

RÉFÉRENTIEL DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Mis à jour en 2020



Préambule

La prise en charge globale des patientes repose sur trois principes :

- Des référentiel de traitement mis à jour régulièrement.
- La prise en compte de spécificités nécessitant une prise en charge particulière
- L'identification des besoins en soins de support de chaque patiente.

Ce référentiel schématise les attitudes diagnostiques, thérapeutiques et de suivi pour les cancers gynécologiques les plus fréquents. Les options sont proposées pour des situations particulières. Les indications de consultation d'oncogénétique sont détaillées ainsi que les possibilité de préservation de la fertilité lorsqu'elles ont acceptables.

La prise en charge des tumeurs gynécologiques rares s'appuiera autant que possible sur le référentiel du TMRG (Centres Experts des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques, www.ovaire-rare.org).

Tous les dossiers doivent être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire avant chaque étape clé de la prise en charge. Les propositions thérapeutiques doivent être enregistrées et tracées dans le dossier médical.

L'inclusion dans un essai de Recherche Clinique doit être proposée chaque fois que cela est possible.

Les prélèvements à l'Institut doivent être réalisés si possible à chaque étape de la prise en charge pour les sérothèques, plasmathèques et tumorothèques.

Le GTT Gynécologie, Institut Curie (site Paris et site Saint Cloud)

Coordination du référentiel : Docteur Claire Bonneau

Sommaire

Cancer du col de l'utérus Page 5

Adénocarcinome in situ du col de l'utérus Page 6

Carcinome invasif du col Page 9

Cancer de l'endomètre Page 33

Lésions atypiques de l'endomètre Page 34

Carcinome de l'endomètre Page 37

Cancer de l'ovaire Page 60

Cancers épithéliaux de l'ovaire Page 63

Tumeurs ovariennes rares Page 81

Cancer épithélial de la vulve Page 83

Abbréviations

AB : Annexectomie bilatérale

AG : Anesthésie générale

CCR : Cancer colorectal

CHEL : Colpohystérectomie

CHIP : Chimiothérapie intrapéritonéale
hyperthermique

CLA : Curage lombo-aortique

CP : Curage pelvien

Ct : Chimiothérapie

Cu : Curiethérapie

ELV : Emboles lymphovasculaires

G1, 2 ou 3 : Grade 1, 2 ou 3

GS : Prélèvement du ganglion sentinelle avec
double détection (isotope et bleu)

HT : Hystérectomie

HTAB : Hystérectomie totale + annexectomie
bilatérale

MSI : Instabilité des microsatellites

MSS : Stabilité des microsatellites

RCT conco : Radiochimiothérapie concomitante

RTE : Radiothérapie externe

SCCOHT : Small-cell *carcinoma* of the *ovary*,
hypercalcemic type

THM : Traitement hormonal de la ménopause

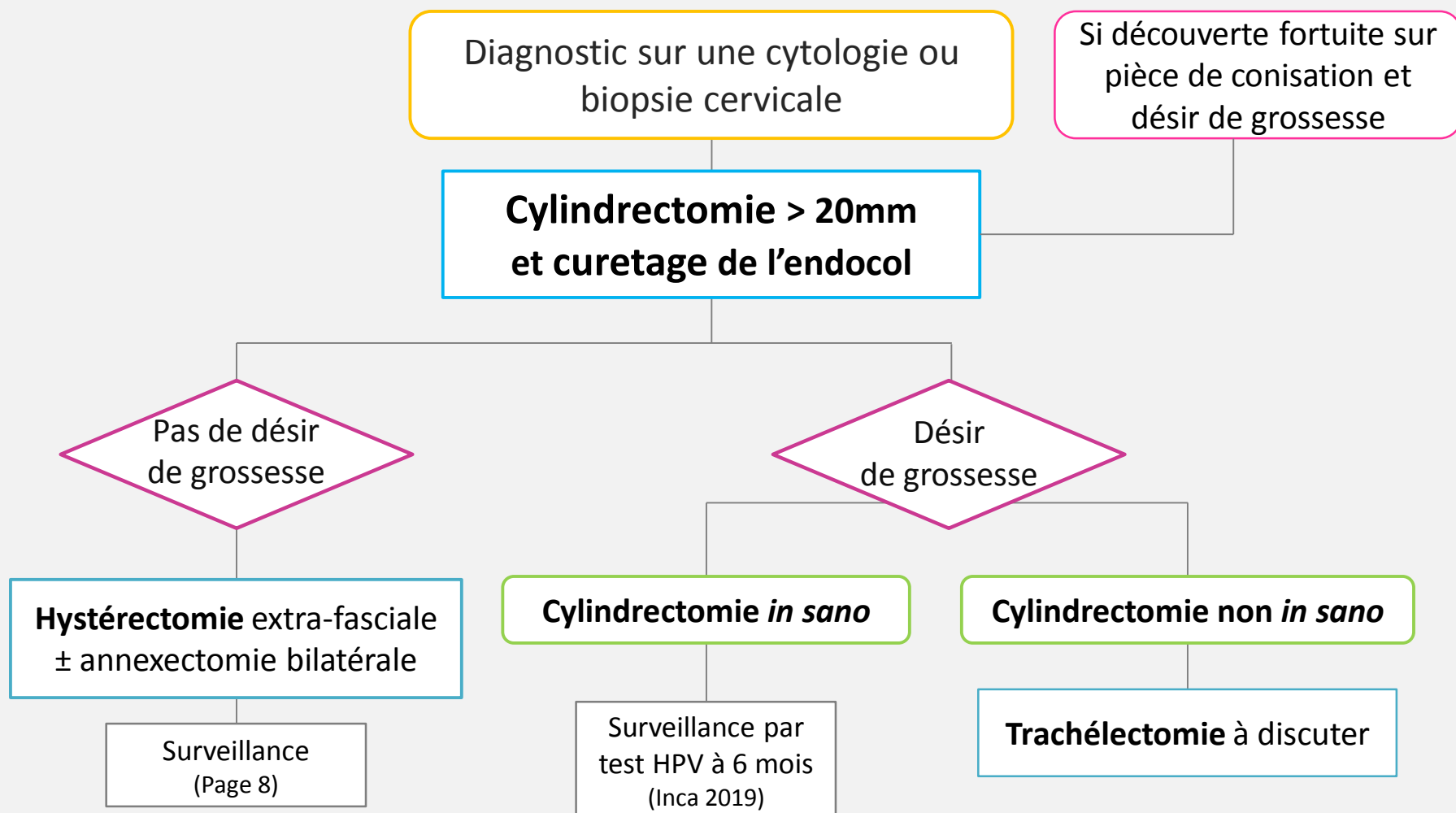


Cancer du col de l'utérus

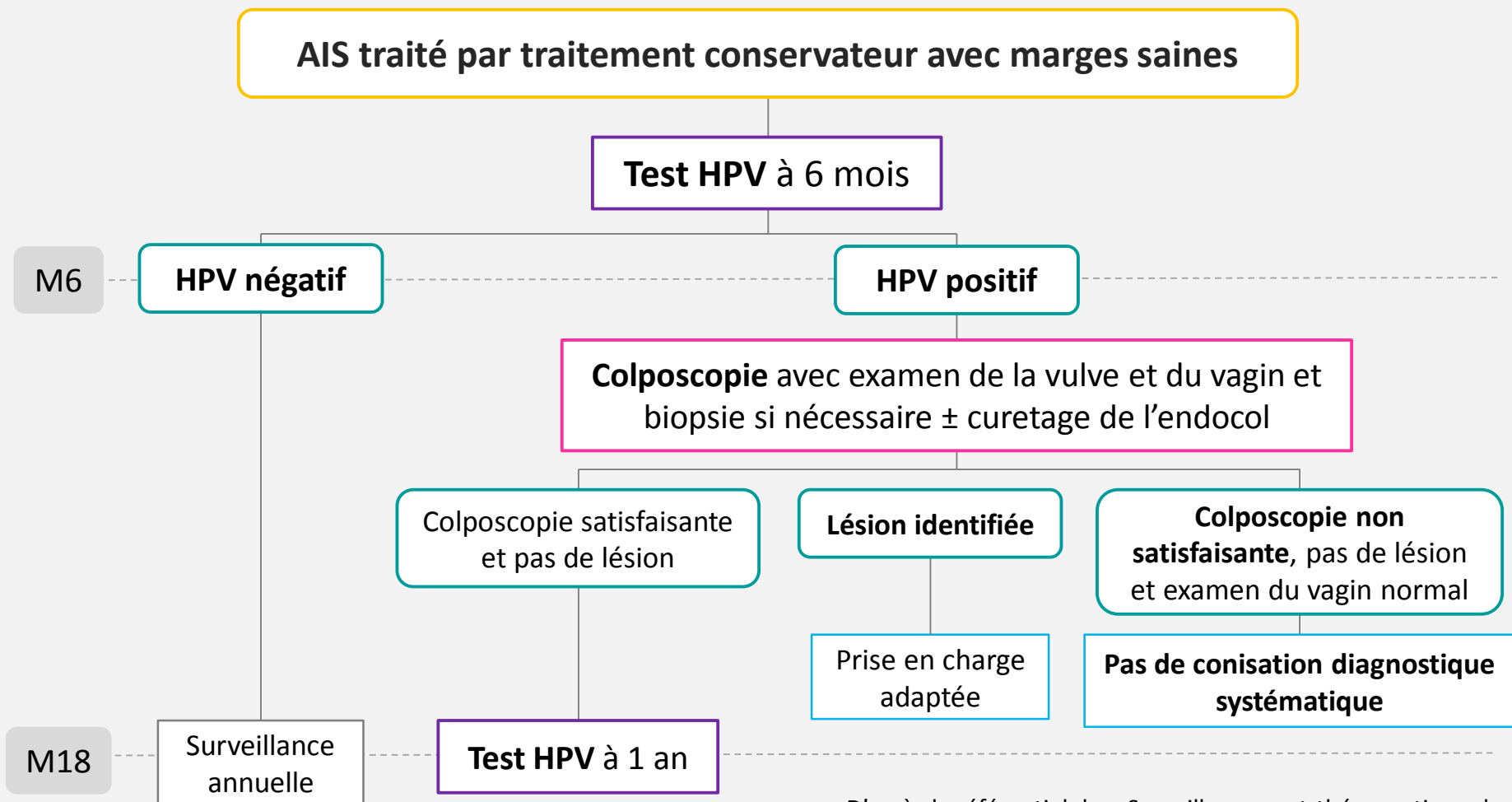


Adénocarcinome *in situ* du col

Adénocarcinome in situ (AIS)



AIS : Surveillance après traitement conservateur



D'après le référentiel de « Surveillance post-thérapeutique des lésions précancéreuses du col de l'utérus » de l'Inca (2019)



Carcinome invasif du col

Classifications FIGO 2018 et TNM (7^{ème} édition)

FIGO		TNM
I	Tumeur limitée au col de l'utérus	T1
IA	Carcinome invasif de diagnostic histologique avec invasion stromale < 5 mm - IA1 : Invasion stromale < 3 mm en profondeur - IA2 : Invasion stromale ≥ 3 mm et < 5 mm en profondeur	T1a
IB	Carcinome invasif avec invasion stromale ≥ 5 mm en profondeur, limitée au col - IB1 : Invasion stromale ≥ 5 mm en profondeur et plus grand diamètre < 2 cm - IB2 : Lésion limitée au col ≥ 2cm et < 4 cm - IB3 : Lésion limitée au col ≥ 4 cm	T1b
II	Tumeur dépassant le col sans atteindre le tiers inférieur du vagin ou la paroi pelvienne	T2
IIA	Atteinte vaginale n'atteignant pas le tiers inférieur du vagin et n'envahissant pas les paramètres - IIA1 : De taille < 4 cm - IIA2 : De taille ≥ 4cm	T2a
IIB	Envahissement du ou des paramètres sans atteindre la paroi pelvienne	T2b
III	Tumeur envahissant le tiers inférieur du vagin et/ou la paroi pelvienne et/ou cause d'hydronéphrose et/ou rein non fonctionnel et/ou les ganglions	T3 et/ou N1
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne	T3a
IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne et/ou tumeur responsable d'une hydronéphrose et/ou d'un rein non fonctionnel	T3b
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques* régionaux, quelque soit la taille tumorale et l'extension locale (préciser r ou p pour le type d'évaluation) - IIIC1 : Ganglions pelviens - IIIC2 : Ganglions lombo-aortiques	N1
IV	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	T4 et/ou M1
IVA	Extension (prouvée histologiquement) à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	T4
IVB	Métastases à distance	M1

* La présence de cellules tumorales isolées ou de micrométastases dans les ganglions ne changent pas le stade FIGO

Classification anatomopathologique (OMS 2014)

Tumeurs épithéliales

- **Carcinomes épidermoïdes :**
 - SAI, kératinisant ou non kératinisant
 - À cellules basaloïdes
 - Verruqueux
 - Condylomateux
 - Papillaire
 - Squamo-transitionnel
- **Adénocarcinomes :**
 - Adénocarcinome endocervical, habituel (usual type)
 - Mucineux (types: gastrique, intestinal, cellules en bague à chaton)
 - Villo-glandulaire
 - Endométrioïde
 - À cellules claires
 - Séreux
 - Mésonéphrique
- **Tumeurs neuroendocrines**
 - Bas grade (carcinoïde)
 - Haut grade:
 - * Carcinome NE à grandes cellules
 - * Carcinome NE à petites cellules
- **Autres:**
 - Carcinomes adénosquameux (avec variante: glassy cell)
 - Carcinomes indifférenciés

Tumeurs conjonctives

- Leiomyosarcome
- Rhabdomyosarcome
- Autres sarcomes (indifférencié, liposarcome, Ewing...)

Tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives

- Carcinosarcome
- Adénosarcome

Autres

- **Mélanome malin**
- **Tumeurs des cellules germinales (Yolk sac++)**
- **Lymphome malin**
- **Tumeurs secondaires**

Classifications des hystérectomies

Type	Paramètre latéral	Paramètre antérieur	Paramètre postérieur
A	À mi-distance entre le col et l'uretère (identification sans mobilisation de l'uretère)	Résection minimale	Résection minimale
B1	À l'aplomb de l'uretère (manœuvre de décroisement de l'uretère)	Résection partielle du ligament vésico-utérin	Résection partielle des ligaments utérosacrés
B2	Idem B1 + résection des ganglions paracervicaux en profondeur	Idem B1	Idem B1
C1	Au niveau des vaisseaux iliaques	Résection du ligament vésico-utérin et résection partielle du ligament vésico-vaginal	Au niveau du rectum (neuro-préservation)
C2	Emportant les vaisseaux iliaques internes	Au niveau de la vessie (sacrifice des nerfs)	Au niveau du sacrum (sacrifice des nerfs)
D	Au niveau de la paroi pelvienne	Au niveau de la vessie ou emportant la vessie	Au niveau du sacrum

Querleu, Ann Surg Oncol 2017

Bilan initial

Examen clinique (paramètres, vagin, ganglions)

Biopsie du col

Typage HPV et recherche d'HPV circulant

Biologie

- **SCC**
- ACE si adénocarcinome
- CA125 si adénocarcinome ou suspicion d'atteinte péritonéale
- NSE et Chromogranine A si carcinome neuro-endocrine

Sérothèque, plasmathèque

Favoriser l'inclusion
dans les essais cliniques

Stade IA

IRM pelvienne et
lombo-aortique

Stade IB1 et plus

IRM pelvienne et lombo-aortique
Stade IB1 : Scanner ou TEP-TDM au FDG
Stades $\geq$ IB2 : TEP-TDM au FDG

± Examen sous AG, cystoscopie ou rectoscopie en
cas de suspicion d'atteinte

Stade FIGO IA1 (Bilan clinico-radiologique)

Préservation de la fertilité *en option*

Conisation première
à l'anse diathermique orientée

Anatomopathologie :
Marges endo- et exo- cervicales
Taille de l'extension horizontale
et de l'invasion en profondeur
Présence d'ELV

Stade IA1 sur pièce opératoire

Marges saines ET pas d'ELV

Surveillance

Marges non *in sano*
(sur l'invasif ou HSIL)

Hystérectomie extra-fasciale
Ou reprise de conisation
Annexectomie bilatérale*

Présence d'ELV

Hystérectomie extra-fasciale
Annexectomie bilatérale*
Prélèvement du **ganglion sentinelle**

* Conservation ovarienne si âge < 40 ans ET
carcinome épidermoïde ou adénocarcinome HPV+

Stade FIGO IA2 (Bilan clinico-radiologique)

Préservation de la fertilité *en option*

Conisation première
à l'anse diathermique orientée

Anatomopathologie :
Marges endo- et exo- cervicales
Taille de l'extension horizontale
et de l'invasion en profondeur
Présence d'ELV

Stade IA2 sur pièce opératoire

Pas d'ELV

Présence d'ELV

Hystérectomie extra-fasciale
Annexectomie bilatérale*
GS en option

Hystérectomie extra-fasciale
ou **CHEL** type B *en option*
Annexectomie bilatérale*
GS

