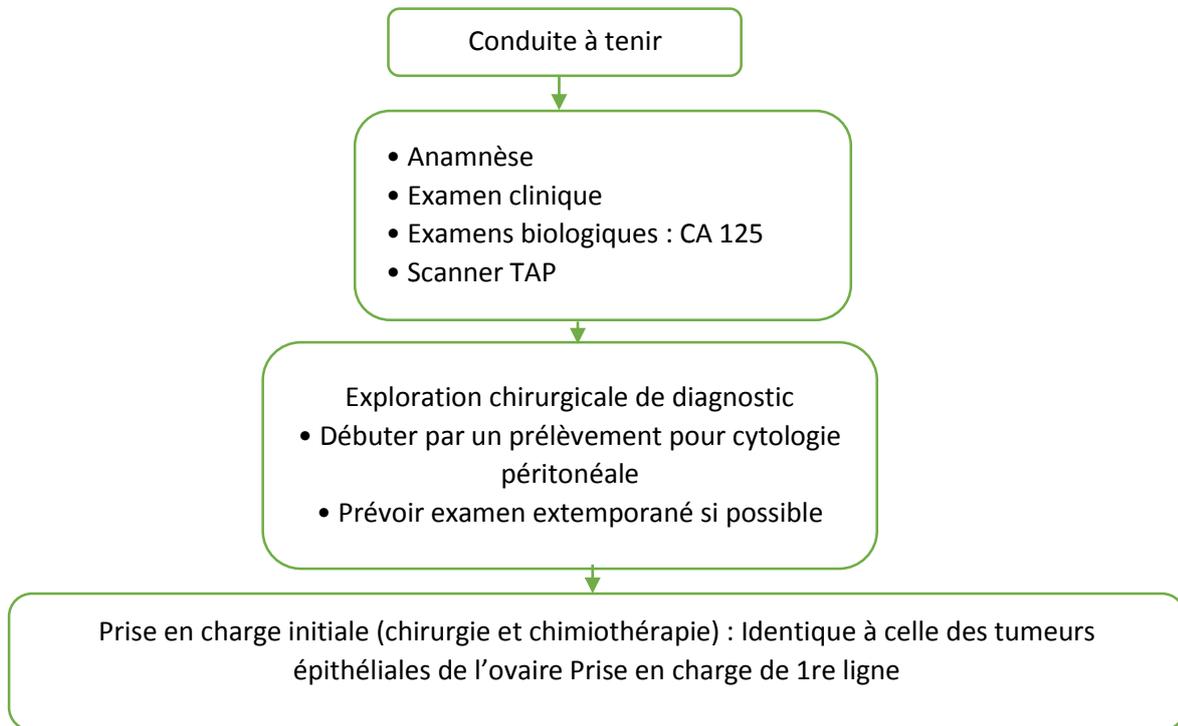


- **Tumeur borderline mucineuse de l'ovaire : [93]**

Traitement identique aux tumeurs séreuses avec en plus :

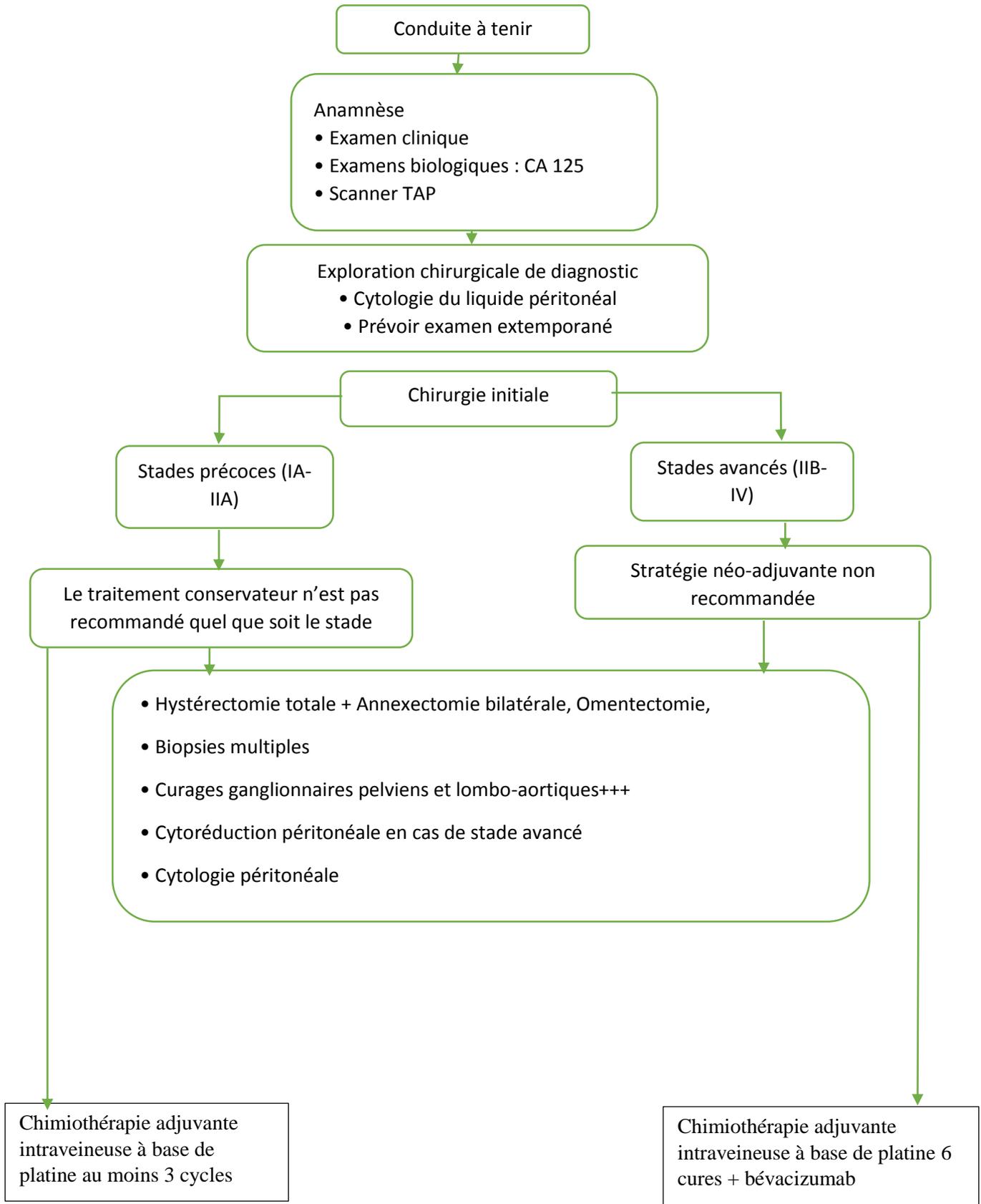
1. Indication voie d'abord laparotomique plus large car tumeur volumineuse, en évitant la rupture
2. En cas de traitement conservateur, privilégier l'annexectomie à la kystectomie (si annexe controlatérale présente et normale)
3. En cas de tumeur bilatérale ou d'atteinte péritonéale : bilan digestif (coloscopie et fibro gastrique et écho-endoscopie haute)
4. Indication de chirurgie de restadification péritonéale (si non réalisée initialement) en cas de composante de carcinome intra-épithélial associé et/ou de microinvasion stromale associée
5. Appendicectomie systématique dans le cadre de la restadification (en cas de tumeur de type intestinal) / à discuter
6. En cas d'atteinte péritonéale, discuter le cas avec un pathologiste référent car situation rare
7. Si pseudomyxome péritonéal associé, discuter résection péritonéale complète et CHIP dans le même temps opératoire

- **Le carcinosarcome**
- **La conduite à tenir :**



• Le carcinome à cellule clair d'ovaire : [93]

• La conduite à tenir



Si bilatéral : rechercher un cancer rénal métastatique (TDM ou échographie rénale)

- **L'adénocarcinome mucineux de l'ovaire : : [93]**
- **La conduite à tenir**

Anamnèse (appendicectomie, antécédents de chirurgie ovarienne pour cystadénome ou borderline mucineux, troubles digestifs)

