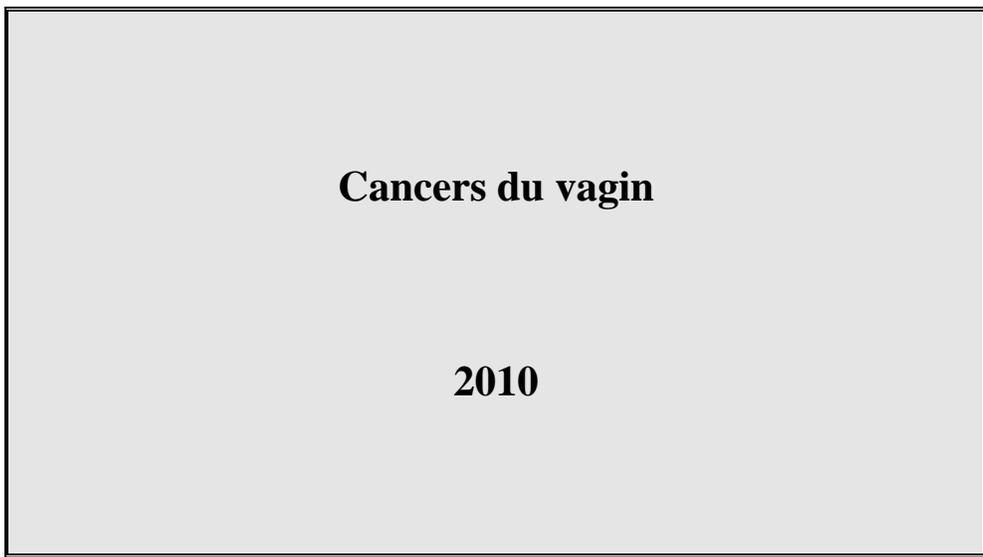




# Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre



# Groupe de travail

Responsables du groupe de travail : Pr Isabelle Barillot , Pr Henri Marret

Ont également participé au groupe de travail les docteurs : Olivier ACKER, Flavie ARBION, Sandrine AVIGDOR, Parvine BARDON, Christine BERGER, Jean-Hilaire BIJEK, Agnès BOUGNOUX, Pierre-Etienne CAILLEUX, Anne DANTON, Henri FAUGON, Alain FIGNON, Monique GUILLON, Jacques HOOCK, Mahmoud IBRAHIM, Lydie JALLAIS, Eddy JEAN, Alain LABBE, André LEDOUX, Jean-Claude LEGUEUL, Chantal MARCHAND, Philippe MICHAUD, Christian PROT, Alain TEKAYA

## Sommaire

### 1. Généralités

### 2. Le bilan

### 3. Indications thérapeutiques

3.1. Les cancers de l'enfant

3.2. Les cancers de l'adulte

3.3. Les cancers récidivants

### 4. La surveillance post-thérapeutique

### Références

Annexe 1 : Radiochimiothérapie – protocoles de chimiothérapie

Annexe 2 : La chirurgie

Annexe 3 : La radiothérapie

## 1. Généralités

Les cancers primitifs du vagin représentent environ 2% des cancers gynécologiques. Il faut distinguer les cancers du vagin de la femme adulte des cancers du vagin survenant chez l'enfant et l'adolescente qui sont essentiellement des sarcomes et des adénocarcinomes à cellules claires en relation avec la prise de distilbène par la mère pendant la grossesse.

Pour parler de carcinome primitif du vagin chez la femme adulte, il faut que les conditions suivantes soient réunies :

- Lorsque l'utérus est en place, le col doit être sain
- Si une hystérectomie a été réalisée pour tumeur dans les 5 ans précédents le diagnostic de la tumeur du vagin, l'histologie de la tumeur du vagin doit être différente de celle de la tumeur utérine.

Les tumeurs du vagin de la femme adulte surviennent le plus souvent chez des patientes âgées de plus de 70 ans, ce qui va avoir une influence sur les possibilités thérapeutiques.