Si GS+ ou N+ pelvien

Stade pIIIC1

* Discuter la conservation ovarienne si âge < 40 ans ET
carcinome épidermoïde ou adénocarcinome HPV+

Stade FIGO IB1 (< 2 cm) (Bilan clinico-radiologique)

CHEL (au moins de type B)
+ Annexectomie bilatérale*
+ **GS**
par coelioscopie (+ colpotomie par voie basse)

**Préservation de la
fertilité *en option***

**Si ELV-
et marges saines
et N-**

Surveillance

**Si ELV+
ou marges non *in sano*
et N-**

RTE pelvienne

Cu vaginale

Si GS+ / N+ pelvien

Stade pIIIC1

Si GS+ : pas de CP, pas de CHEL
Faire un **CLA de stadification**

* Discuter la conservation ovarienne si âge < 40 ans ET
carcinome épidermoïde ou adénocarcinome HPV+ et N-

Stade FIGO IB2 ou IIA1

(Bilan clinico-radiologique)

Stade IB2 (2-4 cm) ou Stade IIA1 (< 4 cm)

CHEL + AB au moins de type B
+ **Curages pelviens**
par laparotomie

Si N-

Cu vaginale

**Si ELV+
ou marges
non *in sano***

RTE pelvienne

Cu vaginale

Si N+ pelvien

Stade pIIIC1

*Option préférentiellement
pour les stades IB2 (2-4cm) :*
Cu utérovaginale

Évaluation à 6 semaines
par examen clinique + IRM

CHEL + AB
+ **curages pelviens**
6-8 semaines après
(coelioscopie possible)

Si inopérable

RTE pelvienne

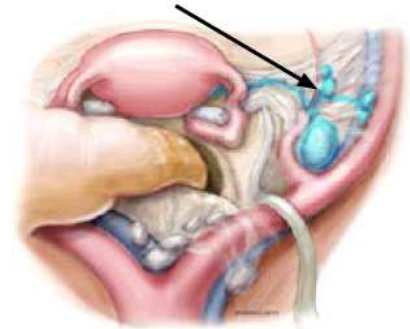
Cu utéro-vaginale

Prélèvement du ganglion sentinelle

Indications : Stades IA1 avec ELV+, IA2 et IB1

Technique :

- **Double détection** avec injection :
 - d'isotope ^{99}Tc et de colorant (bleu ou vert d'indocyanine)
 - sur deux à quatre sites au niveau cervical
- Localisation principalement médiale par rapport aux vaisseaux iliaques externes, ventrale par rapport aux vaisseaux hypogastrique et dans la partie crâniale de l'espace ilio-obturateur
- **Examen extemporané**
 - puis **ultrastadification** en anatomopathologie si HES négatif
- **Si micrométastase** : décision thérapeutique au cas par cas, pas de consensus



Exérèse de tous les GS

Exérèse de tout ganglion suspect

En l'absence de détection du GS sur un héli-pelvis, faire un CP (sauf stade IA1 avec ELV et IA2 sans ELV)

Si GS+
pas de CP, pas d'HT ni de CHEL



Curage latéro-aortique de stadification

Cancer du col occulte diagnostiqué après hystérectomie simple

Examen clinique (paramètres, vagin, ganglions)
IRM pelvienne et lombo-aortique
± TEP-TDM si berges non saines

Stade pIA1

Relecture
anatomopathologique

**Pas d'ELV et
marges saines**

Surveillance

Présence d'ELV

Discuter une reprise
pour **curages pelviens**

Stade pIA2

Relecture
anatomopathologique

**Pas d'ELV et
marges saines**

Surveillance

**Présence d'ELV
et marges saines**

Reprise pour **curages
pelviens**

Stade ≥ IB ± reliquat radiologique

Prise en charge adaptée
au stade radiologique

**Marges non *in sano*
et pas de reliquat à l'imagerie**

Reprise chirurgicale avec
paramèrectomie, colpectomie
et curages pelviens

± RTE pelvienne

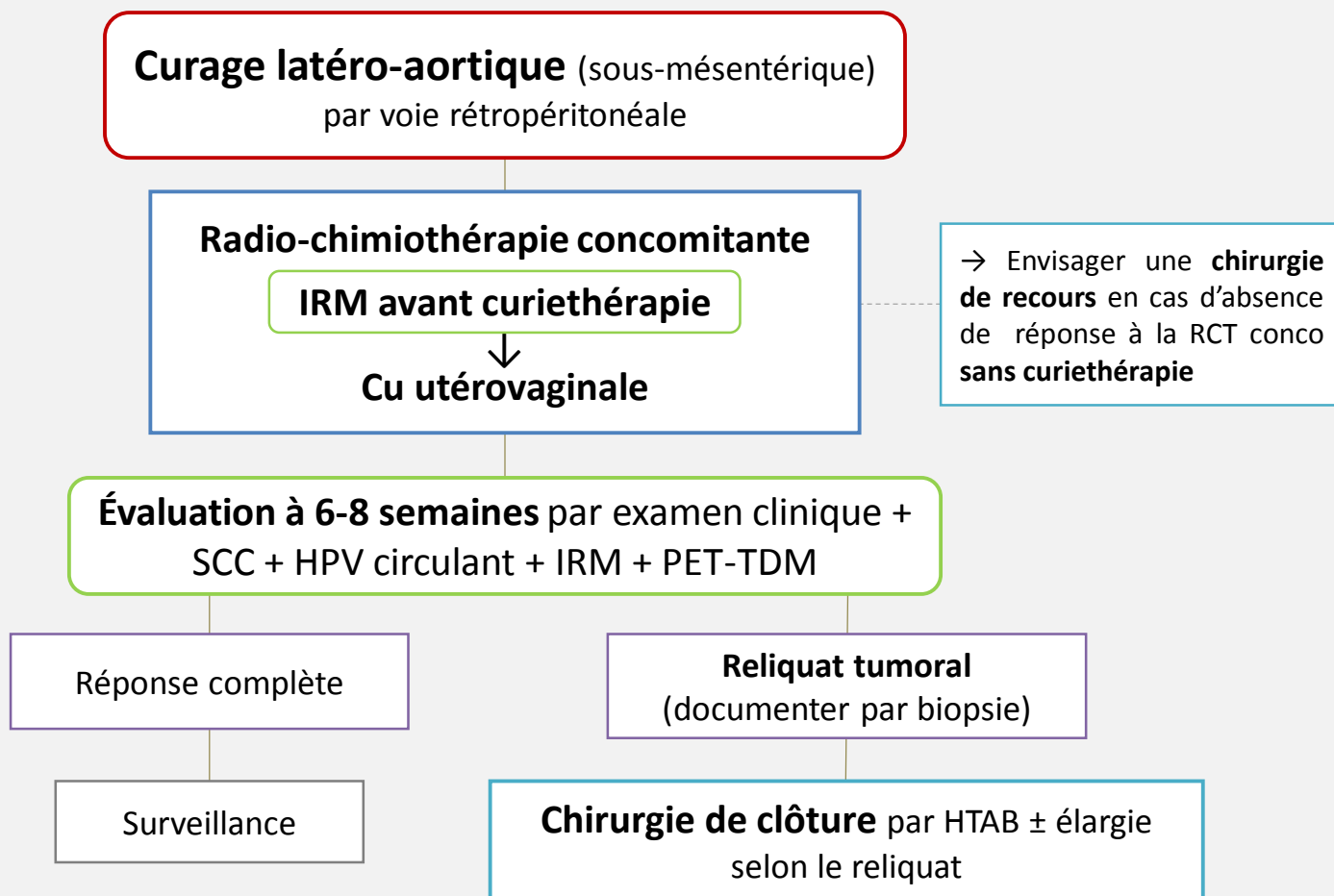
± Cu vaginale

RTE pelvienne

Cu vaginale

Stades localement avancés : FIGO IB3, IIA2 ($\geq 4\text{cm}$), IIB

(Bilan clinico-radiologique)



Stades localement avancés inopérables : FIGO IIB distal, IIIA, IIIB ou IVA

(Bilan clinico-radiologique)

Stade IIB distal ou IIIA

Radio-chimiothérapie concomitante

IRM avant curiethérapie



Cu utérovaginale*

Évaluation à 6-8 semaines par examen clinique
+ HPV circulant + SCC + IRM + PET-TDM

Réponse complète

Surveillance

Reliquat tumoral
(documenter par biopsie)

Chirurgie de clôture
par HTAB ± élargie
selon le reliquat
(à discuter si atteinte LAo
initiale)

Stade IIIB ou IVA

Radio-chimiothérapie
concomitante

Curiethérapie
si possible

*Option si volume tumoral non
accessible à la RCT conco :*
Chimiothérapie première
par 3 cycles de Taxol Carboplatine

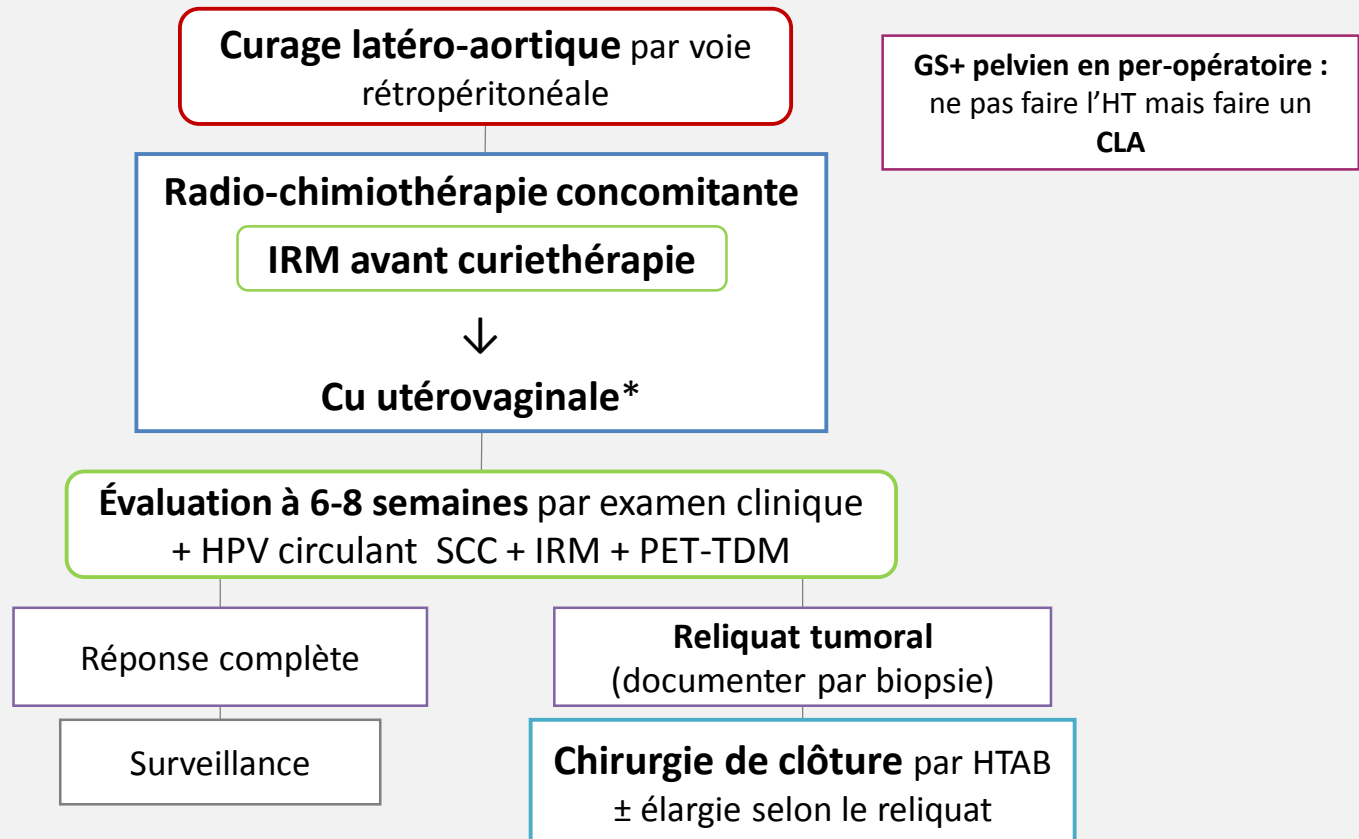
Pelvectomie = *option*,
pour des cas particuliers
de stade IVA

* Pas de curiethérapie sur une lésion n'ayant pas répondu à la RCT conco
→ Envisager une **chirurgie de recours**

Stade FIGO IIIC1 : N+ pelvien et/ou iliaque primitif

(Bilan radiologique ou histologique)

Stade rIIIC1 / pIIIC1 : N+ en pelvien et/ou iliaque primitif radio ou histo



Stade FIGO IIIC2 : N+ lombo-aortique

(Bilan radiologique ou histologique)

Stade rIIIC2 / pIIIC2 : N+ en LAo radio ou histo

En option (surtout si forte masse ganglionnaire lombo-aortique) : chimiothérapie première

Radio-chimiothérapie concomitante

+ Cu utérovaginale
± Boost latéro-pelvien en fonction des données de la curiethérapie

En option si résidu tumoral :
chirurgie de clôture par HTAB

Stades métastatiques d'emblée : FIGO IVB

(Bilan clinico-radiologique)

N+ sus-claviculaire sans
autre site métastatique

Prise en charge comme
un stade IIIC2
+ radiothérapie ciblée
sur l'adénopathie

Cisplatine ou Carboplatine – Paclitaxel
(autres schéma de 1^{ère} ligne → cf page 26)
± Bévacicumab

Favoriser l'inclusion
dans les **essais cliniques**

± Bévacicumab en maintenance

Discuter RTE pelvienne si CT
efficace ou à visée symptomatique

**± Discuter d'un traitement local
de la métastase** si maladie
pelvienne contrôlée (chirurgical
ou RT stéréotaxique, RF...)

Chimiothérapie de 2^{ème} ligne :
Reprise d'une chimiothérapie avec réponse antérieure
ou Gemcitabine ou Topotecan ou Capécitabine

**Soins de support
précoces**

Modalités de la radio-chimiothérapie concomitante définitive

Radiothérapie externe :

- **Radiothérapie externe en IMRT** (modulation d'intensité)
- Définition des doses et volumes selon le référentiel **RECORAD**
- **Volume pelvien cible** avec extension en fonction du stade et de l'atteinte ganglionnaire initiale
- **± champs lomboaortique** si atteinte N+ LAO avérée radiologique ou histologique (jusqu'aux vaisseaux rénaux)
- **Dose pelvis (± LAO) 45 Gy** dans les volumes prophylactiques
- Surimpression de 15-20 Gy dans les **ganglions envahis ou la tumeur cervicale** (si CI à la curiethérapie)
- **Surimpression paramétriale si couverture de la CUV insuffisante**

Chimiothérapie concomitante :

- **Cisplatine 40mg/m² hebdomadaire**
- Si insuffisance rénale :
 - Carboplatine AUC 2 hebdomadaire en HDJ
 - Ou 5FU – Mitomycine C

Curiethérapie :

- **Curiethérapie utéro-vaginale ± interstitielle**
- En bas débit pulsé (PDR) ou en haut débit de dose (HDR) pulsé



L'ensemble de la séquence RCT conco / Cu ne doit pas excéder **56 jours** (8 semaines)

Modalités de la chimiothérapie

(Stades métastatiques)

Favoriser l'inclusion
dans les **essais cliniques**

1^{ère} ligne métastatique :

- Préférer un **douplet de platine** :
 - CARBOPLATINE AUC5 + PACLITAXEL 175mg/m²
 - Ou CISPLATINE 50mg/m² + PACLITAXEL 135mg/m²
- Si doublet non possible : CARBOPLATINE ou CISPLATINE ou PACLITAXEL
- **BÉVACIZUMAB** 15mg/kg (AMM non remboursée)
 - en association avec la chimiothérapie
 - ± entretien en maintenance selon la réponse

2^{ème} ligne et suivantes :

- Reprise d'une chimiothérapie avec réponse antérieure
- GEMCITABINE ou TOPOTECAN ou CAPECITABINE

Surveillance

	Stade ≤ IB2	Stade IB3 à IV Utérus en place	Stade IB3 à IV Avec chirurgie de clôture
Examen clinique	Tous les 6 mois pendant 5 ans Puis annuel	- Tous les 4 mois pendant 2 ans - Puis tous les 6 mois pendant 3 ans - Puis annuel	
Frottis du fond vaginal	<i>En option, annuel, en l'absence de RT</i>		
IRM pelvienne	Annuelle, pendant 5 ans	- À 4 mois - Puis tous les 6 mois pendant 2 ans - Puis 1x/an 5 ans	Annuelle
TEP-TDM au 18FDG	-		En option, annuelle
SCC, HPV circulant	-	Tous les 6 mois (si initialement ↑)	

Inciter au **sevrage tabagique**

Traitements hormonaux :

- Possibilité de prescrire un THS adapté à la présence ou non d'un utérus en place
- Œstrogènes locaux autorisés

Récidive centro-pelvienne

Évaluation

- Clinique (avec évaluation précoce de la douleur)
- Biologie
- Biopsie si réalisable
- IRM
- TEP TDM au FDG

Favoriser l'inclusion
dans les **essais cliniques**

Récidive opérable*

Intervalle libre important

**Discuter d'une
pelvectomie**

(Contre-indiqué si
atteinte ganglionnaire ou
métastatique)

Récidive précoce

**Chimiothérapie
3-4 cycles**

**Discuter d'une
pelvectomie**

Récidive irradiable

**RT en RCMi
ou stéréo**

Récidive non irradiable non opérable

Chimiothérapie
(cf stade métastatique
page 26)

Critères de mauvaise réponse à la chimiothérapie :

- PS > 0
- Récidive pelvienne en territoire irradié
- Ttt préalable par cisplatine en RCT
- Intervalle libre < 1 an

Discuter une prise en charge uniquement symptomatique
si 4 facteurs de mauvaise réponse.