- Examen clinique et biologiques (CA125, CA19-9, ACE)

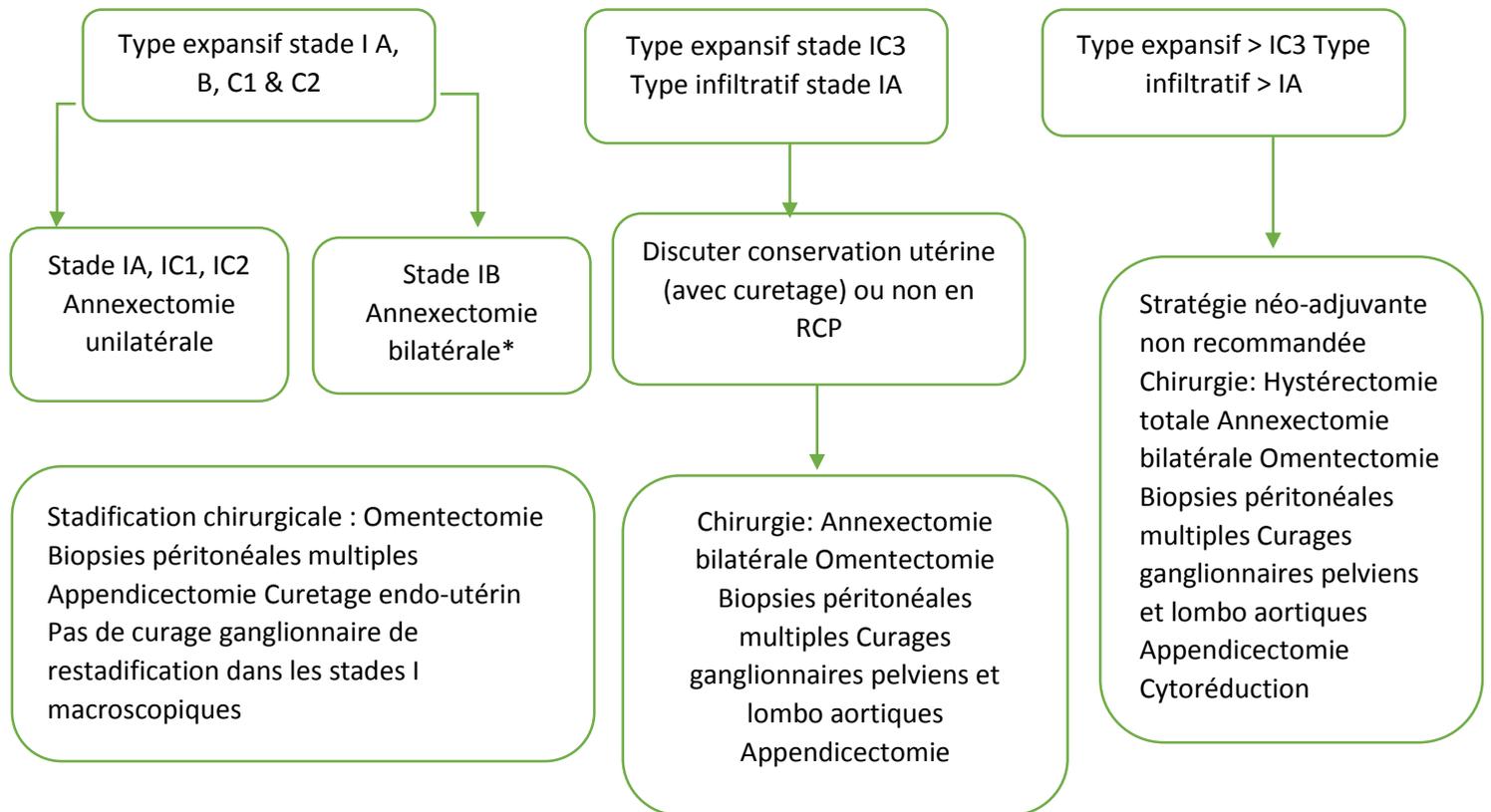
- Scanner TAP

- Echo / Endoscopies digestives si tumeur étendue au-delà d'un seul ovaire

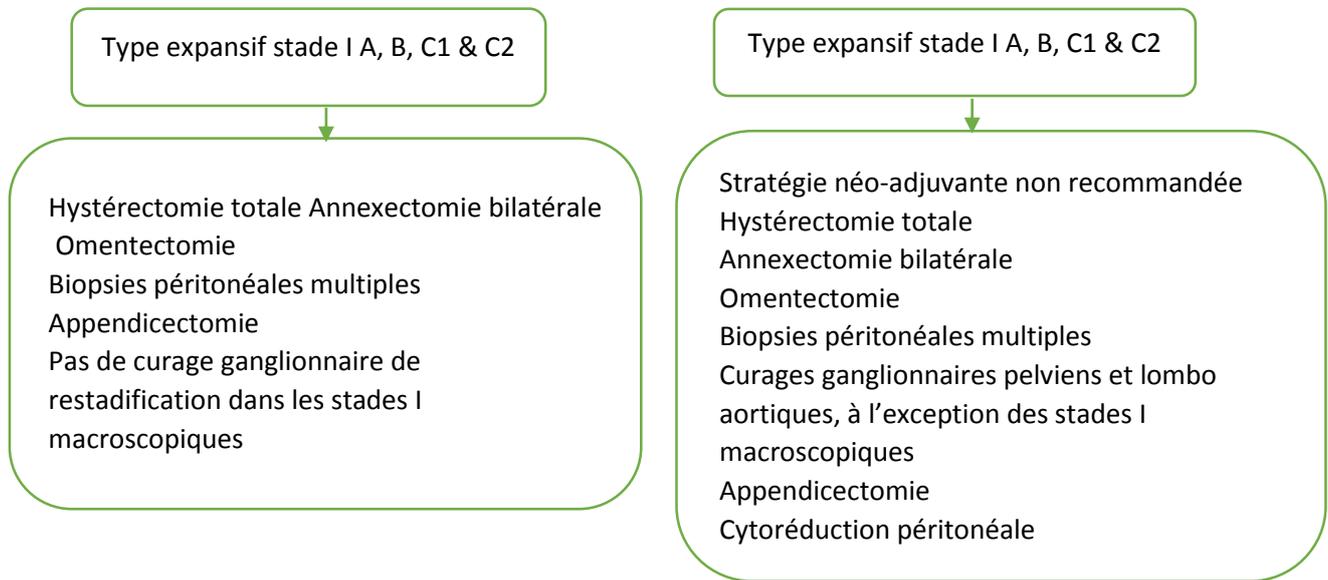
Préciser dans le CR opératoire

- Rupture tumorale +++ : absente, pré-opératoire (IC2), per-opératoire (IC1) ou post-opératoire (manipulation post-extraction)
- Cytologie péritonéale (IC3)
- Relecture des lames histologiques +++
- Échantillonnage large de la tumeur (2 blocs/cm)
- Immuno-histochimie standard + HER2 et mutation KRAS, si stade avancé
- Préciser dans le compte-rendu - le type expansif ou infiltratif +++ - la présence d'un contexte mucineux (cystadénome, borderline, carcinome intra-intra-épithélial) ou tératome

