

**RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANCAISE D'ONCOLOGIE  
GYNECOLOGIQUE, DE LA SOCIETE FRANCAISE DE CHIRURGIE PELVIENNE  
ET DU COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET OBSTETRICIENS  
FRANÇAIS SUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS INVASIFS DU COL  
UTERIN PENDANT LA GROSSESSE.**

**Publiées le 16 décembre 2008**

**Morice P<sup>1</sup>, Narducci F<sup>2</sup>, Mathevet P<sup>3</sup>, Marret H<sup>4</sup>, Darai E<sup>5</sup>, Querleu D<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> *Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif, France*

<sup>2</sup> *Centre Oscar Lambret, 3 rue Frédéric Combemale, 59020 Lille, France*

<sup>3</sup> *Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon, France*

<sup>4</sup> *Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France*

<sup>5</sup> *Hôpital Tenon, 20 rue de la Chine, 75020 Paris, France*

<sup>6</sup> *Institut Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont Saint Pierre, 31052 Toulouse, France*

**Remerciements aux membres du groupe :** Pr Aubard (Limoges) ; Pr Baldauf (Strasbourg) ; Pr Bonnier (Marseille) ; Pr Canis (Clermont Ferrand) ; Dr Chauveau (Clamart) ; Dr Duvillard (Villejuif) ; Pr Fernandez (Clamart) ; Pr Frydman (Clamart) ; Pr Goffinet (Paris) ; Dr Haie-Meder (Villejuif) ; Pr Lécuru (Paris) ; Pr Lefranc (Paris) ; Dr Lhommé (Villejuif) ; Dr Pautier (Villejuif) ; Pr S. Uzan (Paris) ; Dr C. Uzan (Villejuif) ; Dr Rouzier (Paris).

*Résumé :*

*But :* Le cancer du col utérin est une des pathologies malignes les plus fréquemment au cours de la grossesse mais sa prise en charge reste difficile et discutée. Un groupe de travail a été créé en 2007 en France afin de proposer des recommandations nationales de prise en charge des cancers invasifs diagnostiqués en per-gravidique. C'est ce travail, concernant les cancers du col utérin, qui est présenté.

*Matériels et méthodes :* Ces recommandations sont basées sur l'analyse de la littérature réalisée par les membres du groupe de travail.

*Résultats :* La prise en charge des cancers du col utérin en per-gravidique dépend de 5 facteurs : du stade de la maladie (et de la taille tumorale), du statut ganglionnaire, du type histologique, du terme de la grossesse et des souhaits de la patiente pour continuer la grossesse. Chez les patientes ayant une tumeur de stade précoce (IB1) diagnostiquées au cours des 2 premiers trimestres il y a une place importante à la préservation de la grossesse en attendant la maturité fœtale (sous réserve de l'absence d'extension ganglionnaire). La voie d'accouchement recommandée (une fois que la maturité fœtale est atteinte) est la césarienne. Les différentes modalités de prise en charge seront détaillées en fonction des principaux facteurs pronostiques.

*Conclusions :* La prise en charge thérapeutique des cancers invasifs diagnostiqués au cours de la grossesse est complexe et nécessite une réflexion pluridisciplinaire intégrant gynécologues oncologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, obstétriciens, néatologistes, radiologues et pathologistes. Le choix du couple fait aussi parti des éléments décisionnels importants dans cette situation. Cette réflexion doit donc être réalisée au sein d'équipes habituées. Etant donné la relative rareté des cancers invasifs diagnostiqués au cours de la grossesse, les propositions de prise en charge thérapeutique dans cette situation devraient être structurées en « RCP spécialisées » dans quelques centres en France et les cas référencés dans une base de données nationale.