* En cas de chirurgie retenue : évaluation multidisciplinaire
(psy, stomathérapie, nutritionnelle), pré-habilitation

Récidive ganglionnaire

Évaluation

- Clinique (avec évaluation précoce de la douleur)
- Biologie
- IRM
- TEP TDM au FDG

Favoriser l'inclusion
dans les **essais cliniques**

Récidive hors champs d'irradiation

RCT conco

Chirurgie

± Chimiothérapie
(cf stade IV d'emblée
page 26)

Chimiothérapie

3 - 4 cycles
(si non accessible à la RCT)

RT externe
ou RCT conco si possible

Récidive dans les champs d'irradiation

Selon l'intervalle libre

Traitement local

(chirurgical, RT stéréotaxique,
RF...)

± Chimiothérapie
(cf stade IV d'emblée
page 26)

Chimiothérapie

(cf stade IV d'emblée
page 26)

**± Discuter d'un
traitement local**
(chirurgical, RT
stéréotaxique, RF...)

Récidive métastatique

Évaluation

- Clinique (avec évaluation précoce de la douleur)
- Biologie
- IRM
- TEP TDM au FDG

Favoriser l'inclusion
dans les **essais cliniques**

Pauci-métastatique

Selon l'intervalle libre

Discuter d'un traitement local
(chirurgical ou RT stéréotaxique, RF...)

± Chimiothérapie
(cf stade IV d'emblée page 26)

Chimiothérapie
(cf stade IV d'emblée page 26)

Pluri-métastatique

Chimiothérapie
(cf stade IV d'emblée page 26)

Discuter d'un traitement local
en cas de bonne réponse au traitement systémique

Critères de mauvaise réponse à la chimiothérapie :

- PS > 0
- Récidive pelvienne en territoire irradié
- Ttt préalable par cisplatine en RCT
- Intervalle libre < 1 an

Discuter une prise en charge uniquement symptomatique
si 4 facteurs de mauvaise réponse.

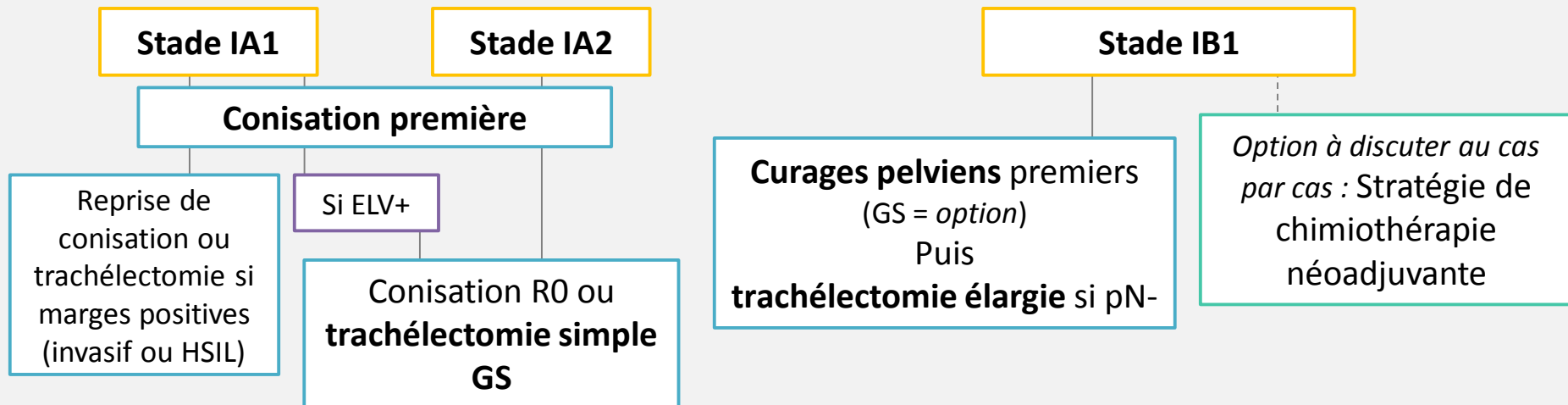
Préservation de la fertilité

Stratégie multidisciplinaire

(chirurgien, oncologue, médecin de la reproduction)

Conditions :

- Histologie (idéalement sur conisation pré-thérapeutique +/- relecture des lames) : **stade $\leq$ IB2, carcinome épidermoïde ou adénocarcinome, pas d'ELV nombreux, pN(-) pelvien** (sur prélèvement ganglionnaire si stade $\geq$ IA2)
- SCC et recherche d'HPV circulant
- **IRM pelvienne**
- **TEP-TDM négatif en ganglionnaire**
- Souhait de grossesse à court ou moyen terme
- Patiente ayant compris le caractère « non standard » de la prise en charge et **acceptant un suivi rapproché**



Surveillance : FCU à 6 mois puis 12 mois puis annuel + recherche d'HPV annuelle + IRM annuelle
Hystérectomie si la patiente le demande et après accomplissement du projet parental

Cancer du col associé à la grossesse

Bilan initial : Biopsie du col (type épidermoïde ou adénocarcinome)
IRM lombopelvienne
 Biologie SCC +/- ACE et CA125, typage HPV
 Déclaration sur <http://cancer-grossesse.php.fr>

Terme < 24 SA

Terme > 24 SA

Stade IB1

Curages pelviens

Si N- : trachelectomie simple ou **surveillance** clinique et IRM toutes les 6-8 semaines et ttt après l'accouchement

Surveillance clinique et IRM ou **chimiothérapie néoadjuvante** (CNA)

Césarienne

Stade IB2

Option 1 : **Curages pelviens** puis si N- : **CNA** (terme > 14 SA) ou **surveillance** clinique et IRM toutes les 6-8 semaines et traitement après l'accouchement

Option 2 (terme > 14 SA) : **CNA**

Curages pelviens dans un délai de 6 semaines

Si pN0 et en l'absence de désir de grossesse et stade ≤ IB1 **CHEL d'emblée**
 Si pN0 et stade ≥ IB2 : RCT conco

Stade IB3

ITG pour RCT conco

Soit vacuité utérine ou HT première
 Soit sur fœtus *in utero* (rare)
 Si refus, chimiothérapie néoadjuvante

CNA en option

Césarienne ± CLA dans un délai de 6 semaines puis traitement selon les standards

Amant, Annals of Oncology 2019



Cancer de l'endomètre



Lésions atypiques de l'endomètre

Hyperplasie endométriale avec atypies

Risque évolutif de l'hyperplasie endométriale avec atypies sur biopsie

40% de sous-estimation (cancer invasif sur la pièce d'hystérectomie)

30% d'évolution vers un cancer de l'endomètre invasif

Bilan : *optionnel*, à évaluer au cas par cas selon facteurs de risque de cancer sous-jacent

Relecture des lames

Hystéroscopie pour curetage si diagnostic sur biopsie

IRM pelvienne

Traitement:

Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale = standard

Femme jeune :

Possibilité de préservation ovarienne si âge < 45 ans (mais salpingectomie bilatérale)

Ou traitement conservateur si projet parental à court ou moyen terme

Pas de contre-indication au THS au décours

Hyperplasie endométriale avec atypies

Préservation de la **fertilité**

Stratégie multidisciplinaire

(chirurgien, médecin de la reproduction)

Déclaration au registre national Prefere : <http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/>

Conditions :

- Relecture des lames
- **IRM pelvienne**
- Souhait de grossesse à court ou moyen terme
- Patiente ayant compris le caractère « non standard » de la prise en charge et **acceptant un suivi rapproché**

Temps chirurgical initial : Hystéroscopie avec curetage si lésion diffuse ou exérèse complète de la lésion si lésion focale

Traitement médical

Acétate de Chlormadinone (Lutéran®) 5mg/j

+

Bilan de fertilité à faire
Amaigrissement conseillé

Surveillance à 3 et 6 mois par hystéroscopie ± biopsie

Progression

ou absence de rémission

Au cas par cas : **2^{ème} ligne de traitement médical** en l'absence de rémission à 3 mois
→ Agoniste LHRH de préférence (pas de standard)

Grossesse autorisée après 3 à 6 mois de traitement
si rémission des lésions

(pas de CI à une stimulation ovarienne)

Hystérectomie

Si progression ou non-rémission à 12 mois
Ou après accomplissement du projet de fertilité





Carcinomes de l'endomètre

Classifications **FIGO 2018** et **TNM** (8^{ème} édition) des carcinomes de l'endomètre

FIGO		TNM
I	Tumeur limitée au corps utérin	T1
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	T1a
IB	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou dépassant la moitié du myomètre	T1b
II	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	T2
III	Tumeur ayant une extension locale et/ou régionale comme suit:	T3 et/ou N1-2
IIIA	Séreuse et/ou annexes	T3a
IIIB	Envahissement vaginal et/ou paramétrial	T3b
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
IIIC1	Ganglions pelviens	N1
IIIC2	Ganglions lombo-aortiques +/- pelviens	N2
IV	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	T4 et/ou M1
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	T4
IVB	Métastases à distance dont les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	M1

Remarque : La cytologie péritonéale doit être rapportée séparément et ne modifie pas la classification

Classification anatomopathologique (OMS 2014)

Adénocarcinome endométrioïde (Type I)

3 grades (Grade 1 à 3)

▪ **Forme « classique »**

▪ **3 variantes histologiques :**

- Avec métaplasie malpighienne (attention au diagnostic différentiel avec l'extension d'un carcinome cervical ou un carcinome épidermoïde « pur » de l'endomètre)
- Villoglandulaire
- Sécrétoire

Adénocarcinome mucineux (Type I)

- > 50% de cellules mucosécrétantes
- Rare, vimentine+, RE+, ACE-

Diagnostics différentiels : carcinome endométrioïdes avec contingent mucineux, extension d'un carcinome endocervical (vimentine-, ACE+, RE-, p16+) ou localisation secondaire d'un carcinome d'origine ovarienne ou digestive (colique CK20+)

Carcinome séreux (Type II)

- Haut grade

Immunohistochimie : p53 abérrant, RH+/-, p16+, MSS

Carcinome à cellules claires (Type II)

Immunohistochimie : p53 sauvage, RH-, Napsin A+, HNF1β+

Diagnostic différentiel : carcinome endométrioïde avec cellules clarifiées (métaplasie malpighienne)

Carcinome mixte (Type II)

Association de plusieurs type histologique dont un au moins de type II (≥ 5 %). La présence de 25% ou plus de contingent de type II est associée à un très mauvais pronostic. Le % de composante de type II même minime à préciser dans CR. Intérêt de l'IHC

Carcinome indifférencié et dédifférencié (Type II)

- **Carcinome indifférencié**

Carcinome sans aucune différenciation observée

- **Carcinome dédifférencié**

Le carcinome dédifférencié est un carcinome indifférencié dans un contingent de carcinome endométrioïde de grade I ou II (tumeur de mauvais pronostic avec dans 50 % des cas une instabilité des microsatellites).

Tumeurs neuroendocrines (Type II)

- **Bas grade : tumeur carcinoïde**

- **Haut grade :**

- **Carcinome neuroendocrine à petites cellules :** comparable à la forme pulmonaire, moins fréquent que dans le col utérin (Rare <1%)

- **Carcinome neuroendocrine à grandes cellules**

Immunohistochimie : marqueurs neuro-endocrines

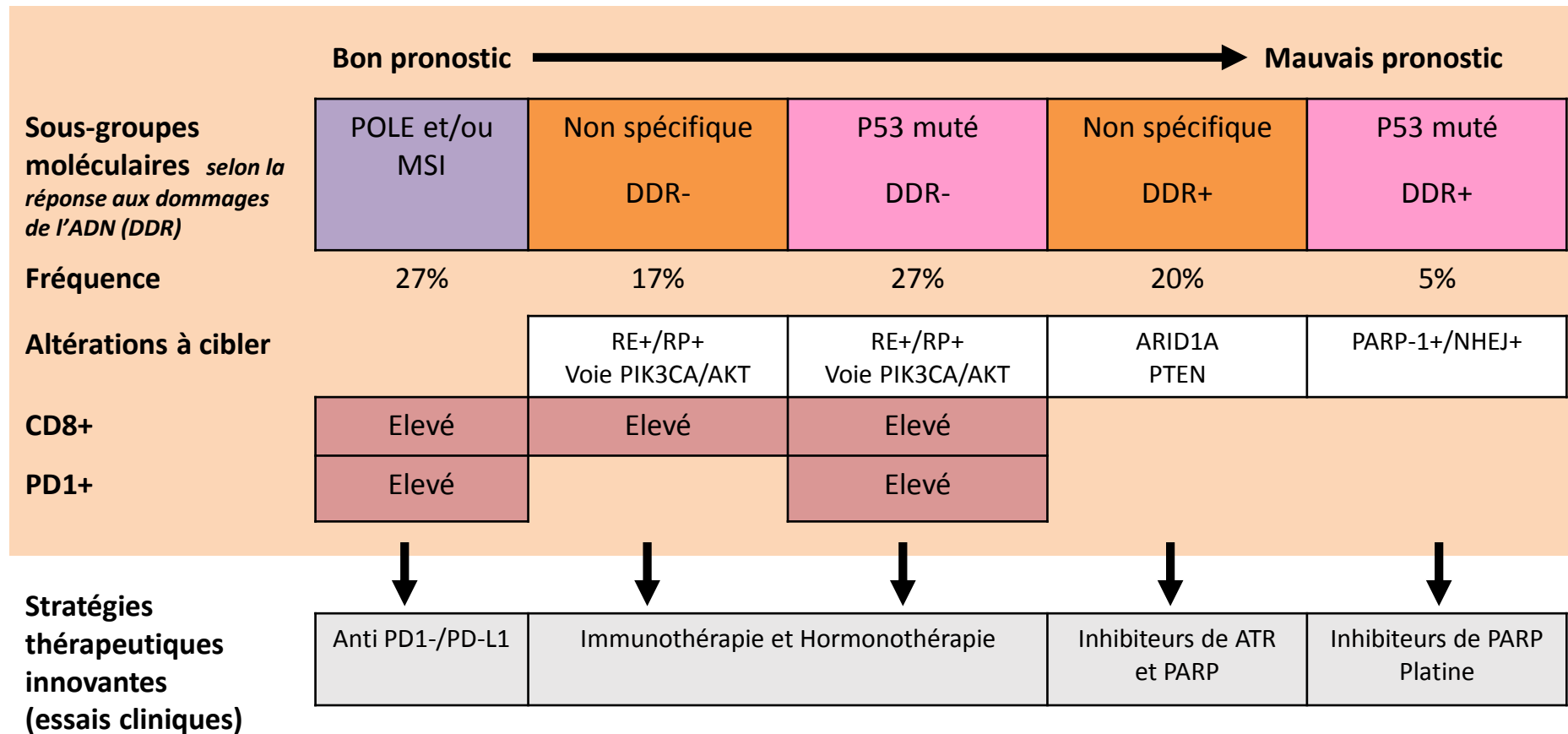
Carcinosarcome (Type II)

- Rare : <5%
- Synonyme : Tumeurs mixtes müllériennes malignes
- Tumeur biphasique associant un carcinome de haut grade et une composante sarcomateuse homologue ou hétérologue

(exclus du groupe des sarcomes utérins)

Classification histomoléculaire des cancers de l'endomètre

basée sur les DDR (déficiences dans la réponse aux dommages à l'ADN)



D'après TransPORTEC

Oncogénétique – Syndrome de Lynch

Pour rappel, **cancers du spectre du syndrome de Lynch (HNPCC)** : cancers du colon, rectum, endomètre, ovaire, intestin grêle, estomac, voies urinaires hautes sauf rein, voies biliaires, pancréas

Indications à rechercher un SYNDROME DE LYNCH :

- Cancer de l'endomètre quel que soit l'âge

En anatomopathologie / unité de génétique somatique :

Sur **pièce opératoire** pour les carcinomes de l'endomètre

- Etude de l'expression des 4 **protéines MMR en IHC** (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2)
- Test moléculaire **MSI pour recherche d'instabilité microsatellitaire** (en biologie moléculaire)
→ Si **MSI** avec perte d'expression de MLH1 : étude de la méthylation du promoteur de MLH1 (sera faite systématiquement)

MSS et pas de perte
d'expression en IHC
et âge ≥ 50 ans
et pas d'atcd perso ou
familiaux évocateurs