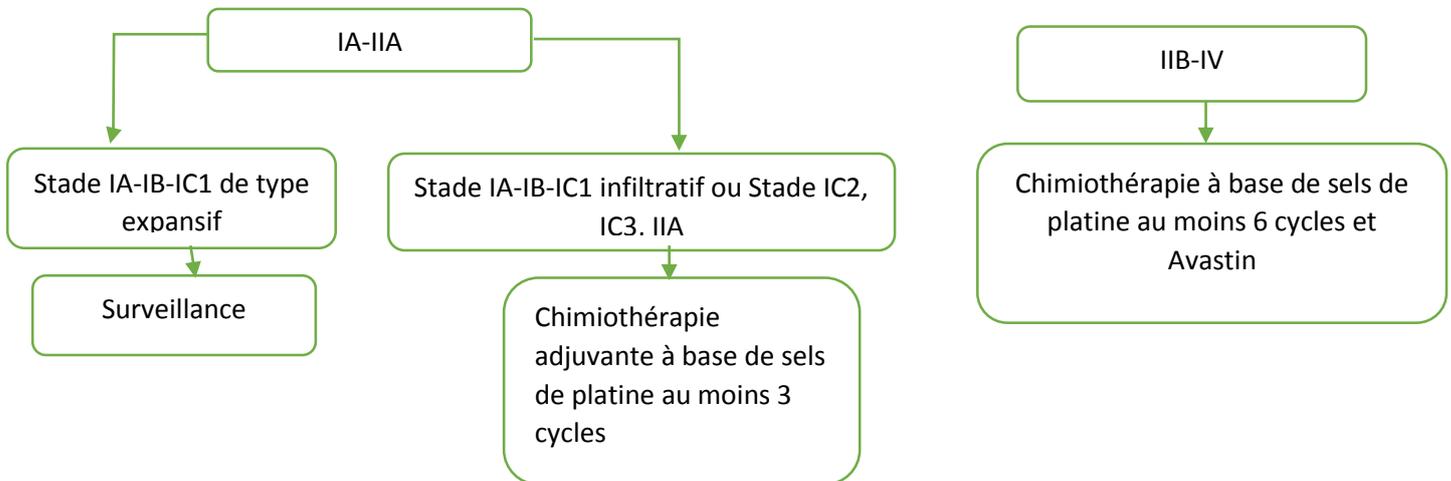
Chez une femme souhaitant préserver sa fertilité ultérieure ou sa fonction endocrine :



Chez une femme ne souhaitant plus préserver sa fertilité ultérieure ni sa fonction endocrine :



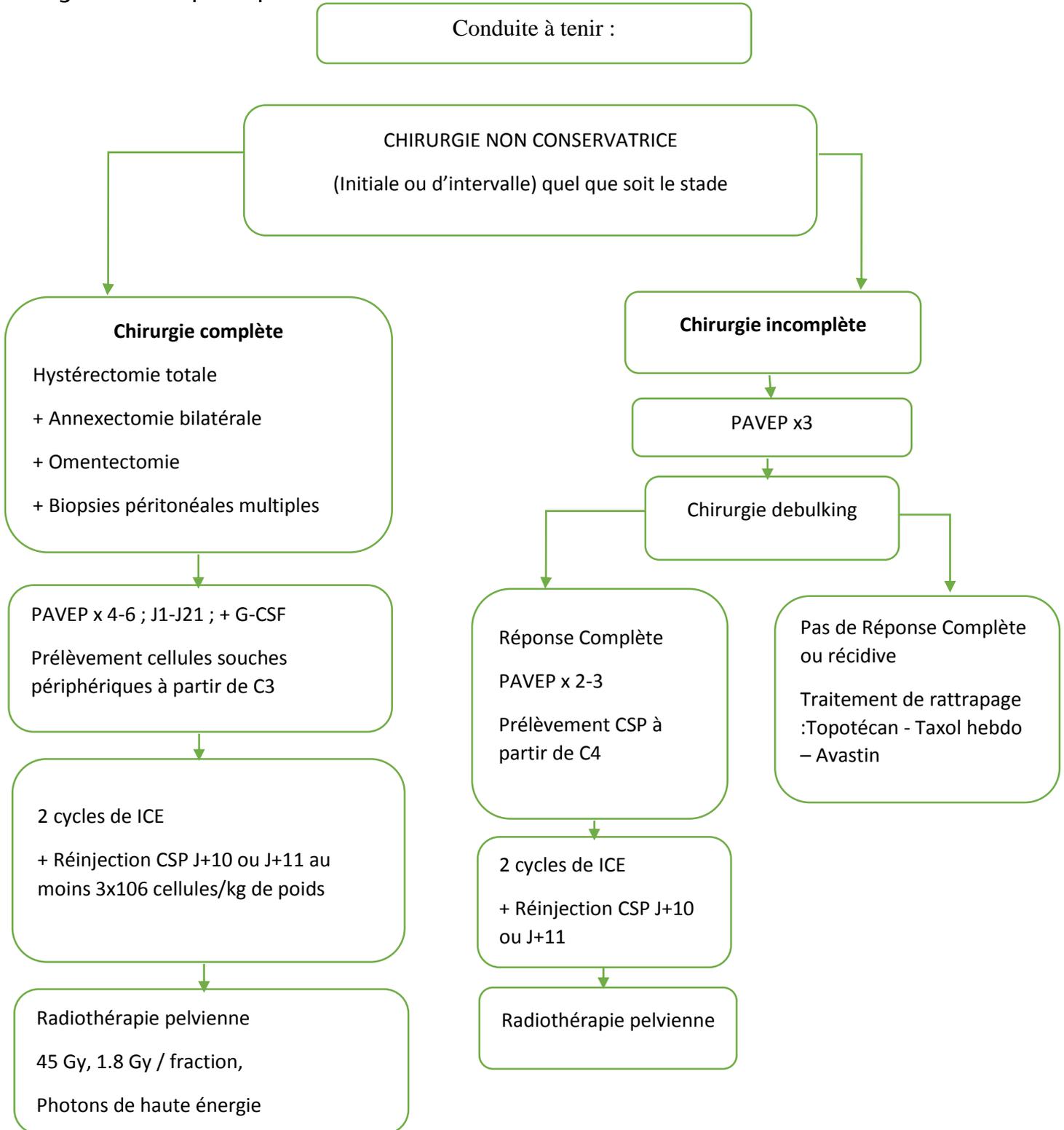
Traitement adjuvant :



- Les carcinomes à petite cellule de l'ovaire : [93]
- Conduite à tenir :

Urgence thérapeutique.

Conduite à tenir :



### Protocole de chimiothérapie

- **PAVEP**

Cisplatine : 100 mg/m<sup>2</sup> J1 à C1 puis 80 mg/m<sup>2</sup> J1 à > C2

Adriamycine : 40 mg/m<sup>2</sup> J1

Vépéside : 75 mg/m<sup>2</sup>/j J1-3

Cyclophosphamide : 300 mg/m<sup>2</sup>/j J1-3

Prélèvement des cellules souches entre C2 et C4 de PAVEP

- **ICE :**

Etoposide 300 mg/m<sup>2</sup>/j 5 jours (en répartissant la perf:150 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures pendant 5 jours), ifosfamide 2,4 g/m<sup>2</sup>/j 5 jours, Carboplatine AUC 4/jour 5 jours

Soit au total, etoposide 1500 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin AUC 20, ifosfamide 12 g/m<sup>2</sup>

- **Topotécan -Taxol hebdo -Avastin**

Topotécan : 2,5 mg/m<sup>2</sup>/semaine J1-8-15 ; 30 mins

Taxol : 80 mg/m<sup>2</sup>/semaine J1-8-15 ; 1 heure J1=J28

Avastin en option après

- **Tumeurs des Cordons Sexuels : [93]**
- **Conduite à tenir**

#### Conduite à tenir

##### Anamnèse

- Examen clinique
- Examens biologiques : CA125, Inhibine B, AMH si signe hyperoestrogénie et/ou T de la granulosa, Δ4 androstènedione, testostérone si hirsutisme ou virilisme et/ou T Sertoli Leydig
- Scanner TAP