## 2. Le bilan

Le bilan diagnostique comporte :

- l'examen clinique sous anesthésie générale avec biopsies en zone non nécrotique si possible multidisciplinaire et couplée à une cystoscopie et une rectoscopie (option),
- une échographie endocavitaire (endovaginale et/ou endorectale) si possible avec Doppler pour préciser la topographie et la morphologie de la lésion,
- une IRM abdominopelvienne avec visualisation de l'arbre urinaire,
- une radiographie de thorax face et profil,
- le scanner thoraco abdomino pelvien est une option en complément d'une IRM pelvienne simple,
- le SCC est recommandé pour les tumeurs épidermoïdes et le CA 125 pour les adénocarcinomes,
- un bilan biologique complet avec NFS, créatininémie et bilan hépatique et bilan pré-opératoire est justifié. Le bilan hépatique est optionnel pour les tumeurs micro-invasives,
- le TEP-scan est en évaluation. Il ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique (délai < 15 jours). Il est nécessaire de pratiquer un sondage urinaire avant de réaliser le TEP-scan.

## 3. Indications thérapeutiques

### 3.1. Les cancers de l'enfant

Le traitement des cancers de l'enfant doit être réalisé **dans un centre spécialisé** car le but du traitement est de, si possible, préserver la fonction hormonale, la vie sexuelle et potentiellement la fertilité.

Traitement des sarcomes et des tumeurs du sac vitellin

- Chimiothérapie première
- Transposition ovarienne et curage ganglionnaire + chirurgie locale
- Curiethérapie

## Traitement des carcinomes

- Transposition ovarienne et curage ganglionnaire
- Curiethérapie +/- irradiation externe en cas de tumeur de plus de 4 cm et/ou avec envahissement ganglionnaire.

### 3.2. Les cancers de l'adulte

#### 3.2.1. Les carcinomes in situ et micro-invasifs

Une chirurgie locale ou loco-régionale à type de colpectomie totale ou partielle avec hystérectomie si l'utérus est en place peut être envisagée à la condition d'être complète. De fait cette chirurgie peut être impossible à réaliser dans certaines situations et la curiethérapie sera le traitement alternatif.

#### 3.2.2. Les carcinomes invasifs

### **Les tumeurs limitées à la paroi vaginale : T1**

En l'absence d'argument en faveur d'un envahissement ganglionnaire, la curiethérapie (combinaison intra-cavitaire et interstitielle le plus souvent) est le traitement de référence. En cas de tumeur limitée (< 4 cm) développée au niveau du 1/3 supérieur du vagin, une chirurgie locale ou loco-régionale à type de colpectomie totale ou partielle avec colpohystérectomie élargie si l'utérus est en place et une lymphadénectomie pelvienne peut être envisagée.

En cas d'envahissement ganglionnaire, le traitement de référence comporte une irradiation externe à la dose de 45 Gy suivie de curiethérapie. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour proposer une association radio-chimiothérapie à ces patientes, cependant par analogie aux cancers du col utérin cette association peut-être discutée en RCP.

### **Les tumeurs atteignant le paravagin T2, les tumeurs atteignant les parois pelviennes T3.**

Le traitement de référence est une association d'irradiation externe à la dose de 45 Gy et de curiethérapie. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour proposer une association radio-chimiothérapie à ces patientes, cependant par analogie aux cancers du col utérin cette association peut-être discutée en RCP. Une chirurgie de type colpectomie totale avec hystérectomie et lymphadénectomie peut être proposée dans les T2 localisés.

### **Les tumeurs avec envahissement vésical et/ou rectal : T4a.**

Si elle est envisageable une pelvectomie antérieure, ou postérieure, ou une pelvectomie totale sera réalisée après radiothérapie ou radiochimiothérapie pré-opératoire. Cependant compte tenu de l'épidémiologie des tumeurs du vagin qui se développent essentiellement chez des femmes âgées, ce traitement lourd est rarement indiqué.

On proposera donc le plus souvent une irradiation palliative avec dérivation digestive et urinaire si besoin.