MSI avec perte de MLH1 et
méthylation du promoteur
de **MLH1** ET âge > 60 ans
ET pas d'atcd personnel ou
familiaux évocateurs

MSI et/ou perte
d'expression en IHC

MSS et pas de perte
d'expression en IHC mais
âge < 50 ans ou atcd perso
de CCR ou **adénomes
coliques multiples** ou atcd
familiaux du spectre HNPCC

Pas de consultation en oncogénétique

Consultation en oncogénétique

Penser aux *prédispositions liées
aux mutations de **POLE/D1***

Oncogénétique – Mutation BRCA

Identification des patientes à risque de mutation BRCA :

Cancer sérieux endométrial, quel que soit l'âge au diagnostic et l'histoire familiale associée



En anatomopathologie / unité de génétique somatique :

Sur pièce opératoire pour les carcinomes de l'endomètre

- BRCA sur fragment tumoral + notice d'information patient



Consultation d'oncogénétique :

- si anomalie sur BRCA tumoral
- et/ou **histoire personnelle ou familiale** associée (spectre sein-ovaire, cancer du sein, ovaire, prostate, pancréas)

Bilan initial

Examen clinique

Identification des **comorbidités** et **évaluation gériatrique** en fonction de l'âge

Imagerie pour bilan d'extension locorégional

IRM pelvienne et lombo-aortique

Prélèvement histologique

- Biopsie à la pipelle de Cornier si possible
- Hystéroscopie pour biopsies endométriales

Bilan d'extension général

TDM TAP si type 1 histologique de stade I
ou **TEP-TDM** au 18FDG si type 2 histologique ou stade $\geq$ II
Dosage du **CA125**

Définition des groupes de risque

PRÉOPÉRATOIRE

Définition radio-histologique préopératoire du risque d'atteinte ganglionnaire

Bas risque

Endométrioïde stade IA G1-2

Risque intermédiaire

Endométrioïde stade IB G1-2
Endométrioïde stade IA G3

Risque élevé

Endométrioïde stade IB G3
Endométrioïde stade $\geq$ II
Non-endométrioïde (Type II)



POST-OPÉRATOIRE

Définition basée sur l'histologie post-opératoire du risque de récidive

Bas risque

Endométrioïde
-stade IA G1-2 et ELV-

Risque intermédiaire

Endométrioïde
- stade IB G1-2 et ELV-

Risque intermédiaire haut

Endométrioïde
- stade IA-B G1-2 et ELV+
- stade IA G3

Risque élevé

Endométrioïde
- stade IB G3
- stade $\geq$ II
Non-endométrioïde (Type II)

Stade FIGO I (hors haut risque)

Bilan radio-histologique

Bas risque

Endométriome IA G1-2

Chirurgie (par coelioscopie)

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale

Options :

- GS pelvien
- **Préservation ovarienne** si âge < 45 ans et pas d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire ou évocateurs de Lynch

ELV -

Surveillance

ELV +

Risque intermédiaire Haut

Évaluation ganglionnaire par TEP-TDM au 18FDG

Stadification chirurgicale avec curages pelviens et lomboaortique

N-

Cu

Nx*

RTE - Cu

N+ / Stade IIIC

Ct - RTE - Cu

* Nx : Patientes ayant un TEP négatif et ne pouvant pas avoir de lymphadénectomie de stadification (comorbidités)



Stade FIGO I (hors haut risque)

Bilan radio-histologique

Risque intermédiaire

Endométriïde IB G1-2

Chirurgie (par coelioscopie)

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- Stadification pelvienne :
 - GS
 - ou curages pelviens

ELV - et N-

Option si âge < 50 ans

Surveillance

Cu

ELV + et N- pelvien
Risque intermédiaire Haut

Évaluation ganglionnaire par **TEP-TDM au ¹⁸FDG**

Stadification chirurgicale avec curage
lomboaortique ± pelviens complémentaire*

N-

Cu

Nx

RTE - Cu

N+ / Stade IIIC

Ct - RTE - Cu

*CP complémentaire en l'absence de GS pelvien antérieur

Stade FIGO I (hors haut risque)

Bilan radio-histologique

Risque intermédiaire haut

Endométriome IA G3

Chirurgie (par coelioscopie)

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- Stadification ganglionnaire
 - Standard : CP et CLA
 - *Option* : Prélèvement du GS

N-

Cu

Nx et ELV-

Cu

Nx et ELV+

RTE - Cu

N+ / Stade IIIC

Ct - RTE - Cu

Stade FIGO I - haut risque

Bilan radio-histologique

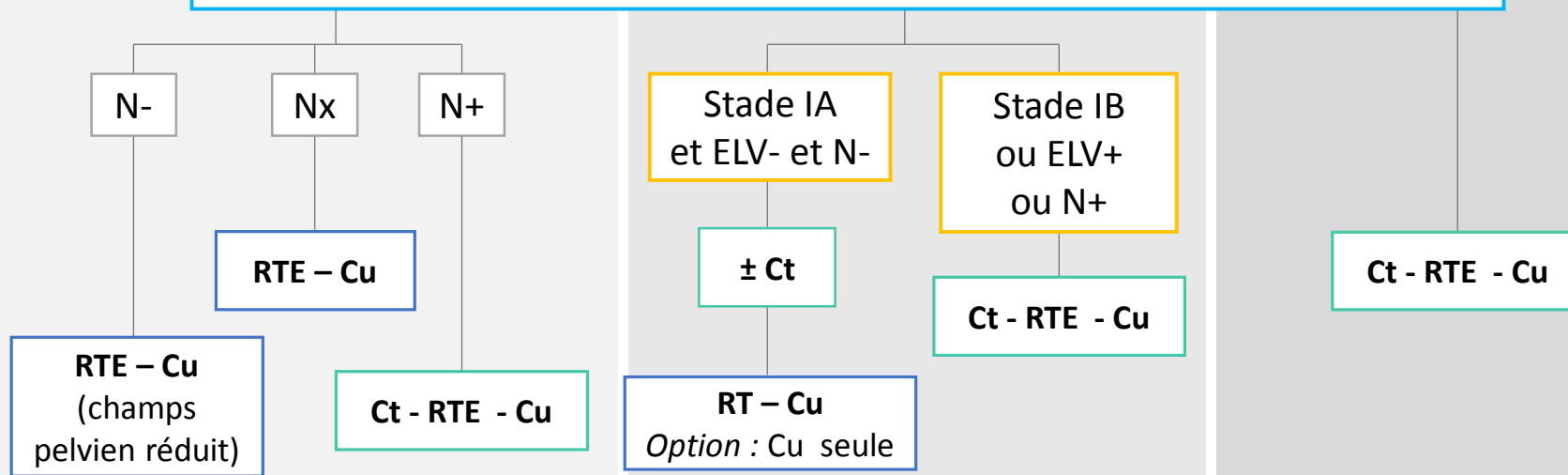
**Endométriïde
à haut risque**
Stade IB G3

**Séreux ou
cellules claires**

**Carcinosarcome
ou indifférencié**

Chirurgie par coelioscopie, à adapter à l'âge et aux comorbidités

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- Curages pelviens et lombo-aortiques
- Omentectomie infra-colique (si séreux)
- Biopsies péritonéales (si séreux)



Cancer de l'endomètre : Préservation de la **fertilité**

Stratégie multidisciplinaire

(chirurgien, oncologue, médecin de la reproduction)

Déclaration au registre national Prefere : <http://hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/>

Conditions : Bilan par **IRM pelvienne** au minimum

- Histologie : **Néoplasie intra-épithéliale ou adénocarcinome endométrioïde de grade 1** (grade 2 au cas par cas)
- Extension locale : pas d'invasion myométriale
- Extension régionale : pas d'atteinte annexielle ou ganglionnaire (sur le bilan d'imagerie)
- Souhait de grossesse à court ou moyen terme
- Patiente ayant compris le caractère « non standard » de la prise en charge et acceptant un suivi rapproché

Temps chirurgical initial : Hystéroscopie avec curetage si lésion diffuse ou exérèse complète de la lésion si localisée

Traitement médical

Acétate de Chlormadinone (Lutéran®) 5mg/j

+

Bilan de fertilité à faire
Amaigrissement conseillé

Surveillance à 3 et 6 mois par hystéroscopie ± biopsie

Au cas par cas : 2^{ème} ligne de traitement médical par agoniste de LHRH en l'absence de rémission à 3 mois

Progression

ou absence de rémission

Grossesse autorisée après 3 à 6 mois de traitement
si rémission des lésions

(pas de CI à une stimulation ovarienne)

Hystérectomie +/- Annexeomie bilatérale
Si progression ou non-rémission à 12 mois
Ou après accomplissement du projet de fertilité

Stade FIGO II

Bilan radio-histologique

Si **atteinte massive du col**
à l'examen clinique et/ou
radiologique

Chirurgie, à adapter à l'âge et aux comorbidités

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale ± élargie selon l'importance de l'atteinte cervicale ou si doute avec un cancer du col étendu à l'endomètre
- Annexectomie bilatérale
- Curages pelviens et lombo aortiques
- Omentectomie infracolique (si séreux)
- Biopsies péritonéales (si séreux)

Endométrioïde

(Type 1)

N-

G1-2 et ELV-

Cu

G3 ou ELV+

RTE – Cu

Nx

RTE – Cu
si TEP-

N+ / Stade IIIC

Ct - RTE - Cu

Autre type histologique

(Type 2)

Ct - RTE - Cu

Prise en charge
comme un
stade IIIB

Stade FIGO III

Bilan radio-histologique

Traitements à adapter à l'état général / PS

FIGO IIIA (séreuse / annexes)

Chirurgie type ovaire

- Objectif CC-0
- Curages pelviens et lomboaortique

Séreuse
(atteinte isolée)

RTE - Cu

Annexes

Ct - RTE - Cu

FIGO IIIB (vagin / paramètres)

CLA initial de stadification si TEP négatif

RCT conco

Curiethérapie utérovaginale type col

Chirurgie de clôture si possible

FIGO IIIC (ganglions)

Chirurgie (par coelioscopie)

- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale
- Annexeomie bilatérale
- Omentectomie infracolique
- Stadification ganglionnaire complète (CP et CLA)

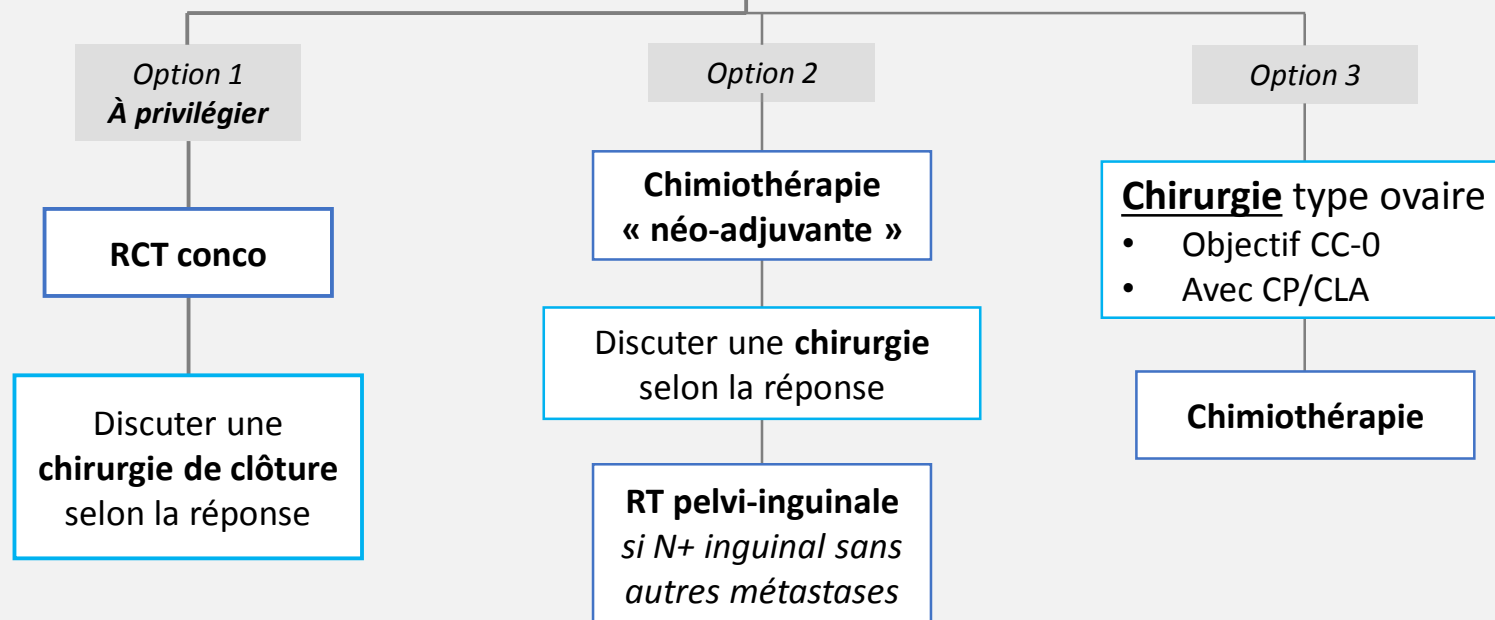
Ct - RTE - Cu

Stade FIGO IVA

(vessie / digestif)

Bilan radio-histologique

*Traitements à adapter à l'état général
et aux comorbidités de la patiente*



Stade FIGO IVB (autres métastases) Bilan radio-histologique

*Traitements à
adapter à l'état
général / PS*

Métastases **intra-abdominales** ou **N+ inguinal**

Chirurgie type ovaire

- Objectif CC-0
- Avec CP/CLA

Chimiothérapie

Chimiothérapie « néo-adjuvante »

Discuter d'une **chirurgie**
selon la réponse

RT pelvi-inguinale
*si N+ inguinal sans
autres métastases*

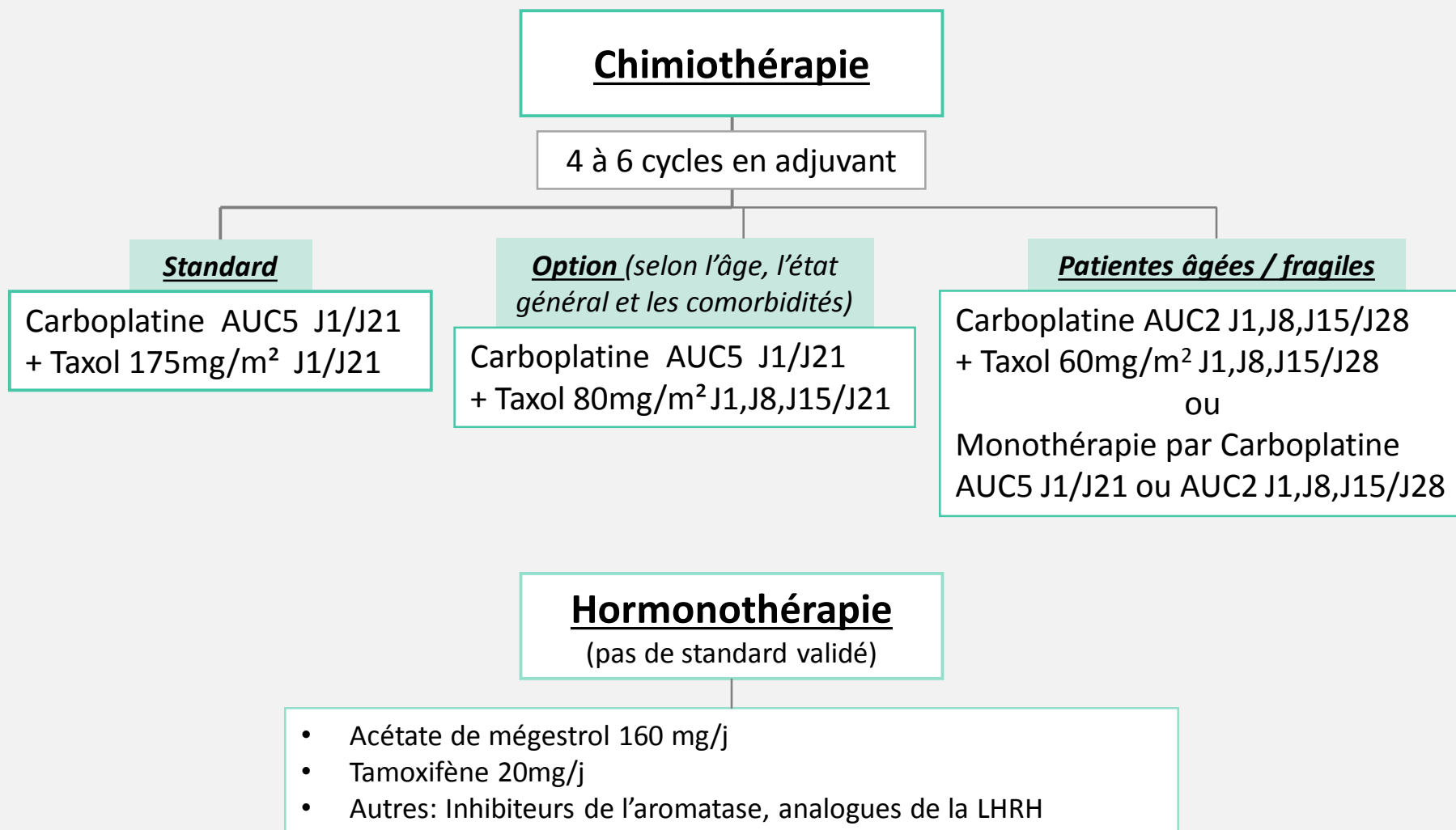
Métastases à **distance**

Chimiothérapie ou hormonothérapie (selon RH et état général)