##### Cytologie du liquide péritonéal première

- Relecture des lames histologiques
- Recherche de la mutation de FOXL2/DICER1

**Les types histologiques :**

**A Tumeurs des cordons sexuels**

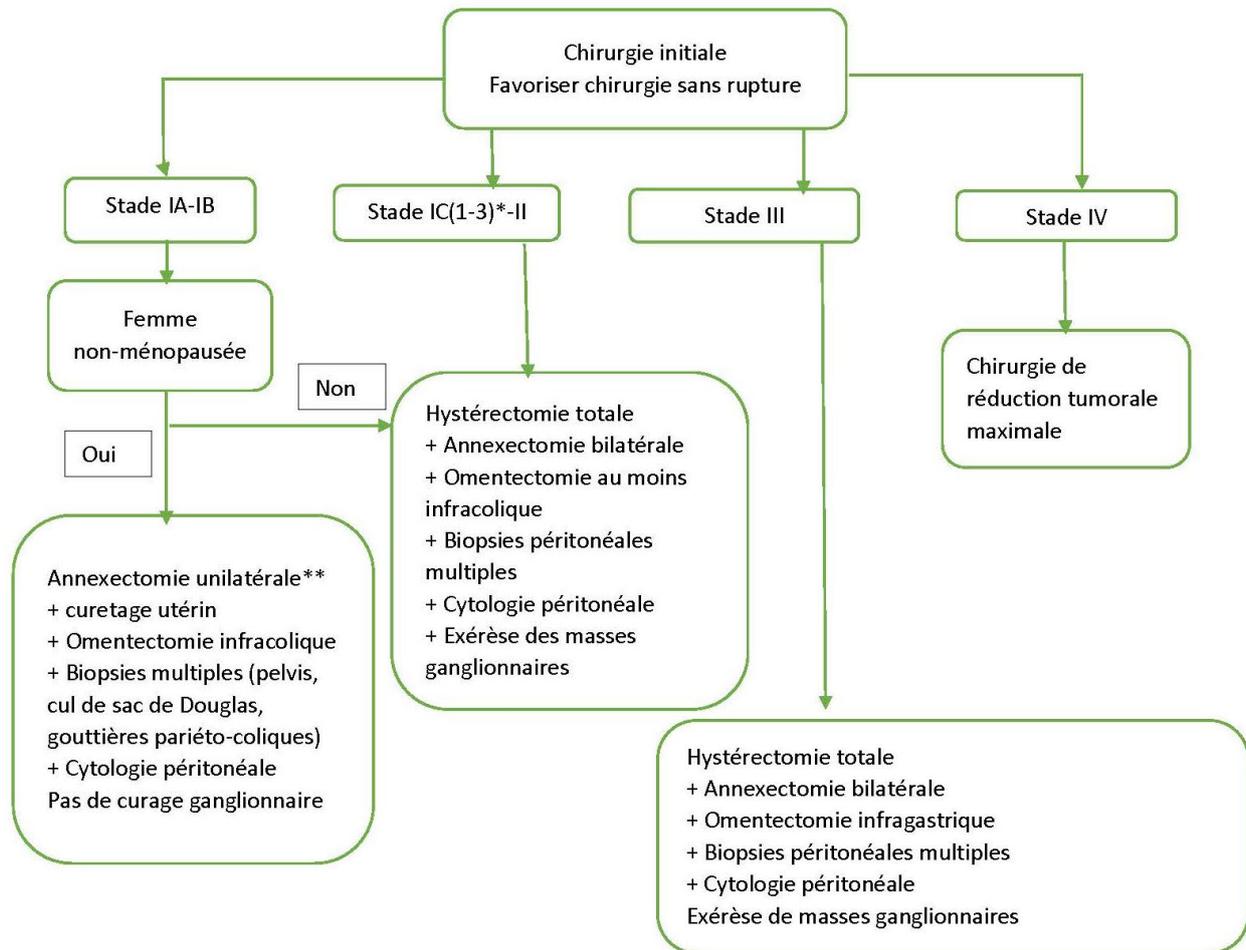
1. Tumeur de la granulosa de type adulte
2. Tumeur de la granulosa de type juvénile
3. Tumeur de Sertoli (bénigne)
4. Tumeur à tubules annelées

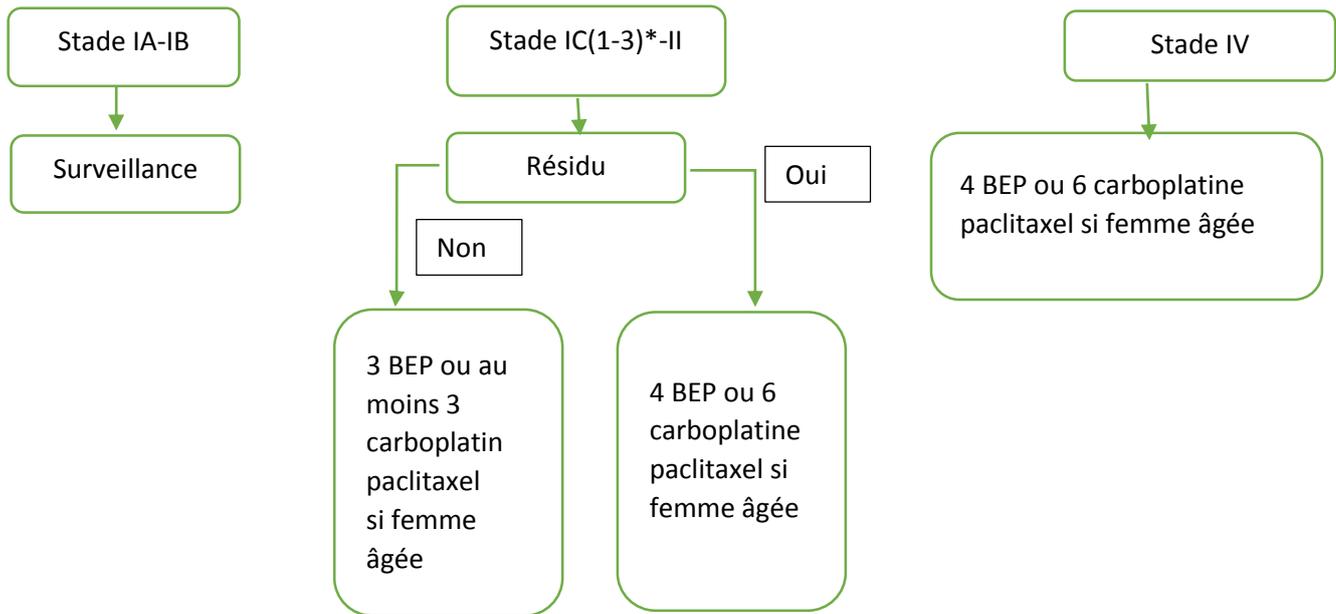
**B. Tumeurs mixtes stromales et des cordons sexuels**

1. Tumeurs de Sertoli-Leydig bien différencié (androgénique, sécrétoire dans 60% des cas)
2. Tumeurs de Sertoli-Leydig moyennement différencié avec éléments hétérologues
3. Tumeurs de Sertoli-Leydig peu différencié avec éléments hétérologues
4. Tumeurs de Sertoli-Leydig rétifformes avec éléments hétérologues
5. Tumeurs des cordons sexuels NOS (sans différenciation)