*Mots clés :* cancer du col utérin, grossesse, préservation

La découverte du cancer du col utérin au cours de la grossesse est une situation rare, néanmoins cette tumeur maligne est l'un des cancers le plus souvent diagnostiqué au cours de la grossesse (avec les hémopathies, le cancer du sein et le mélanome). Cette situation n'est donc pas exceptionnelle, mais sa fréquence même est très difficile à évaluer. Néanmoins, l'incidence de la découverte des lésions pre-invasives (voire invasives) du col au cours de la grossesse va probablement augmenter du fait de la préconisation par le « Groupe Technique National du Dépistage du Cancer du Col » de la réalisation d'un frottis systématique en début de grossesse chez les patientes n'ayant pas eu de dépistage dans les trois années auparavant.

Concernant la prise en charge de ces lésions, l'analyse des données de la littérature est relativement difficile car les séries sont courtes et par ailleurs, dans certaines d'entre elles, les dysplasies et les cancers invasifs sont inclus. De plus les patientes traitées en cours de grossesse et en post-partum immédiat sont parfois mélangées. Il n'y a aucun référentiel actuellement disponible concernant la prise en charge traitement des cancers invasifs du col utérin pendant la grossesse.

Etant donné l'hétérogénéité et les difficultés spécifiques de la prise en charge des cancers diagnostiqués au cours de la grossesse, un groupe de travail a été créé en 2007 en France afin de proposer des recommandations nationales de prise en charge des cancers invasifs diagnostiqués en per-gravidique. Celui concernant les cancers du col utérin a été validé par 3 sociétés savantes : la Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), la Société française de Chirurgie Pelvienne (SFCP) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens (CNGOF) et est présenté.

Les données de la littérature actuelle ne permettent pas de définir de manière formelle des prises en charge thérapeutiques « de niveau de preuve suffisant » dans toutes les situations. De ce fait, la stratégie thérapeutique proposée repose sur l'analyse de la littérature effectuée par des experts. Le choix de la bibliographie, qui n'est pas présentée de manière exhaustive à la fin de ce chapitre, a été réalisé pour étayer le choix des experts.

Un référentiel a été élaboré au sein du CNGOF (disponible à partir de décembre 2007) concernant la prise en charge des lésions pré-invasives et dans lequel la prise en charge des

patientes en per-gravidique a été abordé (1). Ce chapitre ne concernera donc que la prise en charge des tumeurs invasives. La classification d'extension de la tumeur utilisée est celle de la FIGO (1995)(2). Le terme de la grossesse est calculé en semaines d'aménorrhée (SA).

La prise en charge thérapeutique dépend du stade (et de la taille tumorale), du type histologique de la tumeur, du terme de la grossesse et du désir du couple de conserver éventuellement la grossesse (si celui-ci paraît raisonnable sur le plan carcinologique). Si l'hypothèse d'une interruption de grossesse est évoquée par la patiente (ou par ses médecins), l'information doit éclairer la patiente, qui décidera en dernier ressort de conserver ou non la grossesse, sur l'absence d'aggravation de la maladie par la grossesse (3-12) et sur le caractère acceptable d'un délai à l'initiation du traitement (en cas de tumeur de stade précoce)(13-19).

- Le bilan d'extension de la tumeur repose sur l'examen clinique et l'IRM abdomino-pelvienne (20). Une radiographie de thorax peut être réalisée (avec protection fœtale) après le premier trimestre pour des tumeurs localement avancées ( $\geq 4$  cm).

- La prise en charge thérapeutique va dépendre du terme de la grossesse au moment du diagnostic, en particulier si celui-ci se situe à une période où la maturité fœtale peut être considérée comme « atteinte ». La discussion doit donc impliquer gynécologues oncologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, radiologues et pathologistes pour définir une prise en charge carcinologique « optimale » mais aussi obstétriciens et néatologistes pour obtenir le meilleur compromis entre pronostic maternel et pronostic fœtal. Si, dans la prise en charge de la patiente, un accouchement est envisagé avant 38 SA, celui-ci devrait être réalisé dans un centre périnatal dont le niveau est adapté au terme de l'accouchement.