Discuter d'une **chirurgie**
selon la réponse

**Chirurgie ou RTE
palliative** à visée
symptomatique

Traitements systémiques (1^{ère} ligne)



Modalités de la radiothérapie

Radiothérapie externe :

- **Radiothérapie externe : IMRT** (modulation d'intensité)
- **Volume pelvien L5- S1** : partie inférieure iliaque commun, iliaque interne et externe, obturateur, extension au pré sacré si atteinte du col.
- **Volume pelvien S1-S2** : si stade I-II, ELV-, N0 (quelque soit le grade)
- Extension au relais lomboaortiques si N+ radiologique ou curage positif en lomboaortique ou iliaque primitif
- **45Gy sur 25 séances**
Boost intégré sur N+ (55-60 Gy en 25 séances)
- **Dans un délai < 9 semaines après la chirurgie**

Curiethérapie :

- **Patiente opérée:**
 - Du fond vaginal par **haut débit de dose**, en ambulatoire
 - Post-RTE : 2 x 5 Gy
 - Post-opératoire : 4 x 6 Gy ou 3 x 7 Gy
- **Patiente non opérée :**
 - Curiethérapie utérovaginale (type col utérin)

Radio-chimiothérapie concomitante :

- Pour les stades IIIB
- Cisplatine 40mg/m² ou carboplatine AUC 2 hebdomadaire en HDJ

Surveillance

	Stades I et II	Stades III et IV
Examen clinique (TV, TR, Ganglions)	Tous les 6 mois pendant 5 ans Puis annuel	Tous les 4 mois pendant 3 ans Puis tous les 6 mois pendant 2 ans Puis annuel
CA125		Si initialement élevé Si carcinome séreux
Imagerie		Sur signes d'appel

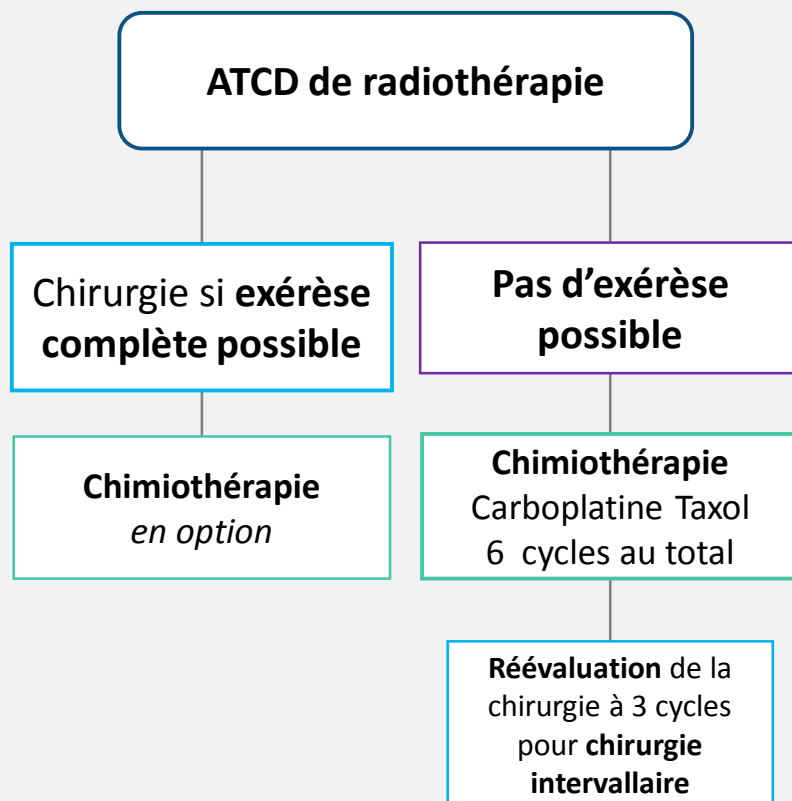
Prise en charge globale de la patiente :

- Activité physique
- Perte de poids et prise en charge de l'obésité
- THS : à discuter au cas par cas chez les patientes jeunes

Récidive centro-pelvienne

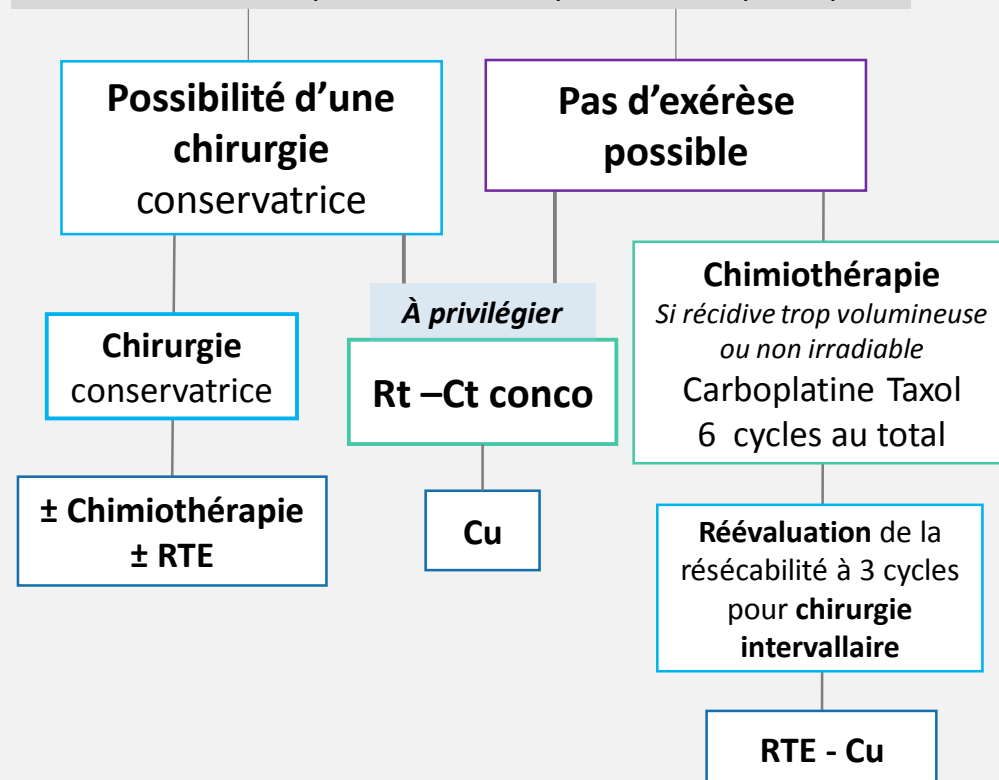
Traitements à adapter à l'état général / PS

ATCD de radiothérapie



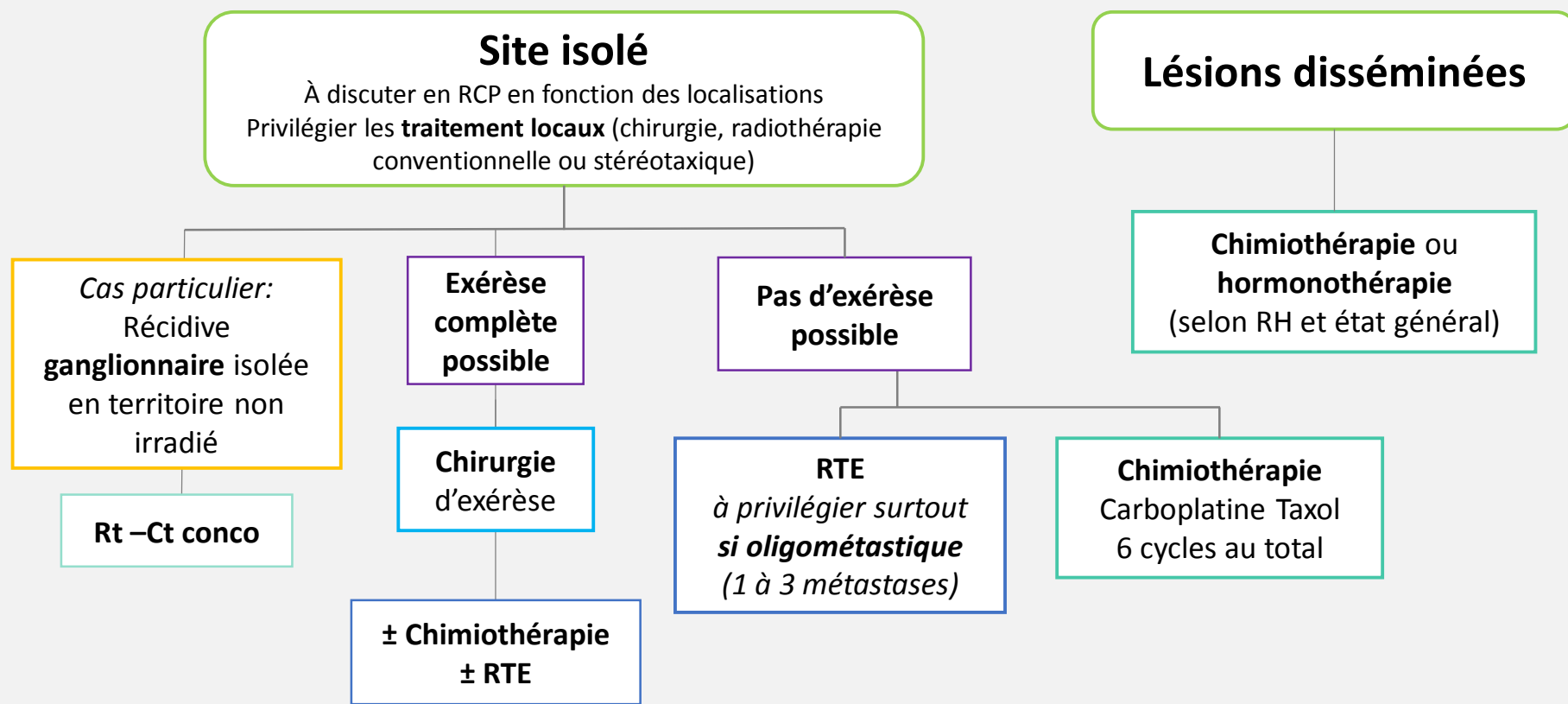
Pas d'ATCD de radiothérapie

Discussion au cas par cas de la séquence thérapeutique



Récidive ganglionnaire ou métastatique

Traitements à
adapter à l'état
général / PS



Oncogénétique : Suivi **gynécologique** des patientes ayant un **syndrome de Lynch***

Suivi gynécologique (utérus et annexes) par

- Examen clinique
- Échographie pelvienne (endovaginale)
- Biopsie endométriale par pipelle de Cornier

À partir de 35 ans
Tous les ans



Place de la chirurgie prophylactique pelvienne

- Par **hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale**
- À discuter **à partir de 45 ans ou avant** cet âge en fonction de l'histoire familiale
- Peut également être proposée à l'occasion d'une chirurgie colique pour cancer selon l'âge

* Référentiel Réseau francilien PRED-IdF 2015 et Référentiel FAR 2019



Cancers de l'ovaire

Classification anatomopathologique

Classification OMS 2014

Tumeurs épithéliales

- **Tumeurs séreuses**
 - Tumeur borderline séreuse, tumeur séreuse proliférante atypique
 - Tumeur borderline séreuse-micropapillaire, carcinome séreux de bas grade non invasif
 - Carcinome séreux de haut ou **bas grade** selon le MD Anderson
 - Variant : carcinome séreux transitionnel
- **Tumeurs mucineuses**
 - Tumeur borderline mucineuse, tumeur mucineuse proliférante atypique
 - Carcinome mucineux (expansif / infiltratif)
- **Tumeurs endométrioïdes**
 - Tumeur borderline endométrioïde, tumeur endométrioïde proliférante atypique
 - Carcinome endométrioïde de haut ou **bas grade** selon le MD Anderson
- **Tumeurs à cellules claires**
 - Tumeur borderline à cellules claires, tumeur à cellules claires proliférante atypique
 - Carcinome à cellules claires (pas de grade)
- **Tumeurs de Brenner**
 - Tumeur de Brenner borderline, tumeur de Brenner proliférante atypique
 - Tumeur de Brenner maligne
- **Tumeurs séro-mucineuses**
 - Tumeur séro-mucineuse borderline, tumeur séro-mucineuse proliférante atypique
 - Carcinome séro-mucineux (Grade I à III)
- **Carcinome indifférencié**

Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses

- Adénosarcome
- Carcinosarcome

Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique

- **Tumeurs stromales pures** : Thécome, fibrome, **fibrosarcome**, tumeur stromale sclérosante, **tumeur à cellules de Leydig**, tumeur à cellules stéroïdes
- **Tumeurs des cordons sexuels pures** : tumeur à cellules de la granulosa, adulte et juvénile, tumeur à cellules de Sertoli
- **Tumeur mixte** : tumeur à cellules de Sertoli-Leydig (grade I à III)

Tumeurs germinales

- Dysgerminome
- Tumeur vitelline
- Carcinome embryonnaire
- Choriocarcinome non gestationnel
- Tératome mature / immature

Tératomes monotissulaires ou avec transformation maligne

- Struma ovarii (bénigne, maligne)
- Tumeur carcinoïde (stromale, mucineuse)
- Tumeur neuroectodermique
- Tumeur sébacée
- Tumeur avec transformation maligne somatique

Tumeurs germinales mixtes

- Gonadoblastome (+/- tumeur germinale maligne)
- Tumeurs mixtes germinales et des cordons sexuels et stroma gonadique, inclassables

Métastases ovariennes

En rose, les tumeurs devant faire l'objet d'une **déclaration sur le site TMRG**:
<http://www.ovaire-rare.org/>

Classifications TNM (8^{ème} édition) et FIGO 2014

TNM		FIGO	
T1	I	Tumeur limitée aux ovaires ou aux trompes	
T1a	IA	Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
T1b	IB	Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
T1c1	IC	Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal	
T1c1	IC1	Rupture peropératoire	
T1c2	IC2	Rupture préopératoire ou végétations en surface	
T1c3	IC3	Cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal	
T2	II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne	
T2a	IIA	Extension et/ou implants utérins et/ou tubaires	
T2b	IIB	Extension à d'autres organes pelviens dont le tube digestif	
T3	III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale extra-pelvienne et/ou ganglionnaire rétropéritonéale	
N1	IIIA1	Adénopathie rétropéritonéale seule	
N1a		IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm	
N1b		IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm	
T3a	IIIA2	Extension péritonéale microscopique extrapelvienne ± adénopathies	
T3b	IIIB	Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies	
T3c	IIIC	Métastases péritonéales extra-pelviennes (y compris l'atteinte de la capsule hépatique ou splénique par contiguïté) >2 cm ± adénopathies	
M1	IV	Cancer de l'ovaire avec métastases à distance	
M1a	IVA	Cancer de l'ovaire avec métastases à distance IVA : plèvre (cytologie positive)	
M1b	IVB	Autres métastases y compris adénopathies inguinales ou extra-abdominales	





Cancers épithéliaux de l'ovaire

Bilan initial

Examen clinique (avec poids et recherche de thrombose veineuse profonde)
CA 125, ACE, CA19.9 ± HE4* (score ROMA) si malignité incertaine

Bilan des comorbidités : NFS, bilan hépato-rénal, albuminémie, pré-albuminémie

Imagerie

IRM pelvienne si doute sur la malignité (lésion annexielle complexe en échographie, isolée)

TDM TAP

TEP-TDM au FDG (*en option, pour les stades III et IV*)

Coelioscopie exploratrice

- Cytologie péritonéale
- Évaluation de la **résécabilité** et **scores de carcinose +++**
- Exérèse (± examen extemporanée) ou **biopsies diagnostiques** larges selon présentation

Option si AEG incompatible
avec une chirurgie: Biopsie en
radiologie interventionnelle

Bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire

Check list radiologique (TDM)

Urgences - Complications de la maladie

occlusion - hydronéphrose - thrombose
veineuse

Maladie sus-diaphragmatique

Adénopathies - nodules pulmonaires -
épanchement pleural

Maladie abdominale non visualisable en coelioscopie

implants intraluminaux - petites métastases
profondes du foie de la rate

Identifier des localisations potentiellement non résécables

racine du mésentère -
adénopathies coeliaques - hile hépatique -
VB dilatées -
paroi pelvienne - trigone vésical

Recherche de variations anatomiques

Urètre - veine rénale gauche - artère
rénale polaire...