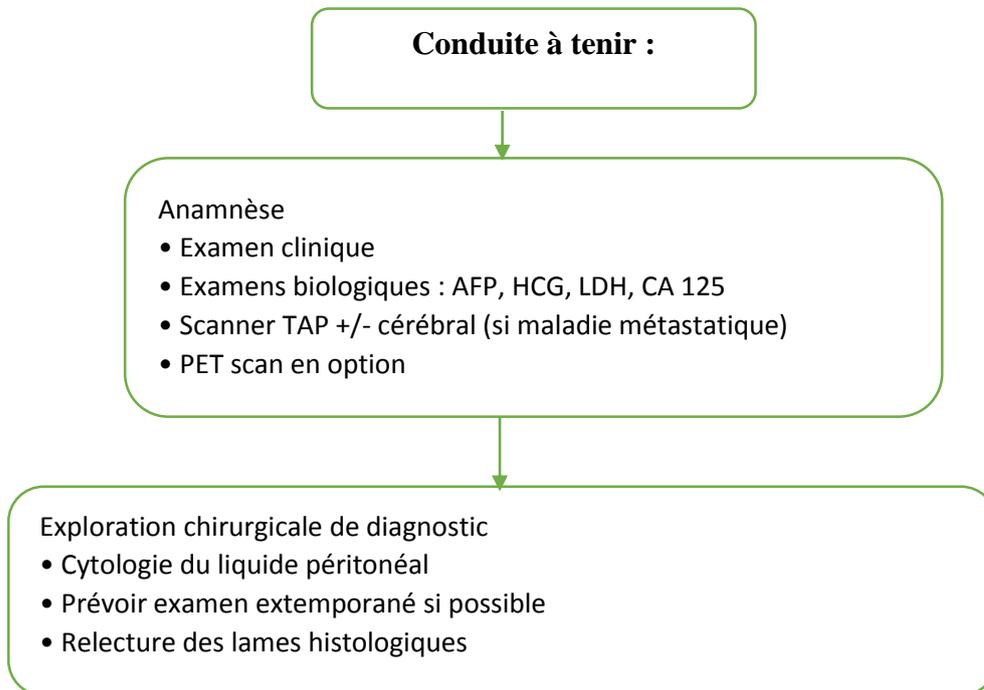
**C. Tumeurs stromales**

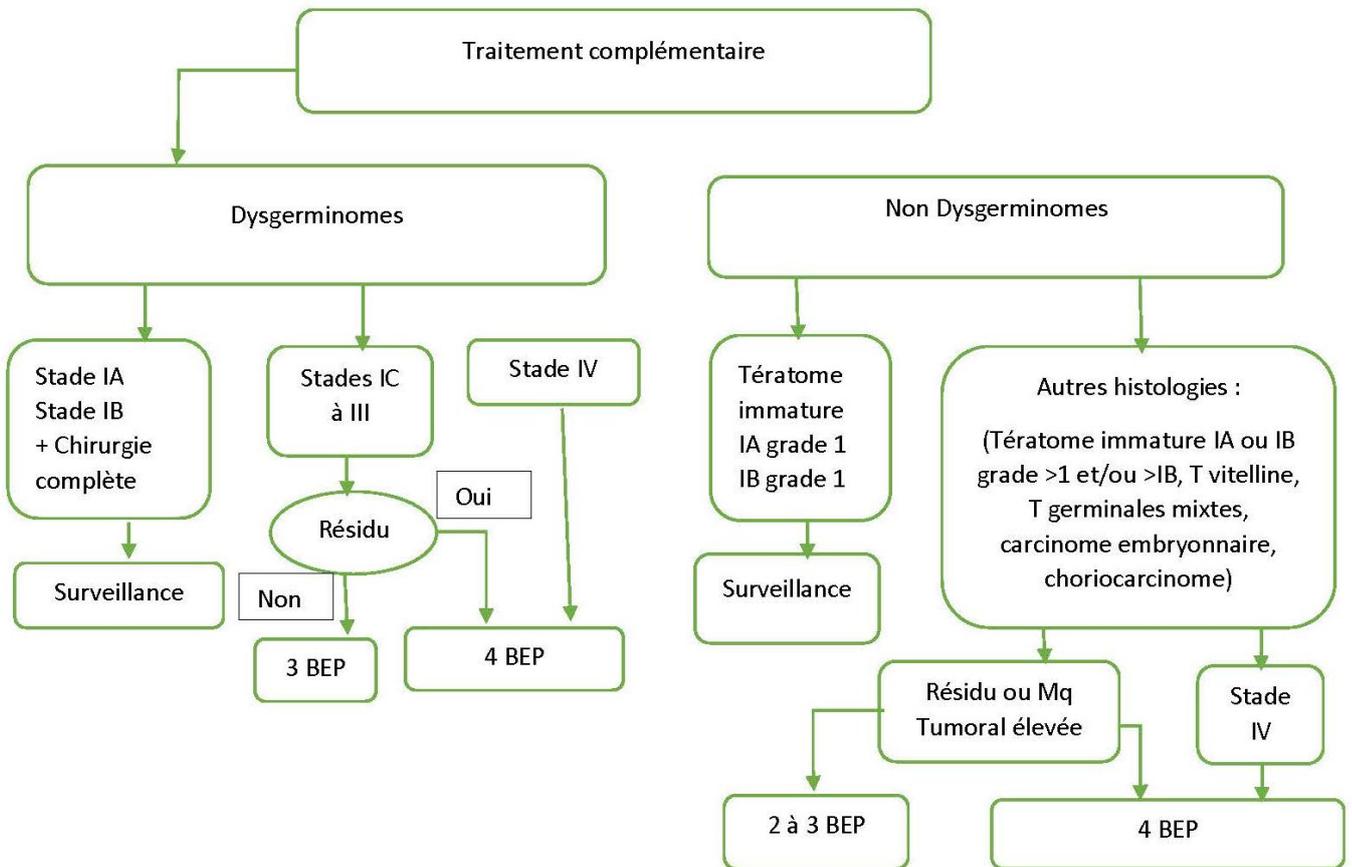
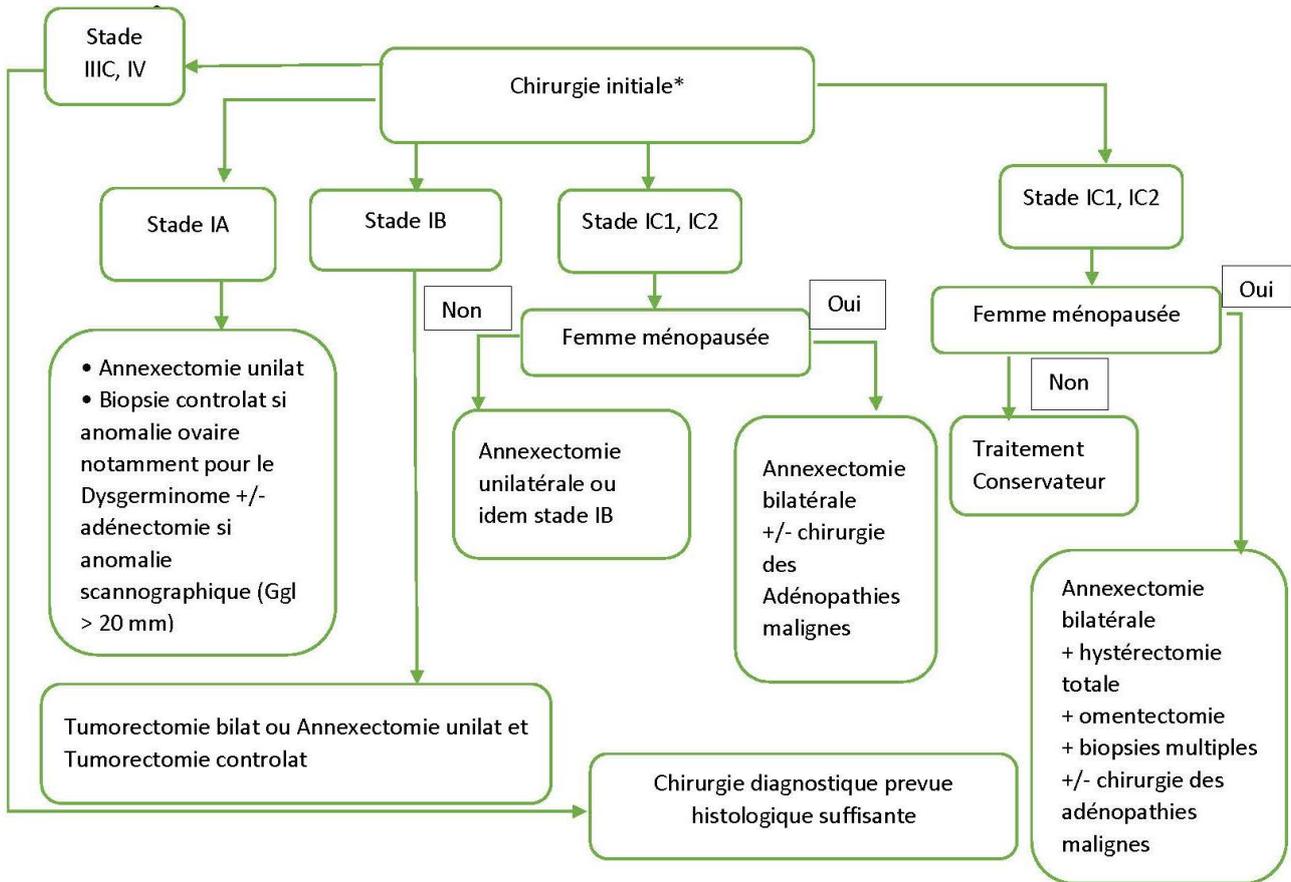
1. Fibrosarcome
2. Tumeurs à cellules stéroïdiennes





- **Tumeurs germinales: [93]**
- **Conduite à tenir :**





## Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles :

### 1.Épidémiologie :

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont constituées d'un large spectre de tumeurs prenant naissance au niveau du tissu trophoblastique placentaire après une fécondation anormale. Elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs gynécologiques malignes. Certaines de ces maladies sont bénignes : la môle hydatiforme complète ou partielle, celles-ci peuvent évoluer vers la malignité (10–20%), on parle alors de maladies trophoblastiques persistantes (MTP). Les MTP sont représentées par : la mole invasive, le choriocarcinome placentaire, la tumeur du site d'implantation. On distingue comme facteurs de risque pour le MTP la race noire, les habitudes alimentaires (beta-carotène), l'âge de reproduction extrême, l'antécédant de Grossesse molaire, le bas niveau socio-économique, certains groupes ABO des parents.