### **I. Si la tumeur est diagnostiquée à un terme où la maturité fœtale peut être considérée comme acquise.**

Il est possible de préserver la grossesse tout en ne prenant pas de retard dans la prise en charge thérapeutique de la lésion cervicale qui sera réalisée, selon les standards, après l'accouchement. Le terme de l'accouchement sera déterminé en fonction du terme au moment du diagnostic et du degré d'urgence à traiter la lésion cervicale (taille et stade tumoral). L'accouchement doit être réalisé par césarienne (21-24).

Lors de cette césarienne, une stadification ganglionnaire pelvienne (+/- lombo-aortique en cas de N+ pelvien ou de tumeur > 4 cm) est conseillée (si celle-ci est réalisée par des opérateurs entraînés : chirurgien gynécologue oncologue présents lors de la césarienne).

Chez des patientes multipares (et/ou ne désirant plus de grossesse ultérieure) et ayant une tumeur de stade IB1, une colpo-hystérectomie élargie peut être associée à la stadification ganglionnaire lors de la césarienne (10,25-27).

## **II. Pour les tumeurs diagnostiquées chez une patiente souhaitant préserver sa grossesse et survenant avant la maturité fœtale (environ 28 à 32 SA) et de type histologique « classique » (hors tumeurs neuro-endocrines ou autres types histologiques agressifs).**

### **a. En cas de tumeur de stade IB1 diagnostiquée avant 20 à 24 SA (délai jusqu'auquel la lymphadénectomie laparoscopique pelvienne première paraît « réalisable ») :**

#### **1. Tumeurs de stade IB1 et < 2 cm.**

Réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne laparoscopique première (28). Les informations attendues lors de cette laparoscopie étant « décisionnelles », celle-ci doit être pratiquée par des opérateurs entraînés. Ceci impose, d'une part, d'adresser les patientes le plus vite possible après l'établissement du diagnostic dans une structure ayant des opérateurs parfaitement habitués à cette chirurgie en per-gravidique. D'autre part, cela permet d'optimiser la prise en charge dans des services ayant une expertise reconnue en tant que « RCP spécialisé » sur cette thématique (cf préambule en italique).

-**Si N-** : surveillance sans traitement de la lésion cervicale. Cette surveillance sera clinique et radiologique (IRM abdomino-pelvienne toutes les 4 à 8 semaines bien qu'il n'y ai pas de consensus concernant cette fréquence)(20). La tumeur cervicale sera traitée (sauf si progression tumorale) dès que la maturité fœtale sera atteinte (3-13). L'accouchement sera réalisé par césarienne (21) et le traitement de la lésion cervicale sera réalisé selon les standards. Une colpo-hystérectomie élargie peut être associée à la césarienne (25-27).

- **Si N+** : l'interruption médicale de grossesse doit être proposée et le traitement doit être une radio-chimiothérapie concomitante première (après obtention de la vacuité utérine). Le niveau d'extension des champs de la radiothérapie dépendra du niveau de

l'extension ganglionnaire (pelvienne seule ou pelvienne et lombo-aortique) qui pourra être précisée soit par une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique, soit par un PET scan (réalisée après l'expulsion de fœtus).

## **2. Tumeurs de taille $\geq 2$ cm mais $< 4$ cm.**

La discussion doit être réalisée au cas par cas. L'interruption médicale de grossesse avant de traiter la lésion cervicale selon les standards doit être la première option discutée avec la patiente (surtout si la lésion est diagnostiquée avant 15 SA) car le risque d'extension extra-cervicale (en particulier ganglionnaire) est significativement plus important que pour les lésions  $< 2$  cm. Si cette option n'est pas acceptée par le couple, la stratégie sera similaire aux tumeurs de stade IB1 et  $< 2$  cm (sous réserve de l'absence d'extension ganglionnaire).