### **Les tumeurs avec envahissement extra-pelvien : T4b.**

Les ganglions lombo-aortiques ne sont pas considérés comme ganglions régionaux. Il n'y a pas dans la littérature de données spécifiques pour le traitement de ces formes. La prise en charge peut cependant être

faite différemment des stades IVB avec atteinte viscérale. Si la patiente est en bon état général, le contrôle pelvien de la maladie doit être recherché pour éviter l'évolution locale invalidante.

#### **Options**

- Radiothérapie pelvienne avec extension du volume irradié vers les territoires envahis
- Chimiothérapie

Il n'y a pas de standard pour le traitement de ces formes métastatiques viscérales. Ces patientes peuvent être candidates pour tester l'activité de nouvelles drogues ou de nouvelles combinaisons de drogues dans des essais de phase I ou II ; Si la patiente est en bon état général, le contrôle pelvien de la maladie doit être recherché pour éviter l'évolution locale invalidante.

#### **Options**

- Chimiothérapie par mono- ou poly-chimiothérapie
- Radiothérapie palliative des métastases et de la maladie pelvienne

### **3.3. Les cancers récidivants**

Il n'y a pas de standard pour le traitement des récidives. Ces patientes peuvent être candidates pour tester l'activité de nouvelles drogues ou de nouvelles combinaisons de drogues dans des essais de phase I ou II.

Après examen sous anesthésie générale, IRM pelvienne et scanner thoracoabdominopelvien +/- TEP-scan seront discutés :

- Une chimiothérapie par mono- ou poly-chimiothérapie
- Si la chirurgie est possible pour les récidives locales, l'exentération pelvienne peut être envisagée dans ces cas sélectionnés.
- Soins palliatifs

## **4. La surveillance post-thérapeutique**

Examen clinique tous les 4 mois la première et deuxième année, puis tous les 6 mois de 3 à 5 ans, puis une fois par an jusqu'à 10 ans.

Avec examen au speculum dans la mesure du possible

Dosage du SCC ou marqueur : Si élevé initialement tous les 6 mois 1 fois par an.

Bilan biologique avec NFS et créatininémie.

Option : TDM pelvien si mauvais pronostic les trois premières années.

## REFERENCES

1. Ali MM, Huang DT, Goplerud DR, et al. Cancer 1996; **77**: 1934-9.
2. Chassagne D, Pierquin B. Plesiobrachytherapy of vaginal cancers by plastic mold with iridium 192 (non-radioactive preparation). J Radiol Electrol Med Nucl 1966; **47**: 89-93.
3. 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.
4. Delclos L, Wharton JT, Rutledge FM. Tumors of the vagina and female urethra. In: Fletcher G.H. (ed.) Textbook of Radiotherapy 1980; Philadelphia: Lea and Febiger.
5. Delclos L, Wharton JT, Edwards CL. Malignant tumors of the vagina. In: Kavanagh (ed) Cancer in women 1998; Blackwell Science: 355-68.
6. Dixit S, Shingal S, Baboo HA. Squamous cell carcinoma of the vagina: a review of 70 cases. Gynecol Oncol 1993; **48** (1): 80-7.
7. Gerbaulet A, Michel G. Le cancer du vagin. Gyn Obs 1989; **206**: 16-7.
8. Gerbaulet A. Cancers du vagin, de la vulve et de l'urètre féminin. In: Le Bourgeois JP, Chavaudra J, Eschwege F (eds.) Radiothérapie oncologique 1992; Paris: Hermann: 291-306.
9. Gerbaulet A, Maher M, Haie-Meder C, et al. Cancer of the cervix: The Paris method. In: Vahrson HV (ed.) Radiation oncology of gynecological cancer 1997; New-York: Springer: 198-205.
10. Kucera H, Vavra N. Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. Gynecol Oncol 1991; **40**: 12-6.
11. Kucera H, Mock U, Knocke TH, et al. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; **80**: 355-60.
12. Lee WR, Marcus RB Jr, Sombeck MD, et al. Radiotherapy alone for carcinoma of the vagina: the importance of overall treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; **29** (5): 983-8.
13. Leung S, Sexton M. Radical radiation therapy for carcinoma of the vagina- Impact of treatment modalities on outcome: Peter Mac Callum Cancer Institute experience 1970-1990. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; **25**: 413-8.
14. Michel G, Gerbaulet A. Primary adult vaginal cancer. In: Veronesi U. (ed.) Surgical Oncology 1989; Springer Verlag: 810-6.
15. Mock U, Pötter R, Knocke TH, et al. HDR- brachytherapy with or without external beam radiotherapy in the treatment of primary vaginal carcinoma: results and side effects. Radioth Oncol 2000; **55** (1): 43.
16. Nanavati PJ, Fanning J, Hilgers RD, et al. High-dose-rate brachytherapy in primary stage I and II vaginal cancer. Gynecol Oncol 1993; **51** (1): 67-71.
17. Perez C, Slessinger E, Grigsby PW. Design of an afterloading vaginal applicator (MIRALVA). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; **18**: 1503-8.
18. Perez C, Grigsby PW, Garipagaoglu M, et al. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; **44**: 37-45
19. Stryker JA. Radiotherapy for vaginal carcinoma: a 23-year review. Br J Radiol 2000; **73**: 1200-5.
20. Schäfer U, Micke O, Prott FJ, et al. The results of primary radiotherapy in vaginal carcinoma. Strahlenther Onkol 1997; **173** (5): 272-80.
21. Tewari KS, Cappuccini F, Puthawala AA, et al. Primary invasive carcinoma of the vagina: treatment with interstitial brachytherapy. Cancer 2001; **91**: 758-70.