Anticipation d'une expertise chirurgicale particulière

atteinte hépatique- splénique - digestive –
urinaire

Si maladie non résécable d'emblée

définir des cibles pour une évaluation de
type RECIST - préparer la réévaluation post
CNA pour la chirurgie d'intervalle

Scores de carcinose (évaluation chirurgicale)

Score cœlioscopique de Fagotti (2 points par item)

Atteinte massive du grand épiploon

Carcinose péritonéale non résécable

Carcinose diaphragmatique large

Rétraction mésentérique

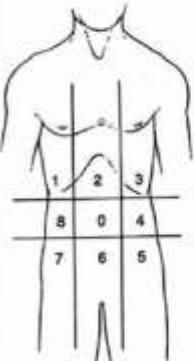
Infiltration de l'estomac / rate / petit épiploon

Métastases hépatiques

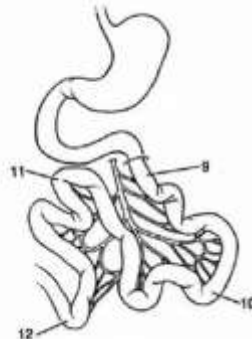
Si score ≥ 8 : taux faible de chirurgie première complète

Si score ≥ 4 : taux faible de chirurgie d'intervalle complète

PCI de Sugarbaker

	<u>Regions</u>	<u>Lesion Size</u>	<u>Lesion Size Score</u>
	0 Central	—	LS 0 No tumor seen
	1 Right Upper	—	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
	2 Epigastrium	—	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
	3 Left Upper	—	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
	4 Left Flank	—	
	5 Left Lower	—	
	6 Pelvis	—	
	7 Right Lower	—	
	8 Right Flank	—	
	9 Upper Jejunum	—	
	10 Lower Jejunum	—	
	11 Upper Ileum	—	
12 Lower Ileum	—		

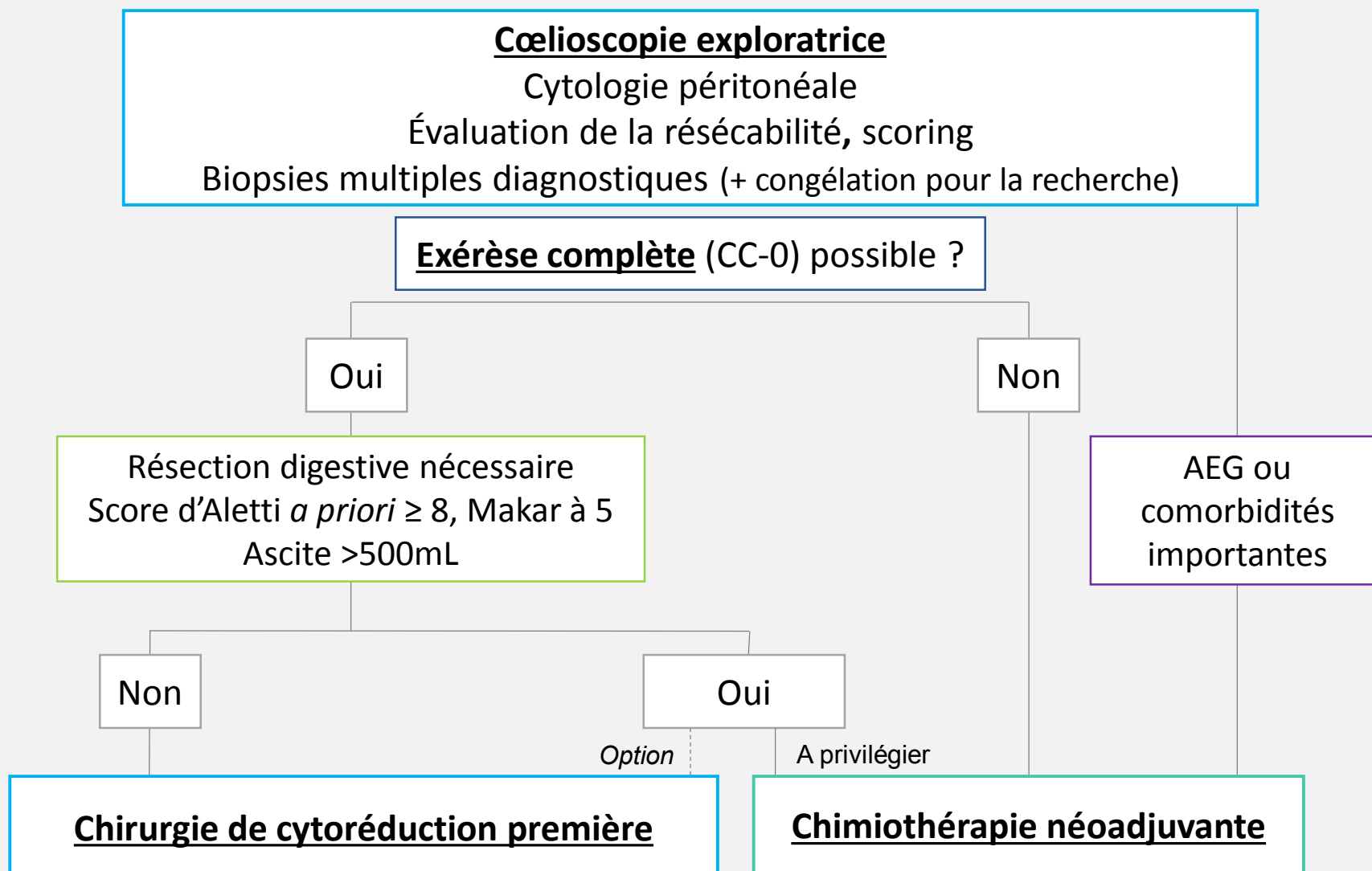
PCI



Score d'Eisenkopp

Site	Score
PELVIS	
Annexe tumorale seule	0
Implants péritonéaux isolés ou adhérences annexielles	1
Infiltration des culs-de-sac ou du rectosigmoïde	2
Infiltration néoplasique massive du pelvis	3
QUADRANT HAUT DROIT	
Pas de carcinose visible	0
Implants ≤ 50 % de la surface de la coupole	1
Implants > 50 % de la surface de la coupole	2
Extension au muscle diaphragmatique, au foie, à la région portale, au péritoine rénal droit ou au duodénum	3
QUADRANT HAUT GAUCHE	
Pas de carcinose visible	0
Infiltration de l'épiploon infra-colique	1
Infiltration de l'épiploon infra-gastrique	2
Infiltration de l'épiploon étendue à la rate, à l'estomac, au colon transverse, à l'angle colique gauche, à la coupole diaphragmatique gauche ou aux lobes gauches du foie	3
ABDOMEN CENTRAL	
Pas de carcinose visible	0
Implants métastatiques ≤ 50	1
Implants métastatiques > 50	2
Infiltration digestive ou mésentérique	3
RÉGION RÉTROPÉRITONÉALE	
Pas de ganglion atteint	0
Adénopathies métastatiques ≤ 1 cm	1
Adénopathies métastatiques > 1 cm	2
Adénopathies métastatiques diffuses et confluentes	3
Le score global d'Eisenkopp varie de 0 à 15	

Stratégie thérapeutique initiale



Outils d'aide à la décision pour la stratégie chirurgicale

Score d'Aletti

Résections prévisibles

Hystérectomie avec annexectomie bilatérale	1
Omentectomie	1
Curages pelviens	1
Curage lombo-aortique	1
Stripping péritonéal pelvien	1
Stripping péritonéal abdominal	1
Résection recto-sigmoïdienne	3
Résection colique	2
Stripping diaphragmatique	2
Splénectomie	2
Résection hépatique	2
Résection du grêle	1

Groupes de complexité chirurgicale

1 (Basse)	≤ 3
2 (Intermédiaire)	4 – 7
3 (Haute)	≥ 8

Catégories de Makar

- Catégorie 1 : La tumeur est **localisée au pelvis**, avec peu ou pas d'ascite, sans nécessité de résection digestive.
- Catégorie 2 : La tumeur est localisée au **pelvis**, avec peu ou pas d'ascite. Une **résection digestive** est nécessaire pour réaliser une cytoréduction complète.
- Catégorie 3 : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage **sus-mésocolique**, avec peu ou pas d'ascite. Il n'y a pas de résection digestive à réaliser.
- Catégorie 4 : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage **sus-mésocolique**, avec peu ou pas d'ascite. Une **résection digestive** est nécessaire pour réaliser une cytoréduction complète.
- Catégorie 5 : Une grande partie de la tumeur est localisée à l'étage sus-mésocolique, avec une **ascite abondante** ou la présence de **miliaire** sur le mésentère. Une cytoréduction initiale nécessiterait **plusieurs résections digestives**.

Circuit d'oncogénétique

Prescription de l'analyse tumorale BRCA avec remise de la note d'information par un médecin (+ tracer sa remise dans ELIOS) pour **TOUS les cancers épithéliaux** de l'ovaire / trompe / péritoine quel que soit l'âge (sauf mucineux)

+ **Analyse du statut MMR** en IHC et recherche de phénotype MSI si diagnostic ≤ 70 ans ou quel que soit l'âge avec histoire personnelle ou familiale évocatrice d'un syndrome de Lynch

La RCP informe le service d'oncogénétique (mail aux assistantes et CG) de tout cancer de l'ovaire / trompe / péritoine *qu'il y ait ou non une analyse tumorale*.

- Si BRCA tumoral prescrit, RDV en génétique dans un délai de 4 à 6 semaines avec le résultat du BRCA tumoral, sauf patiente > 75 ans, sans histoire familiale associée et BRCA tumoral négatif
- Si BRCA tumoral non fait, le RDV sera adapté à la situation.

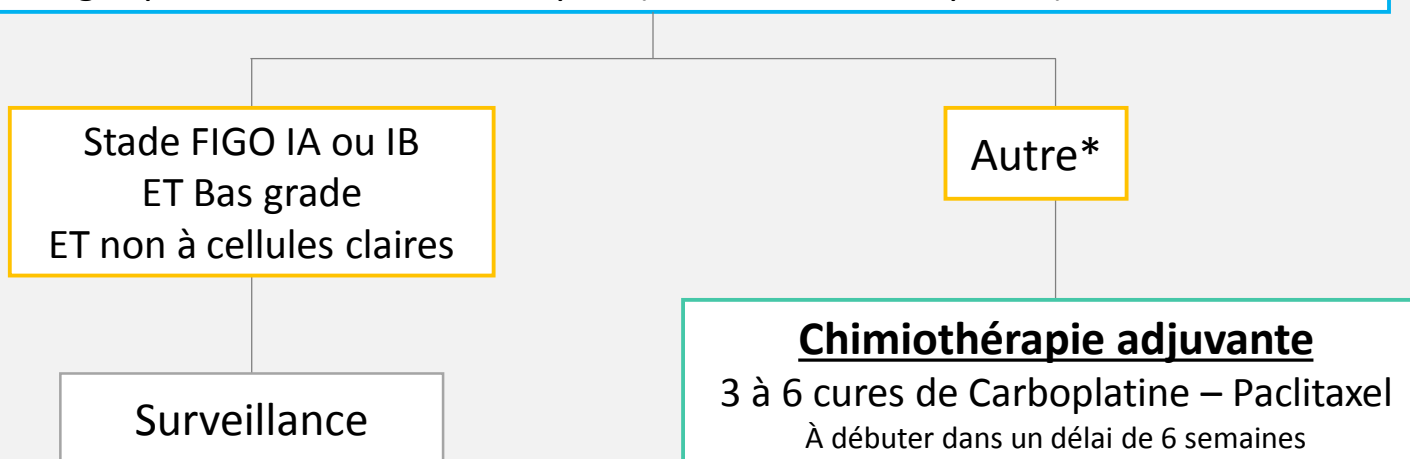
Consultation ou avis en oncogénétique :

Informez le service d'oncogénétique de tout cancer de l'ovaire (tumeur germinale, SCCOHT, autre....)

Stades présumés précoces : Stades FIGO I à IIA

Chirurgie de cytoréduction complète

- Laparotomie médiane
Option = coelioscopie en l'absence de risque de rupture tumorale
- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- Omentectomie infracolique au minimum
- Appendicectomie
- Biopsies péritonéales systématiques
- Curages pelviens et lombo aortiques (sauf mucineux expansif)



* Sauf cancers mucineux (prise en charge à discuter en RCP TMRG)

Stades précoces

Préservation chirurgicale de la **fertilité**

Stratégie multidisciplinaire

(chirurgien, oncologue, médecin de la reproduction)

Stadification complète

- Cytologie péritonéale
- Omentectomie infracolique au minimum
- Appendicectomie
- Biopsies péritonéales systématiques
- Curages pelviens et lombo aortiques (sauf mucineux expansif)
- Curetage endo-utérin (si mucineux ou endométrioïde)

Stade IA – Bas grade

Séreux, mucineux ou endométrioïde

Préservation de l'utérus et de l'ovaire controlatéral possible

Risque de récurrence sur l'ovaire restant de 6 à 13%

Stade IA (Haut grade)

ou stade ≤ IC2 (Bas grade)

Séreux, mucineux ou endométrioïde

Annexectomie bilatérale mais **préservation utérine** possible

Stades avancés : Stades FIGO IIB à IIIC opérables

Chirurgie de cytoréduction complète

- Laparotomie médiane
- Cytologie péritonéale
- Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
- Omentectomie totale infragastrique
- Appendicectomie
- Curages pelviens et lombo aortiques *si N+ clinique ou radiologique*
- ± Exérèses complémentaires à la demande

Résection macroscopique
totale (CC-0)

Reliquat macroscopique
(CC-1, 2 ou 3)

Chimiothérapie adjuvante

6 cures de Carboplatine – Paclitaxel
Bevacizumab en option si FIGO ≥ IIIB
Olaparib si séreux ou endométrioïde de haut grade stade III
 et mutation germinale ou somatique BRCA1/2

Stratégie néoadjuvante *like*
 ± chirurgie de ré-évaluation

Stades avancés : Stades FIGO IIB à IVA non-opérables ou chirurgie initiale non CC-0

Chimiothérapie néoadjuvante
3-4 cures de Carboplatine - Paclitaxel

Réévaluation : CA125 à chaque cycle
TDM à 2-3 cures (*option: TEP-TDM selon bilan initial*)
Consultation de chirurgie en cours de 3^{ème} cure ± coelioscopie

Résécable

Non-résécable

Chirurgie d'intervalle de cytoréduction
(ou ré-évaluation après chirurgie initiale)

CHIP : *option* si reliquat <1cm

Réssection macroscopique
totale (CC-0)

Reliquat macroscopique
(CC-1, 2 ou 3)

Chimiothérapie adjuvante

Total de 6 à 9 cures de Carboplatine – Paclitaxel

Bevacizumab en option si FIGO ≥ IIIB

Olaparib si séreux ou endométrioïde de haut grade stade III-IV **et** mutation germinale ou somatique BRCA et réponse au moins partielle aux platines

Poursuite Carboplatine-Paclitaxel jusqu'à 6 cycles ± **Bevacizumab** puis nouvelle évaluation

Si définitivement non résécable :
Carboplatine Paclitaxel (Max. 9 cycles)
± Bevacizumab

Entretien par :

Bevacizumab (total de 22 cycles)

Ou **Olaparib** si séreux ou endométrioïde de haut grade stade III-IV **et** mutation germinale ou somatique BRCA et réponse au moins partielle aux platines

Stade métastatique : Stade FIGO IVB

Chimiothérapie

6 à 9 cures de Carboplatine – Paclitaxel

+

Mutation BRCA1/2

(Somatique ou germlinal)

ET carcinome séreux ou endométrioidé de haut grade ET réponse au moins partielle aux platines

Olaparib

en entretien

BRCA1/2 sauvage

(Somatique et germlinal)

Bevacizumab

Initialement et en entretien

Réévaluation : CA125 à chaque cycle

TDM à 3-4 cures

(option: TEP-TDM selon bilan initial)

Option : chirurgie péritonéale avec CC-0 pour objectif
si réponse complète sur les sites métastatiques

Surveillance

TDM de référence

En post-opératoire, en cours de chimiothérapie adjuvante

Rythme :

Tous les 4 mois pendant 2 ans

Puis tous les 6 mois pendant 3 ans

Puis annuellement au-delà de 5 ans

Comment :

Examen clinique

Marqueurs (CA125)

- si initialement élevés / 4 mois

TDM TAP

- 4 mois si résidu tumoral
- si signe clinique OU si augmentation CA125 (>2x norme ou 2x nadir)

TEP-TDM au FDG *en option* si suspicion de récurrence

Si traitement conservateur :

- Échographie pelvienne à chaque consultation
- ± IRM

Soins de support péri-opératoires

Avant la chirurgie

- Evaluation du **risque de thrombose veineuse profonde** (TVP)
- Dépistage des **carences nutritionnelles**
- Oral impact : 1 complément x 3/ jour pendant 7 jours avant la chirurgie si résection digestive prévue
- Si **splénectomie envisagée** → **vaccinations** (ordonnances et feuille d'information dans Ennov), idéalement plus de 2 semaines avant la chirurgie :
 - Anti-pneumococcique: Prévenar13 puis 2 mois plus tard 1 dose de vaccin Pneumo23 à renouveler 5 ans après
 - Hæmophilus : 1 dose de Act-hib®
 - Méningite : vaccin conjugué ACYW135 (Menveo® ou Nimenrix®) à refaire 6 mois après (puis tous les 5 ans) et vaccin méningo B (Bexsero®), 2 doses à 1 mois d'intervalle
 - Grippe saisonnière