### **b. En cas de tumeur de stade IB1 diagnostiquée après 20 à 24 SA (terme où la lymphadénectomie pelvienne n'est plus réalisable y compris par des opérateurs entraînés) :**

#### **1. Tumeurs de stade IB1 et $< 2$ cm.**

Surveillance clinique et radiologique régulière (sous réserve de l'absence d'adénopathies suspectes sur l'IRM) en exposant les incertitudes carcinologiques au couple. La tumeur cervicale sera traitée (sauf si progression tumorale) dès que la maturité fœtale sera atteinte. La présence d'une tumeur maligne ne contre-indique pas l'usage d'une corticothérapie néo-natale pour diminuer les séquelles éventuelles en cas d'accouchement prématuré. L'accouchement sera réalisé par césarienne et le traitement de la lésion cervicale sera réalisé selon les standards. Une colpo-hystérectomie élargie peut être associée à la stadification ganglionnaire lors de la césarienne dans les équipes réalisant habituellement une chirurgie première pour les cancers du col de moins de 2 cm.

#### **2. Tumeurs de taille $\geq 2$ cm mais $< 4$ cm.**

La discussion doit être réalisée au cas par cas et il n'est pas possible de définir une prise en charge standard dans cette situation. Si la découverte de la lésion est assez « proche » du terme de l'obtention de la maturité fœtale, la prise en charge à proposer serait identique à celle proposée ci-dessus pour les lésions de stade IB1 et  $< 2$  cm.

L'autre option pouvant être discutée (pour préserver la grossesse), si la tumeur est proche de 4 cm, étant de traiter ces patientes par une chimiothérapie néo-adjuvante (cf. chapitre suivant-29,30) mais avec les mêmes réserves quant à l'incertitude carcinologique et fœtale concernant ces traitements.

### **c. En cas de tumeur de taille > 4 cm.**

Le traitement standard est la radio-chimiothérapie concomitante. Si la tumeur est diagnostiquée avant 22 à 24 SA (absence de consensus sur ce terme), la radio-chimiothérapie concomitante sera réalisée soit après l'obtention de la vacuité utérine (par hystérotomie ou autres procédures-31), soit sur fœtus in utero si l'expulsion du fœtus semble compromise ou impossible (tumeur de gros volume ou de stade avancé rendant : 1. la dilatation du col impossible ou 2. l'évacuation par le col des pertes intra-utérines après hystérotomie impossible)(5,12,32,33). Cette radio-chimiothérapie sera réalisée (en terme de dose, de type de chimiothérapie et de balistique) selon les standards techniques dans cette situation.

Si la tumeur est diagnostiquée après 24 SA (sous réserve de l'absence d'extension radiologique ganglionnaire et extra-pelvienne), la radio-chimiothérapie pourrait débuter après la césarienne qui sera faite dès que la maturité fœtale le permet (à condition que l'obtention de celle-ci ne retarde la mise en route du traitement de la tumeur de plus de 6 à 8 semaines). Lors de cette césarienne, une stadification ganglionnaire lombo-aortique est conseillée (si celle-ci est réalisée par des opérateurs entraînés : chirurgien gynécologue oncologue présents lors de la césarienne). Cette césarienne associée à une stadification ganglionnaire devrait donc être réalisée dans une maternité de niveau 2B ou 3 (en particulier en cas de césarienne avant 34 SA).

Une option peut se discuter chez des patientes souhaitant expressément préserver leur grossesse : la chimiothérapie néo-adjuvante (34-39). Ce traitement ne peut être proposé que chez des patientes ayant un terme de grossesse > 20 SA et en ayant prévenu celles-ci des risques carcinologiques éventuels décrit dans la littérature d'échec du traitement et donc de progression tumorale avec mise en jeu du pronostic vital (35,39) et de l'incertitude sur les conséquences fœtales de la chimiothérapie.

**- Pour les tumeurs diagnostiquées lors du 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres de la grossesse et de type histologique plus agressif (par exemple tumeurs neuro-endocrines).**

La discussion doit être réalisée au cas par cas selon le type histologique mais la préservation de la grossesse n'est pas recommandée car il y a une urgence carcinologique à traiter la tumeur.