La classification pronostique permet de choisir le traitement adéquat et de prédire l'évolution, cette classification est appliquée à toutes les MTP.

### 2.Diagnostic positif :

La symptomatologie de la MTP est variable selon la forme clinique présente. La patiente présente le plus souvent des métrorragies spontanées, des douleurs abdomino-pelviennes, des pertes vaginales, Masses latéro-utérines, l'anémie, et des signes respiratoires par rapport à la présence de Métastase pulmonaire ou des métastases hépatique.

### 3. Bilan à réaliser :

- $\beta$ -HCG:
- ❖ Ttes les tumeurs trophoblastique sécrètent les  $\beta$ -HCG; excellent marqueur de l'activité tumorale en l'absence de grossesse
- ❖ Diagnostic de MTP (après évacuation de la MH) (INCA) :

- ✚  $\uparrow$  (accroissement d'au moins 10%)  $\beta$  HCG sur 3 dosages hebdo consécutifs sur au moins 2 semaines (J1, J7, J14)
- ✚  $\rightarrow$  (variation moins de 10%)  $\beta$  HCG en plateau sur 4 dosages hebdo consécutifs sur au moins 3 semaines (J1, J7, J14, J21)
- ✚  $\beta$  HCG reste positif à plus de 6 mois après évacuation
- ✚ Réascension après négatation
- ✚ Diagnostic histologique de choriocarcinome

- Le test urinaire n'est pas adéquat, utilisé parfois pour confirmer un test sanguin positif.
- Monitoring pdt le traitement des TTG, taux proportionnel à la masse tumorale, et inversement proportionnel à l'évolution sous traitement.
- ❖ **Hémogramme** : anémie et thrombopénie, consommation élevée des facteurs de la coagulation (si CIVD)
- ❖ **Un ionogramme sanguin pour rechercher une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique** : rares
- ❖ **Dosage hormonale de l'hyperthyroïdie** (surtout si signes cliniques)
- ❖ **Echographie abdomino-pelvienne, Echographie vaginale/doppler couleur** : examen fiable et sensible pour le diagnostic d'une molle complète : aspect classique en flocons de neige en rapport avec le gonflement hydatiforme des nombreuses villosités choriales. Contrôle échographique à J7-J14 (après évacuation)

- ❖ **IRM pelvienne** : intérêt pour étudier l'invasion locale vascularisation tumorale
- ❖ **Radio standard poumon** : détection des métastases pulmonaire
- ❖ **TDM TAP** : surtout si  $\beta$ -HCG élevé et Radio standard de poumon est pathologique
- ❖ **IRM cérébrale** : surtout si métastase pulmonaire ou signe neurologique.

#### 4. Anatomopathologie :

- **Môle hydatiforme (MH)**

Elle correspond à la dégénérescence kystique des villosités choriales.

Il existe deux types de MH, ayant des caractéristiques histologique et cytogénétiques distinctes :

- La MH complète (risque de MTP de 10 à 20 %)
- La MH partielle (risque de MTP de 0,5%)

Les caractéristiques histologique et cytogénétiques		
	Complète	Partielle
1. Tissue foetal ou embryonnaire	Absent	Présent
2. Gonflement hydatiforme des 3. Villosités choriales	Diffus	Focal
4. Hyperplasie trophoblastique	Diffuse	Focale
5. Inclusions stromales trophoblastiques	Absentes	Présentes
6. Cytogénétique	Paternel (soit fécondation dispermique + ovule vide soit fécondation monospermique après une division mitotique + ovule vide)	Biparental (ovocyte fécondé par 2 spermatozoïdes ou par un seul dupliqué)
7. Caryotype	46XX ; 46XY	69XXY; 69XYY
8. Elévation persistante des $\beta$ -HCG	20%	0.5%

- **Moles Invasive (MI) :**

Tumeur utérine dérivant de la persistance d'une MH partielle ou complète.

- ❖ Les caractéristiques histologiques identiques à celles des molles complètes, en plus d'une invasion myométriale sans envahissement du stroma endométrial. Tendance à une invasion locale avec hémorragie et nécrose, rarement perforation utérine. Possibilité d'emboles à distance avec méta hématogènes (poumon+++)

- **Tumeurs du site d'implantation placentaire (TSI :très rares):**

- ❖ Complication caractérisée par une prolifération de cellules trophoblastiques intermédiaires formant des nodules au niveau de l'endomètre et myomètre.
- ❖ Identifiées par leur sécrétion de placenta lactogène et faible quantité de  $\beta$ -hCG
- ❖ Après grossesse normale dans 95% des cas
- ❖ Envahissement vasculaire local, peu métastatique

- **Choriocarcinome gestationnel :**

- ❖ Macroscopie : tumeur rouge et granuleuse, avec hémorragie et nécrose extensives
- ❖ Histologie : tumeur épithéliale avec cytologie et syncytiotrophoblaste, sans chorion, mitoses fréquentes, cellules géantes multinucléées, Invasion vasculaire précoce.
- ❖ Les métastases sont : pulmonaires 60%, vaginales 30%, cérébrales et hépatiques 15%, surviennent : 6 à 10 mois après la localisation utérine
- ❖ Succède à :
  - Une grossesse molaire : 50%
  - Un avortement spontané : 25%
  - Une grossesse normale : 20% ou GEU (5%)

- **Gènes impliqués (oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs):**

p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, Mdm2, Rb (retinoblastoma), C-myc7q21-q31, C-erbB2, C-fms, bcl-2, Télomérase

## 5. Stadification :

Stade de FIGO des tumeurs trophoblastique gestationnelle :	
Stade I: TTG confinée à l'utérus	
IA	Maladie confinée à l'utérus sans facteurs de risque
IB	Maladie confinée à l'utérus avec un facteur de risque
IC	Maladie confinée à l'utérus avec deux facteurs de risque
II: TTG dépassant l'utérus limitée aux structures génitales (ovaire, trompes, vagin, ligament rond)	
IIA	Maladie envahissant structures génitales sans facteurs de risque
IIB	Maladie envahissant structures génitales avec un seul facteur de risque
IIC	Maladie envahissant structures génitales avec deux facteurs de risque
III: GTT étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital	
IIIA	Maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital, sans facteur de risque
IIIB	Maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital, avec un facteur de risque
IIIC	Maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital, avec 2 facteurs de risque
IV: Tous les autres sites métastatiques	
IVA	Tous les autres sites métastatiques, sans facteur de risque
IVB	Tous les autres sites métastatiques, avec un facteur de risque
IVC	Tous les autres sites métastatiques, avec 2 facteurs de risque

- Facteurs pronostiques : Score FIGO 2000:

Score	0	1	2	4
Age	< 40 ans	≥ 40 ans		
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Accouchement	
Intervalle : grossesse précédente – début de chimio (mois)	< 4	4-6	7-12	> 12
β hCG plasmatiques (UI/l)	<1000	1000 à 10 000	10 000 à 100 000	>100 000
Nombre de métastases	0	4	5-8	>8
Sites métastatiques	Poumon	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau, foie
Diamètre de la plus grande tumeur	< 3	3-5	≥5	
Echec chimiothérapie précédente	-	-	Mono chimiothérapie	Poly chimiothérapie