## ANNEXE 1

### RADIOCHIMIOThERAPIE : PROTOCOLES DE CHIMIOThÉRAPIE

#### *Cisplatine seul*

40 mg/m<sup>2</sup> par semaine, 4 heures avant la radiothérapie, semaines 1 à 6

#### *Cisplatine et 5-fluorouracil*

CDDP : 50 mg/m<sup>2</sup> J1 et J29

5-FU : 4 000 mg/m<sup>2</sup> en 96 h J1 et J29

ou

CDDP : 70 mg/m<sup>2</sup> J1

5-FU : 4 000 mg/m<sup>2</sup> en 96 h (J2 à J5)

intervalle entre deux cycles : trois semaines

## ANNEXE 2

### LA CHIRURGIE

La chirurgie des cancers du vagin est une chirurgie spécialisée qui doit être réalisée par une équipe ayant une bonne expérience de la cancérologie, de la gynécologie et de la chirurgie viscérale ou urologique.

- La chirurgie commencera par l'examen sous AG avec cystoscopie +/- rectoscopie qui devra comporter une biopsie si possible en zone non nécrotique et de taille suffisante.

#### - A qui ?

Selon les données de l'examen clinique et du bilan d'extension locorégional, la chirurgie sera proposée dans l'espoir d'être **complète** et de ce fait réserver aux lésions extirpables donc bien souvent aux lésions **de stade I limitées au vagin ou II de petite taille**.

Il n'y a pas d'étude prospective comparative radiothérapie / chirurgie ni chirurgie versus chirurgie + radiothérapie. Compte tenu de l'évolution locale invalidante, une chirurgie locale et complète peut être proposée chez des patientes ayant une ou plusieurs localisations métastatiques à distance soit un stade IV b mais avec une atteinte locale de stade I ou II de petite taille. Une autre option chez des patientes jeunes et capable de le supporter est une intervention radicale, il peut s'agir d'une pelvectomie antérieure, d'une pelvectomie postérieure ou d'une exentération pelvienne. Ce type de chirurgie peut aussi être proposée devant une récurrence avec ou sans complication de type fistule.

#### - Comment ?

Pour les lésions de taille limitée, moins de 4 cm et ne dépassant pas 1/3 du vagin, une résection complète de la lésion avec une **colpéctomie en zone saine de 2cm** semble nécessaire et suffisante, l'analyse des marges de résection doit être demandée.

Pour les patientes présentant une lésion du tiers supérieur du vagin (en dehors des sarcomes ou des mélanomes), une hystérectomie doit être pratiquée avec transposition ovarienne si la patiente a moins de 35 ans et qu'il s'agit d'un carcinome épidermoïde.

Pour les patientes ayant un atcd d'hystérectomie une colpéctomie totale est indiquée.