Après la chirurgie

- **SNG à retirer précocement**
- Réalimentation et mobilisation précoces
- **Prévention des TVP**
- **Si splénectomie :**
 - Antibiotrophylaxie au minimum 2 ans : Oracilline (1MUx2/jour) ou Erythromycine (500mg/j) si allergie
 - Vaccination si non réalisées en préopératoire (attendre 2 semaines post-opératoire)

Traitement hormonal de la ménopause

Cancer séreux ou mucineux de haut grade

- **Avant 45 ans : THM recommandé**
- Après 45 ans : THM possible selon bénéfice/risque

Cancer séreux de bas grade ou endométrioides

- THM contre-indiqué

Femmes jeunes:

- Prévention de l'ostéoporose : supplémentation vitamino-calcique, règles hygiéno-diététiques, ostéodensitométrie
- Suivi en **consultation dédiée**

Récidive platine-sensible

(> 6 mois après la dernière ligne de platine)

Évaluation de la résécabilité

Tous les critères du **score AGO**:

- Bon état général (PS ECOG 0)
- Chirurgie initiale CC-0
- Ascite < 500mL

ET

Pas de localisation anatomique non résécable à l'imagerie (TDM TAP et TEP-TDM)

Oui

En option, chirurgie de cytoréduction précoce

Chimiothérapie*

Potentiellement
résécable après chimio

Discuter exploration chirurgicale
première pour évaluation de la
résécabilité avec scoring et biopsie

Chimiothérapie

3 à 6 cures de doublets de platine

± chirurgie de cytoréduction

Reprise chimiothérapie*

pour un total de 6 à 9 cycles max

Non

Jamais résécable

Chimiothérapie*

Si patiente asymptomatique
ET aucune lésion à risque le
traitement pourra être différé

* Cf Page 79

Chimiothérapie pour les récidives platine-sensibles

Récidive platine-sensible

Jamais résécable ou ayant été réséquée

Mutation BRCA1/2
(Somatique ou germlinal)

Standard :

Doublet de platine

- Carboplatine + Doxorubine Liposomale Pégylée
- Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatine + Gemcitabine

puis Olaparib si réponse tumorale

Option :

Doublet de platine + Bevacizumab

BRCA1/2 sauvage
(Somatique et germlinal)

Standard :

Doublet de platine

- Carboplatine + Doxorubine Liposomale Pégylée
- Carboplatine + Paclitaxel
- Carboplatine + Gemcitabine

Options :

- Doublet de platine + Bevacizumab
- Doublet de platine suivi de Niraparib si non éligible au Bevacizumab

En cas d'allergie au platine : Doublet sans platine (Doxorubicine Liposomale Pégylée et Trabectedine) ou protocole de désensibilisation aux platines de Tenon

Récidive platine-résistante

(< 6 mois après la dernière ligne de platine)

Priorité à l'inclusion
dans les **essais cliniques**

Chimiothérapie

Monothérapie au choix parmi:

Doxorubicine Liposomale Pégylée ± Bevacizumab*

Paclitaxel hebdomadaire ± Bevacizumab*

Gemcitabine ± Bevacizumab*

Topotecan ± Bevacizumab*

* Bevacizumab concomitant puis en entretien (si patiente naïve de bevacizumab)



Tumeurs rares de l'ovaire



Bilan initial des tumeurs rares de l'ovaire

	Tumeur des cordons sexuels	Tumeur germinale
Bilan biologique pré-opératoire	• CA125 • Si signe d'hyper-œstrogénie et/ou tumeur de la granulosa : Inhibine B, AMH • Si hirsutisme ou virilisme et/ou tumeur Sertoli-Leydig : Δ4-androstènedione, testostérone	• AFP, HCG, LDH, CA125
Scanner	Scanner TAP	Scanner TAP ± cérébral (si maladie métastatique)
TEP-TDM		<i>En option, TEP-TDM au FDG</i>

Prise en charge thérapeutique suivant les référentiels du TMRG
(<http://www.ovaire-rare.org/>)



Cancer épithélial de la vulve

Classification anatomopathologique (OMS 2014)

Carcinomes épidermoïdes et lésions précurseurs

- **Lésions malpighiennes intraépithéliales ***
 - **Lésions intra-épithéliale de bas grade (LSIL)**
Anciennement VIN1, condylome
Liée à de l'**HPV** de bas et haut risque
Faible risque de progression
 - **HSIL (lésions intra-épithéliale de haut grade) ou VIN classique**
Anciennement VIN classique ou VIN 2 ou 3, maladie de Bowen
P16+ en IHC, liée à de l'**HPV** haut risque
Risque faible de progression vers un carcinome épidermoïde
Risque d'atteinte multicentrique : vagin, col, anus.
 - **VIN différenciée**
Anciennement différencié ou VIN 3
Contexte de **lichen** scléreux, non liée à l'**HPV**
Risque élevé de progression/association avec un carcinome épidermoïde
- **Carcinome épidermoïde (variantes)**
 - Kératinisant
 - Non kératinisant
 - Basaloïde
 - Warty (condylomateux)
 - Verruqueux
- **Carcinome basocellulaire**

Tumeurs glandulaires

- **Maladie de Paget**
Maladie de Paget extramammaire
Dérive de l'épiderme ou des annexes et plus rarement d'un carcinome urothélial ou anorectal.
- **Tumeurs dérivant des glandes de Bartholin**
 - Adénocarcinome
 - Carcinome adénoquameux
 - Carcinome adénoïde kystique
 - Carcinome à cellules transitionnelles
- **Adénocarcinome de type « mammaire »**
- **Adénocarcinome des glandes de Skene**

Tumeurs neuroendocrines

- **Carcinome neuroendocrine de haut grade**
 - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
- **Carcinome à cellules de Merkel**

* D'après Bornstein, 2016

Classification FIGO 2018

FIGO	
Stade I	Tumeur limitée à la vulve et au périnée. Pas de métastase ganglionnaire
Stade I A	Tumeur ≤ 2 cm et invasion stromale ≤ 1 mm
Stade I B	Tumeur > 2 cm ou invasion stromale > 1 mm
Stade II	Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement de structures périnéales adjacentes (1/3 inférieur de l'urètre et/ou 1/3 inférieur du vagin et/ou de l'anus). Pas de métastase ganglionnaire
Stade III	Métastase ganglionnaire inguinale unilatérale
Stade III A	Métastase(s) d'un ou deux ganglions < 5 mm ou d'un ganglion ≥ 5 mm
Stade III B	Métastases ≥ 3 ganglions < 5 mm ou métastases ≥ 2 ganglions ≥ 5 mm
Stade III C	Métastases ganglionnaires avec effraction capsulaire
Stade IV	Tumeur envahissant les organes pelviens ou adénopathie inguinale fixée ou ulcérée ou atteinte à distance
Stade IV A	Tumeur envahissant l'urètre proximal (2/3 proximaux), ou le vagin proximal (2/3 proximaux), ou la muqueuse vésicale ou rectale, ou fixée à l'os pubien, ou N+ inguinal fixé ou ulcéré
Stade IV B	Métastases à distance incluant les ganglions pelviens

Classification TNM 2017 (8^{ème} édition)

T1	Tumeur limitée à la vulve/au périnée	
	T1a	< 2cm avec invasion stromale $\leq$ 1 mm
	T1b	> 2cm ou invasion stromale > 1 mm
T2	Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement des structures périnéales adjacente (1/3 distal de l'urètre, tiers distal du vagin ou de l'anus)	
T3	Envahissement pelvien (haut urètre, muqueuse vésicale ou rectale ou fixation à l'os pubien)	
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable	
N0	Pas de métastase ganglionnaire	
N1	N1a	Métastase(s) d'un ou deux ganglions < 5 mm
	N1b	Métastase d'un ganglion > 5 mm
N2	N2a	Métastases de 3 ganglions ou plus < 5 mm
	N2b	Métastases de 2 ganglions ou plus > 5 mm
	N2c	Métastases ganglionnaires avec effraction capsulaire
N3	Métastases ganglionnaires fixes ulcérées	
Mx	Statut métastatique à distance non évaluable	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Métastases à distance (incluant N+ pelvien et LA)	

Bilan initial des carcinomes vulvaires infiltrants

Clinique

- **Examen clinique** avec
 - Description clinique : localisation, taille, mobilité, extension de voisinage (méat urétral, marge anale, paroi vaginale)
 - Examen des aires ganglionnaires
 - **Photos** +++
 - Schéma
- Bilan dermatologique périnéal complet
- **Comorbidités**, score G8 si ≥ 70 ans
- FCU

Bio

- SCC, CA 125 optionnels, HPV (local et circulant) $\pm$ sérologie VIH selon contexte

Imagerie

- **IRM pelvienne** pour évaluation des aires ganglionnaires et de l'extension locale à discuter si $\geq T1b$
- **TDM TAP** systématique ou **TEP-TDM au FDG** si $\geq T2$ ou N+
- Si GS prévu : imagerie ganglionnaire avant la chirurgie (échographie ou IRM ou TDM ou TEP-TDM)

Autre

- Anuscopie si HSIL (VIN classique)
- Cystoscopie, rectoscopie, examen / AG fonction extension

Nom, prénom :

Date :

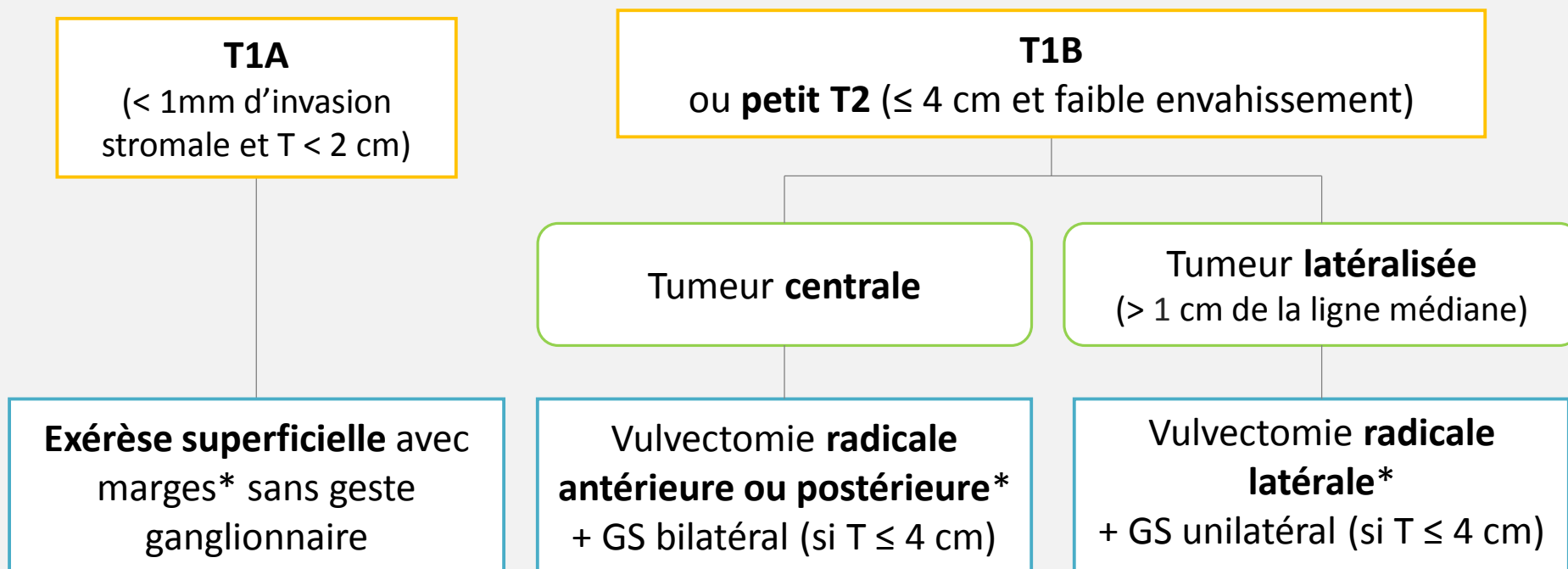


Stades précoces

Stades I-II

T1 - T2 (< 4cm)

Stades précoces : Chirurgie vulvaire initiale

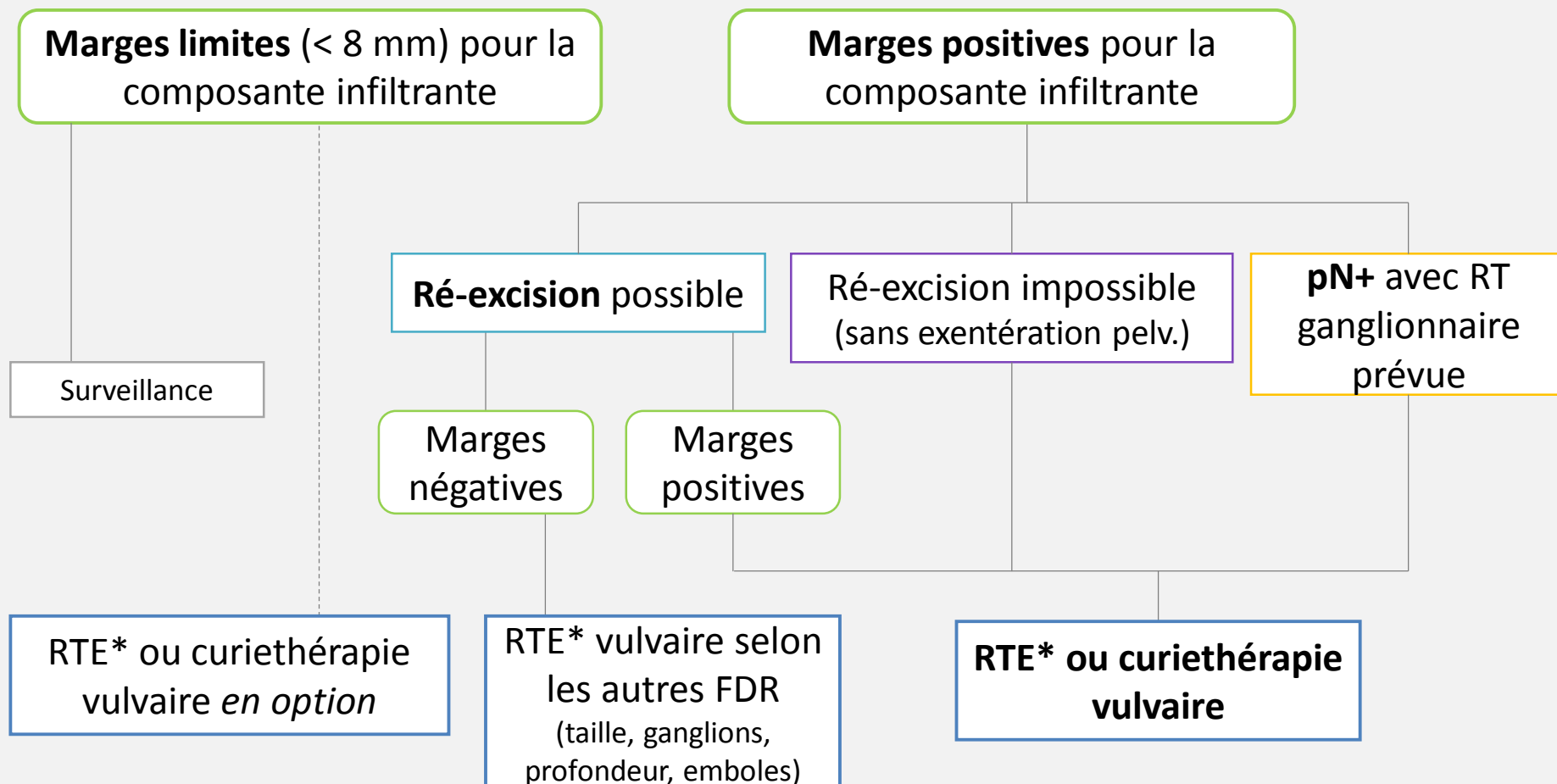


* **Marge idéale ≥ 1cm**, sauf zone fonctionnelle critique

Procédure du ganglion sentinelle (GS) :

- Injection d'isotope obligatoire, bleu optionnel
- Lymphoscintigraphie préopératoire
- Ultrastadification en anatomopathologie
- Curage inguinal si échec de détection
- **Non recommandé si cancer multifocal**