Score ≤ 6 : Risque faible,  
Score ≥ 7: Risque élevé

## 6. Traitement :

- **Traitement des Molles hydatiformes** : curable à 100%
- **Aspiration** sous écho + Ocytocine
  - Matériel envoyé à l'anatomopathologie
  - Si hémorragie incontrôlable : hystérectomie
- **Surveillance** :
  - Contrôle échographique à J7-J14 : pour éliminer une rétention
  - Un second curetage si : métrorragies persistantes associées ou non au diagnostic échographique de tissu trophoblastique intra-utérin résiduel
  - Biologique +++ : courbe semi-logarithmique de décroissance des  $\beta$  HCG :
    - 1 fois / semaine jusqu'à négativation sur 3 dosages successifs (en général après 8sem) puis 1 fois / mois pendant 6 mois après MP, 12 mois après MC.
    - Tous les 4 mois l'année suivante puis 1 fois/an pendant 2ans.
- **Évolution anormale post-molaire** :
  - Rétention utérine : 25 % des môles, 2<sup>ème</sup> curetage si rétention (pas 3, ni 4!)
  - Diagnostic de MTP si : évolution anormale des  $\beta$ -hCG, choriocarcinome sur l'anapathologie, présence de métastases, métrorragie post-évacuation
- **Contraception efficace** durant suivi des  $\beta$ -HCG (pas de stérilet car risque de perforation utérine), éviter grossesse la 1<sup>ère</sup> année
- **Chimio prophylactique** après évacuation utérine : par MTX ou Actinomycine
  - **Traitement des tumeurs de site d'implantation placentaire** :
- ❖ **Si maladie non métastatique** :
  - Hystérectomie= traitement de choix
  - Chimio post-hystérectomie si facteurs de mauvais: antécédant de grossesse > 2ans, index mitotique > 5 mitoses/10 champs  $\Rightarrow$  EMA-EP
  -

❖ **Maladie méta (10%) ou en rechute non opérable :**

- Chimiothérapie : EMA-CO ou EMA-EP (VP16, MTX, Actino D- VP16, CDDP)
- RT palliative (locale) en cas de non réponse à la chimio

➤ **Traitement de Molle invasive et choriocarcinome :**

a) **Chirurgie :**

❖ **Une hystérectomie** peut être indiquée dans certaines situations :

- En cas d'absence de métastase ou de résistance au traitement non expliquée par d'autres localisations,
- En cas d'hémorragie importante pour assurer l'hémostase et en cas de composante épithélioïde à l'anapathologie).

❖ **Une chirurgie des métastases** peut aussi être réalisée : hépatique, cérébrale, pulmonaire en cas de résistance non expliquée par une localisation utérine.

b) **Radiothérapie**

-Métastases cérébrales (30Gy= 3Gy en 10 fractions)

-Options :RTH locale si non réponse à la chimiothérapie pour une maladie M+ ou en rechute non opérable

c) **Chimiothérapie :**

❖ **Monochimiothérapie : [94-99]**

➤ **MTX:**

- Methotrexate : IM 50mg toutes les 48h pour 1 total de 4 injections
- Acide folinique (calcium folinate) PO 15mg 30h après chaque injection de methotrexate. J1=j15

➤ **Actinomycine D (inhibiteur topo-isomérase II):**

- 12 µg/kg/j IV x 5j / 14 j (↗ à 15 µg si réponse insuffisante).
- 1,25 µg/m<sup>2</sup>/ 14 j en perf continue IV
- 40 µg/kg/14 j

➤ **Association MTX/Actino D en cures alternées**

➤ **VP16 (+/-)**

- 200 mg/m<sup>2</sup> p.o. x 5j / 12-14j
- Hautement efficace et moins toxique ms risque de tumeurs secondaires ⇒ utilisation limitée.

➤ **Taxanes:**

- Très efficaces, surtout utilisés après échec des autres drogues.
- Profil de toxicité acceptable (neutropénie et neuropathie).
- Paclitaxel : 175-250 mg/m<sup>2</sup>/24 h / 3 sem, ou traitement hebdomadaire
- Docétaxel 35 mg/m<sup>2</sup> en hebdo

❖ **Polychimiothérapie : [100-106]**

➤ **En 1<sup>ère</sup> ligne :**

- Association MTX et actinomycine D à d'autres produits :

❖ **EMA-CO (J1=J14)**

- **Protocole EMA : j1=j14 :**

- **J1=**
  - VP16 100mg/m<sup>2</sup> sur 30min
  - MTX 100mg/m<sup>2</sup>,
  - Actino 0,5mg bolus
- **J2=**
  - VP16 100mg/m<sup>2</sup>,
  - Actino 0,5mg,
  - AF 15mg 2 fois/j

- **+ Cure CO :**

- **J8=**
  - Vincristine 1mg/m<sup>2</sup>, en bolus
  - CPM 600mg/m<sup>2</sup> sur 30 min

Options :

- ❖ **CHAMOCA ou CHAMOMA** : hydroxyurée /vincristine/Actino/MTX/CPM ou melphalan +/- Adria
- ❖ **MAC** : MTX/Actino/CPM ou CLB.
  - **Protocoles avec sels de platine = protocoles de rattrapage**
    - ❖ **APE** : Actino/CDDP/ VP16
      - actino : 0.3mg/m<sup>2</sup>/j de j1 à j3
      - VP16 : 100mg/m<sup>2</sup>/j de j1 à j3      j1=j21
      - CDDP : 75mg/m<sup>2</sup>/j j1
    - ❖ **PVB** : CDDP/vincristine/bléo.
    - ❖ **EMA EP**
  - **Protocoles à base de taxanes** :
    - TCE : Pacli/carbo/VP16.
    - TP: Pacli/CDDP phase II
  - **Doses:**
    - pacli : 135mg/m<sup>2</sup> dans SS 250 sur 3h
    - CDDP : 60mg/m<sup>2</sup> SS 9% dans 1l de SS sur 3h
    - VP16 :150mg/m<sup>2</sup> SS 1l sur 1 heure.

**d) Indication :**

- TTG bas risque Score

**7. Surveillance :**

- **Examen clinique :**

Tous les 6 mois

- **Scanner TAP :**

Tous les 6mois les 2 premières années

## Conclusion :

Les cancers gynécologiques regroupent des entités différentes par leurs épidémiologies, leurs pronostics et leurs traitements. Leurs prises en charge malgré leurs particularités, s'inscrivent toujours dans un cadre de multidisciplinarité. Le cancer du col utérin étant le cancer gynécologique le plus fréquent au Maroc nécessite une attention particulière dans un objectif de généraliser son dépistage et sa prévention.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dittrich R, Lotz L, Hackl J et al. Fertilit atserhalt bei Krebserkrankungen. *Frauenarzt* 2014; 55: 240–246.
- [2] Diab Y. Sentinel lymph nodes mapping in cervical cancer a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 154–158.
- [3] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 169–176.
- [4] Whitney CW, Sause W, Bundy BN et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative paraaortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339–1348.
- [5] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144–1153.
- [6] Morris M, Eifel PJ, Lu J et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137–1143.
- [7] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154–1161.
- [8] Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606–1613.

- [9] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5802-5812. 35. Duenas-Gonzalez A, Z
- [10] Sturdza A, Poetter R, Fokdal LU et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016; 120: 428-433
- [11] Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-3119.
- [12] Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626-4633.
- [13] Moore DH, Tian C, Monk BJ et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 44-49.
- [14] Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G et al. Evaluation of the paclitaxel-ifosfamide-cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1059-1065.
- [15] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-4655.

- [16] Monk BJ, Sill MW, Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.
- [17] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.
- [18] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the openlabel randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129–2135.
- [19] Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7: 342–347.
- [20] Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN et al. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 242.e241–242.e245.
- [21] Timmers PJ, Zwinderman AH, Coens C et al. Understanding the problem of inadequately staging early ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 880–884.
- [22] Cass I, Li AJ, Runowicz CD et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 56–61.
- [23] Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell’Anna T et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006; 95: 699–704.
- [24] Fruscio R, Corso S, Ceppi L et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013; 24: 138–144.
- [25] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory

- analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234-1244.
- [26] van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-634.
- [27] Vergote I, Tropé CG, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953.
- [28] Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS et al. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 614-620.
- [29] du Bois A, Reuss A, Harter P et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1733-1739.
- [30] Panici PB, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560-566.
- [31] Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489-2497.
- [32] Harter P, Hahmann M, Lueck HJ et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1324-1330.