La prise en charge thérapeutique (en particulier pour les cancers invasifs) est complexe et nécessite une réflexion pluridisciplinaire réalisée par des équipes habituées. Etant donné la relative rareté des cancers invasifs diagnostiqués au cours de la grossesse, les propositions de prise en charge thérapeutique dans cette situation devraient être structurées en « RCP spécialisées » dans quelques centres en France et les cas référencés dans une base de données nationale.



## Bibliographie

1. Selleret L, Mathevet P. Diagnostic et prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008; 37 Suppl 1:S131-8.
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50: 215-6.
3. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1956-61.
4. Baltzer J, Regenbrecht ME, Kopcke W, Zander J. Carcinoma of the cervix and pregnancy. *Int J Gynaecol.Obstet* 1990; 31: 317-23.
5. Creasman WT, Rutledge FN, Fletcher GH. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1970; 36: 495-501.
6. Hopkins MP, Morley GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 9-13.
7. Jones WB, Shingleton HM, Russell A et al. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1996; 77: 1479-88.
8. Lee RB, Neglia W, Park RC. Cervical carcinoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 584-9.
9. Manuel-Limson GA, Ladines-llave CA, Sotto LS, Manalo AM. Cancer of the cervix in pregnancy: a 31-year experience at the Philippine General Hospital. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 503-9.
10. Sood AK, Sorosky JI, Krogman S et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 294-8.
11. Nevin J, Soeters R, Dehaeck K et al. Advanced cervical carcinoma associated with pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 57-63.
12. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer* 1997; 80: 1073-8.
13. Van Der Vange V, Weverling GJ, Ketting BW et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 1022-6.
14. Sorosky JI, Squatrito R, Ndubisi BU et al. Stage I squamous cell cervical carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 207-10.
15. Van Vliet W, Van Loon AJ, Ten Hoor KA, Boonstra H. Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 153-7.
16. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55: 633-43.
17. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 185-9.
18. Germann N, Haie-Meder C, Morice P et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 397-402.
19. Lee JM, Lee KB, Kim YT et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 92.e1-6. Epub 2007 Oct 1.

20. Zanetta G, Pellegrino A, Vanzulli A et al. Magnetic Resonance imaging of cervical cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 265-9.
21. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 832-8.
22. Copeland LJ, Saul PB, Sneige N. Cervical adenocarcinoma: tumor implantation in the episiotomy sites of two patients. *Gynecol Oncol* 1987; 28: 230-5.
23. Khalil AM, Khatib RA, Mufarrij AA et al. Squamous cell carcinoma of the cervix implanting in the episiotomy site. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 408-41
24. Cliby WA, Dodson MK, Podratz KC. Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 179-82.
25. Monk BJ, Montz FJ. Invasive cervical cancer complicating intrauterine pregnancy: treatment with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 199-203.
26. Thompson JD, Caputo TA, Franklin EW, III, Dale E. The surgical management of invasive cancer of the cervix in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 853-63.
27. Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P, Loo C. Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 68-75.
28. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2008;108: 472-7.
29. Giacalone PL, Laffargue F. Cisplatin neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *BJOG* 1996; 103: 932-4.
30. Caluwaerts S, Van Calsteren K, Mertens L et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16: 905-8.
31. Ostrom K, Ben-Arie A, Edwards C et al. Uterine evacuation with misoprostol during radiotherapy for cervical cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 340-3.
32. Prem KA, Makowski EL, McKelvey JL. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95: 99-108.
33. Benhaim Y, Haie-Meder C, Lhomme C et al. Chemoradiation therapy in pregnant patients treated for advanced stage cervical carcinoma during the 1st trimester of the pregnancy : report of 2 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 270-4.
34. Jacobs AJ, Marchevsky A, Gordon RE et al. Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cis-diamminedichloroplatinium. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 405-10.
35. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82: 1529-34
36. Marana HR, De Andrade JM, Da Silva Mathes AC et al. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 272-4.
37. Palaia I, Pernice M, Graziano M et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: e5-e6.
38. Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 375-80.
39. Benhaim Y, Pautier P, Bensaid C et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage cervical cancer in a pregnant patient: Report of 1 case with rapid tumor progression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136: 267-8.