Stades précoces : Prise en charge de la vulve



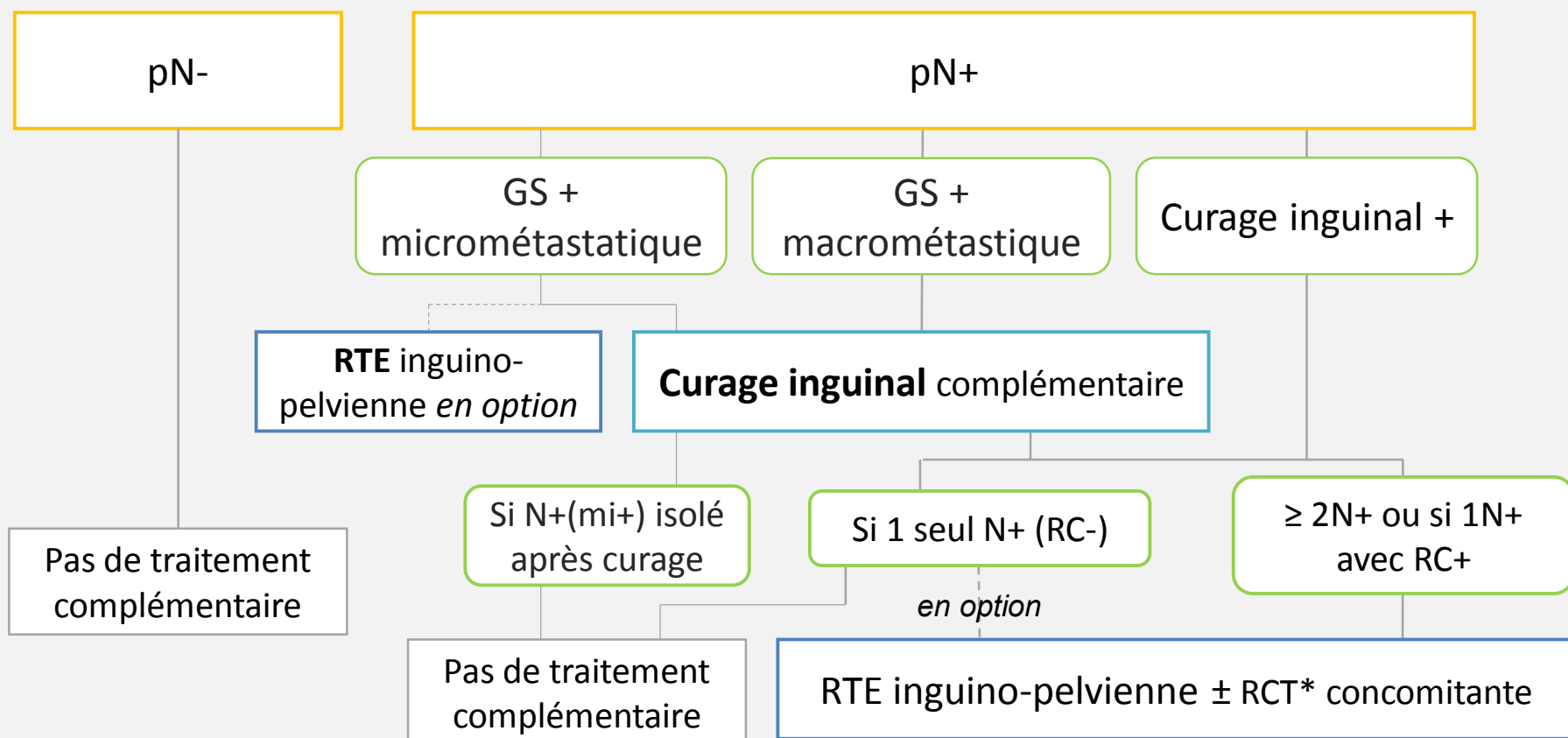
* à débiter dans un délai de 6-8 semaines post-op

Stades précoces : T1 ou petit T2 (≤ 4 cm)

Prise en charge des aires ganglionnaires

Si N+ unilatéral : exploration creux inguinal controlatéral requis ou irradiation controlatérale

Option : pas d'exploration ni irradiation controlatérale si tumeur bien latéralisée et $T \leq 2$ cm et profondeur $\leq 0,5$ mm et si N- clinico-radiologique controlatéral.



Modalités de la radiothérapie

Radiothérapie externe :

- Radiothérapie externe en IMRT (modulation d'intensité, à privilégier si RTE étendue au pelvis incluant les aires inguinales)
- Volume cible : Vulve, aires ganglionnaires inguinales et pelviennes
- Après chirurgie :
 - N- : 45 à 50 Gy sur 25 séances en 5 semaines (1,8 à 2 Gy par fraction)
 - N+: 55 à 60 Gy
 - Boost sur le lit opératoire pour un total de 55 – 60 Gy
 - Dans un **délai de moins de 6-8 semaines** après la chirurgie
- Si radiothérapie exclusive / tumeur en place ou R1 :
 - N- : 45 à 50 Gy sur 25 séances en 5 semaines (1,8 à 2 Gy par fraction)
 - N+: 60 à 70 Gy
 - Boost pour un total de 60 à 70 Gy sur le volume tumoral cible

Curiethérapie :

- Curiethérapie interstitielle en bas débit pulsé
- En complément de la RTE selon les marges histologiques ou sur tumeur en place
- Dose de 10 à 15 Gy

Radio-chimiothérapie concomitante :

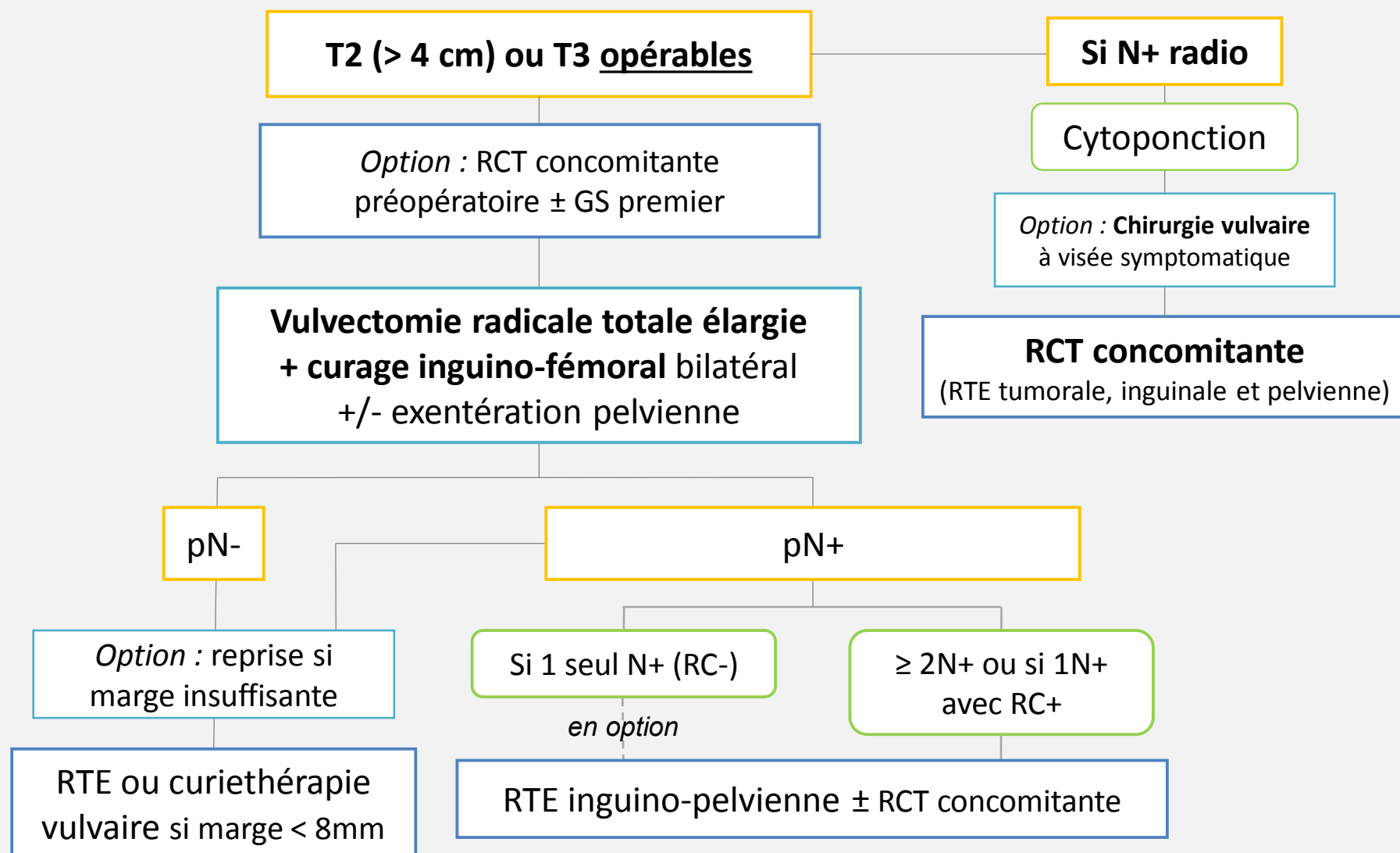
- Cisplatine 40mg/m² hebdomadaire en HDJ
- Ou 5FU + cisplatine hebdomadaire Semaine 1- Semaine 5

Stades localement avancés

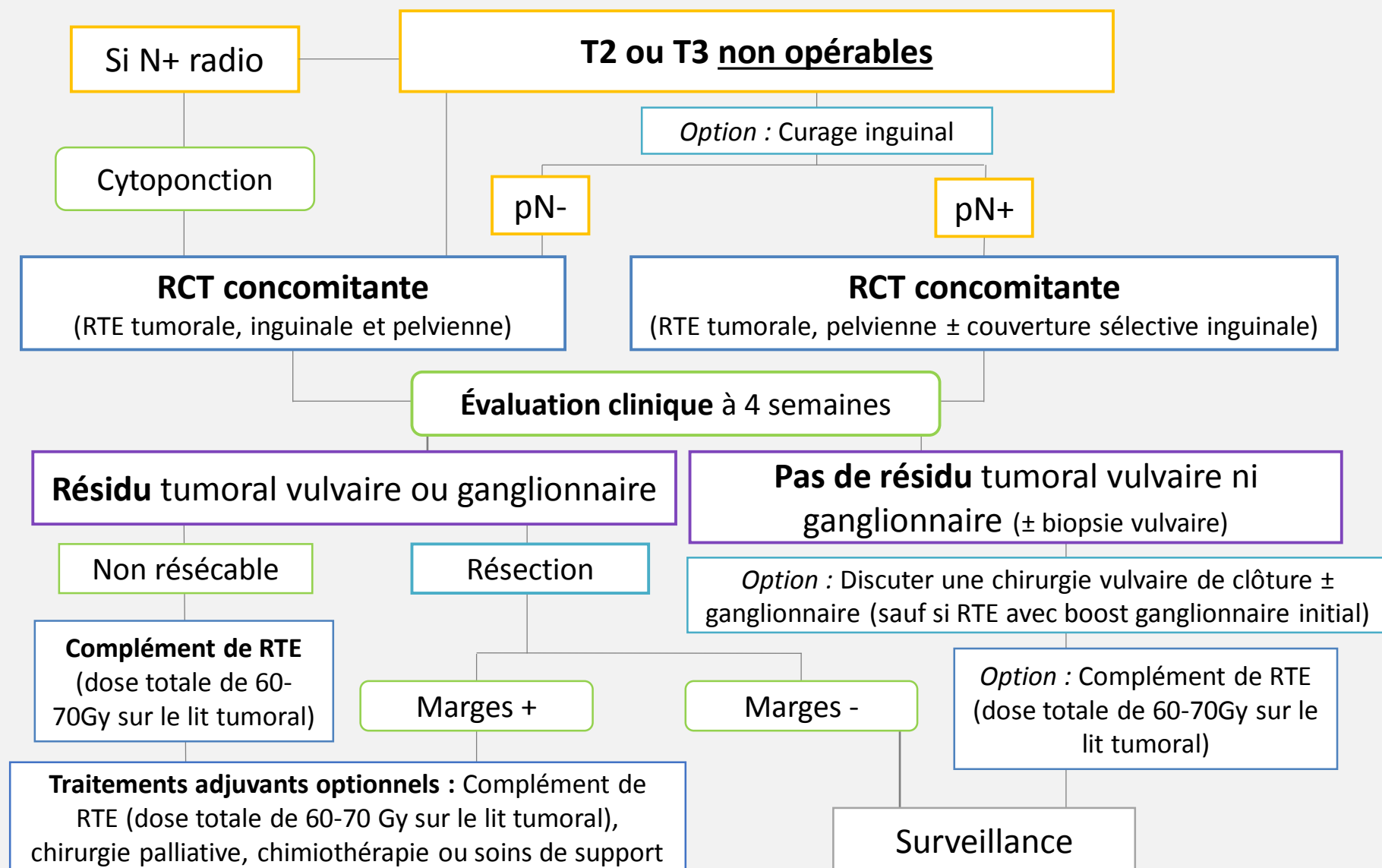
T2 (> 4 cm)

et T3

Stades localement avancés opérables



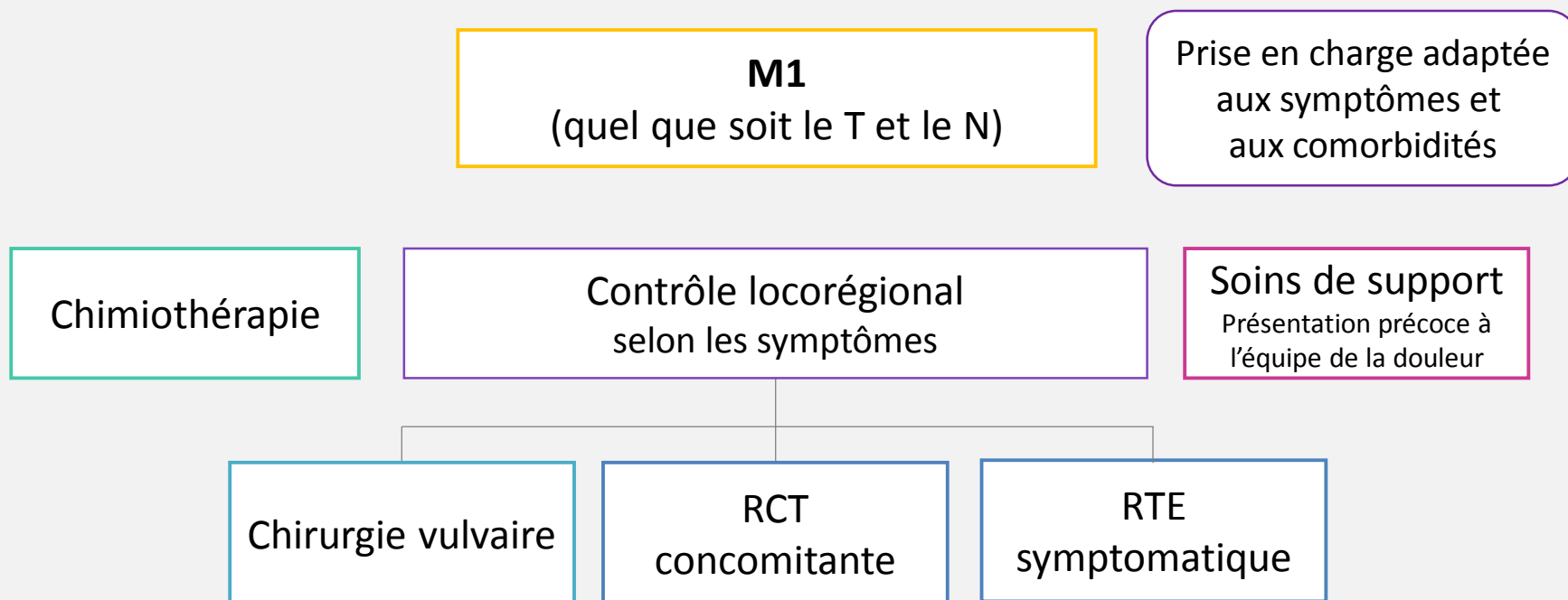
Stades localement avancés non opérables



Stades métastatiques

Quels que soient le T et le N hors pelvis

Stades métastatiques



Modalités de la chimiothérapie

Pas de standard établi

Schémas identifiés par analogie aux carcinomes épidermoïdes du col utérin

En situation adjuvante:

- Taxol-Carboplatine (Taxol-Cisplatine, si bon état général et pas de comorbidités, en particulier pas d'insuffisance rénale)
- 5FU Cisplatine

En situation métastatique:

- **Si pas d'exposition antérieure à une chimiothérapie:**
 - Taxol-Carboplatine (Taxol-Cisplatine, si bon état général et pas de comorbidités, en particulier pas d'insuffisance rénale)
 - 5FU Cisplatine
- **Si la patiente a déjà reçu du platine:**
 - Taxol hebdomadaire, Capecitabine, Carboplatine (selon le délai de rechute), Navelbine
- *Cas particulier: Adénocarcinome avec **HER2 surexprimé sur Paget Vulvaire***
→ discuter ajout du Trastuzumab en RCP

Surveillance

Rythme :

Tous les 3-6 mois pendant 2 ans

Puis tous les 6-12 mois pendant 3 ans

Puis annuellement au-delà de 5 ans

**Délai moyen de
survenue d'une
récidive de 7 mois**

Comment :

Examen clinique

(ne pas oublier vagin / col)

En alternance dermatologue, chirurgien,
radiothérapeute

Pas d'imagerie systématique

(sauf traitement exclusif par RCT sans
chirurgie → TEP-TDM au DFG à 10-12
semaines)