- [33] Zang RY, Harter P, Chi DS et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011; 105: 890–896.
- [34] Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M et al. Value of tertiary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: an international multicenter evaluation. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1348–1354.
- [35] Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004706.
- [36] Swart AC, on behalf of ICON Collaborators. Long-term follow-up of women enrolled in a randomized trial of adjuvant chemotherapy for early stage ovarian cancer (ICON1). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25(18 suppl): Abstr 5509.
- [37] Chan JK, Tian C, Fleming GF et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 301–306.
- [38] du Bois A, Lueck H, Meier W et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: update of an AGO trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 356a (abstr 1374).
- [39] Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3084–3092.
- [40] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage

- III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–3200.
- [41] Bookman MA, Brady MF, McGuire WP et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419–1425.
- [42] Pignata S, Scambia G, Ferrandina G et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3628–3635.
- [43] Vasey PA, Jayson GC, Gordon A et al. Phase III randomized trial of docetaxelcarboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682–1691.
- [44] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
- [45] Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 561–570.
- [46] Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–1338.
- [47] Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing conventional paclitaxel and carboplatin with dose-dense weekly paclitaxel and carboplatin in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: JGOG 3016 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl): abstr 5003.

- [48] Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2473–2483. 47.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–2496.
- [49] Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 419–423.
- [50] Friedlander M, Trimble E, Tinker A et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 771–775.
- [51] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–2106.
- [52] Raja FA, Counsell N, Colombo N et al. Platinum combination chemotherapy versus platinum monotherapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a metaanalysis of randomised trials using individual patients data (IPD). *Ann Oncol* 2012; 23: abstr 982P.
- [53] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3323–3329.
- [54] Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107–3114.
- [55] Poveda A, Vergote I, Tjulandin S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially

platinumsensitive (platinum-free interval 6–12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 39–48.

[56] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2039–2045.

[57] Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr LBA5002.

[58] Kathleen Moore, M.D., Ans all : Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. December 27, 2018 *N Engl J Med* 2018; 379:2495–2505

DOI: 10.1056/NEJMoa1810858

[59] Prof Eric Pujade-Lauraine, MD and al. : Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial Published: July 25, 2017 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2)

[60] Dr Prof Elizabeth M Swisher, MD and al : Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Published: November 28, 2016.

[61] Prof Robert L Coleman, MD : Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Published: September 12, 201

- [62] Mansoor R. Mirza : Niraparib Maintenance Therapy in Platinum–Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. December 1, 2016 N Engl J Med 2016; 375:2154–2164
- [63] Antonio González :Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer : December 19, 2019N Engl J Med 2019
- [64] Robert L. and all : Veliparib with First–Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. December 19, 2019 N Engl J Med 2019; 381:2403–2415
- [65] Paley PJ, Veljovich DS, Shah CA. Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: analysis of first 1000 cases. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 551e1–5551e.
- [66] Benedetti PP, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy versus no lymphadenectomy in early–stage endometrial carcinoma: randomised clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1707–1716.
- [67] ASTEC study group Kitchener H, Swart AM, Qian A et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ATEC trial): a randomised study. Lancet 2009; 373: 125–136.
- [68] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M et al. Survival effect of para–aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet 2010; 375: 1165–1172.
- [69] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage–1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet 2000; 355: 1404–1411.
- [70] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk

endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 744–751.

- [71] Blake P, Swart AM, Orton J et al. ASTEC/EN.5 Study Group, Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and metaanalysis. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
- [72] Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high–intermediate risk (PORTEC–2): an open–label, non–inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 816–823.
- [73] Maggi R, Lissoni A, Spina A et al. Adjuvant chemotherapy versus radiotherapy in high–risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95: 266–271.
- [74] Susumu N, Sagae S, Udagawa Y et al. Randomised phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin–based combined chemotherapy in patients with intermediate– and high–risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226–233.
- [75] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2422–2431.
- [76] Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomised phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.
- [77] Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18: 409–420.

- [78] Rogers LJ, Cuello MA. Cancer Of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(2):4-13.
- [79] Ansink A, vander Velden J. Surgical Interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.
- [80] Rouzie R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel B-J. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg* 2003;196(3):442-50.
- [81] David K, Gaffney Bronwyn King and al. : Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma : The findings of this study were presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Miami Beach, FL, October 2-6, 2011.
- [82] Katharina Prieske, Nicole Haeringer : Patterns of distant metastases in vulvar cancer *Gynecologic Oncology* Volume 142, Issue 3, September 2016, Pages 427-434
- [83] Naciye Mulayim And al. : Chemoradiation with 5-fluorouracil and mitomycin C in the treatment of vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecologic Oncology* Volume 93, Issue 3, June 2004, Pages 659-666
- [84] Davis KP, Stanhope CR, Gatton GR, et al. Invasive vaginal carcinoma: analysis of early-stage disease. *Gynecol Oncol.* 1991;42:131-136.
- [85] Tjama WAA, Monaghan JM, deBarros Lopes A, et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol.* 2001;81:360-365.
- [86] Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. The national cancer data base report on cancer of the vagina. *Cancer.* 1998;83:1033-1040.
- [87] Abitol MM, Davenport JH. The irradiated vagina. *Obstet Gynecol.* 1974;44:249-256.

- [88] Stock RG, Mychalczak B, Armstrong JG, et al. The importance of brachytherapy technique in the management of primary carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:747–753.
- [89] Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, et al. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:891–905.
- [90] Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, et al. Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:138–147.
- [91] Corey JP, Nelson E, Crawford M, et al. Metastatic vaginal carcinoma to the temporal bone. *Am J Otol.* 1991;12:128–131.
- [92] Katib S, Kuten A, Steiner M, et al. The effectiveness of multidrug treatment by bleomycin, methotrexate, and cis-platinum in advanced vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1985;21:101–102.
- [93] Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques : Référentiel – version mai 2016 recommandation de saint paul devence.
- [94] Alazzam M, Tidy J, Hancock BW et al. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD007102.
- [95] Kohorn EI. Is lack of response to single-agent chemotherapy in gestational trophoblastic disease associated with dose scheduling or chemotherapy resistance? *Gynecol Oncol* 2002; 85: 36–39.
- [96] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 825–831. 4

- [97] Lurain JR, Chapman–Davis E, Hoekstra AV, Schink JC. Actinomycin D for methotrexate–failed low–risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2012; 57: 283–287.
- [98] McNeish IA, Strickland S, Holden L et al. Low risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low–dose methotrexate and folinic acid, 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1838–1844.
- [99] Sita–Lumsden A, Short D, Lindsay I et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000–2009. *Br J Cancer* 2012; 107: 1810–1814.
- [100] Deng L, Yan X, Zhang J et al. Combination chemotherapy for high–risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 April 15; (2): CD005196.
- [101] Kim SJ, Bae SN, Kim JH et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high–risk GTT—25 years experiences of KRI–TRD. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60 (Suppl 1): S85–S96.
- [102] Bower M, Newlands ES, Holden L et al. EMA/CO for high–risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2636–2643.
- [103] Turan T, Karacay O, Tulunay G et al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1432–1438.
- [104] Seckl MJ, Newlands ES. Investigation and treatment of patients with persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours/neoplasia in the United Kingdom. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA (eds) *Gestational Trophoblastic Disease*, 3rd Edition, 2009; 335–365; ISSTD.org. ISSTD, London.

- [106] Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol* 2012; 23: 2903–2906
- [107] Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44, 808–818.
- [108] Hensley ML, Ishill N, Soslow R et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 563–567.
- [109] Hensley ML, Wathen JK, Maki RG et al. Adjuvant therapy for highgrade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013; 119: 1555–1561.
- [110] Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 676–683.