Pour les stades I de plus de 4 cm ou dépassant 1/3 du vagin, si une chirurgie est envisagée, une colpéctomie totale doit être réalisée, toujours associée à une hystérectomie élargie.

Pour les stades avancés, une pelvectomie, si elle peut être entreprise doit être envisagée, discutée en RCP et avec la patiente ; elle nécessite une information complète après un bilan d'opérabilité. Elle devra être réalisée en collaboration avec un chirurgien digestif ou un urologue selon la localisation et selon l'expérience du chirurgien oncologue.

Pour les patientes jeunes et désirant une grossesse, et pour un stade limité (1 ou 2 de petite taille), il est possible d'envisager un traitement conservateur utérin, cette alternative devant être discutée en RCP au cas par cas.

#### - Le curage

Le curage ganglionnaire dépendra de la localisation tumorale, de l'âge de la patiente, du type tumoral et du stade de la maladie.

Il sera pelvien ilio-obturateur pour les zones supérieures du vagin (2/3 supérieur) et pourra être inguinal pour le tiers inférieur plus proche de la vulve. Le ganglion sentinelle n'est pas validé dans cette indication même s'il a déjà été essayé avec un certain succès parfois utile pour des patientes âgées. Il semble possible d'utiliser cette technique en association avec une lymphoscintigraphie pour localiser le ganglion

sentinelle en inguinal ou en pelvien selon la localisation de la tumeur, un curage associé étant pour l'instant nécessaire.

Il peut être coelioscopique premier si la patiente a déjà eu une hystérectomie.

Les risques de cette chirurgie lourde doivent être exposés à la patiente, complications locales, fistules et dérivations doivent être évoquées, ils sont aux alentours de 11%.

Bien souvent la chirurgie sera évitée par l'irradiation qui semble avoir les mêmes résultats sans perdre pour autant la fonction vaginale chez les patientes jeunes ou sans être aussi délétère que l'exentération pelvienne.

Enfin, chez des patientes jeunes des lambeaux de reconstruction vaginale peuvent être proposée, mais cela reste affaire de spécialiste et à décider au cas par cas voir à distance en l'absence de récurrence.

## **Références :**

Richard G. Stock, Alex S. J. Chen and Jan Seski. A 30-Year Experience in the Management of Primary Carcinoma of the Vagina: Analysis of Prognostic Factors and Treatment Modalities. *Gynecol Oncol.* 1995 Jan;56(1):45-52.

Wiebren A. A. Tjalma, John M. Monaghan, Alberto de Barros Lopes M.B, Raj Naik, Andy J. Nordin , Joost J. Weyler. The Role of Surgery in Invasive Squamous Carcinoma of the Vagina. *Gynecol Oncol.* 2001; 3: 360-5.

## ANNEXE 3

### LA RADIOTHERAPIE

#### LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

##### - Volumes cibles :

Le volume tumoral macroscopique (GTV) englobe tous les tissus où la tumeur est décelable à partir des données de l'examen clinique, de la scanographie et de l'IRM.

Le volume cible anatomo-clinique (CTV) comprend le vagin en totalité, le col utérin s'il s'agit d'un carcinome du vagin avec utérus en place, les paramètres en totalité. Le volume ganglionnaire du CTV dépend du statut ganglionnaire. En l'absence d'atteinte ganglionnaire, seuls les relais iliaques externe et interne sont inclus dans le CTV. Lorsque le tiers inférieur du vagin est colonisé par la tumeur, les ganglions inguinaux seront systématiquement inclus dans le CTV. La région lombo-aortique est irradiée en cas d'extension macroscopique dans ce territoire, son irradiation prophylactique est en revanche controversée puisque les résultats des essais thérapeutiques sont contradictoires.

Le volume cible prévisionnel (PTV) est défini après estimation de l'amplitude des mouvements potentiels du volume cible et de la précision de repositionnement de la patiente. Le vagin n'étant pas un organe mobile, on ne prendra en compte que les déviations du positionnement. L'amplitude de la marge pour tenir compte des déviations du positionnement dépend des systèmes de contention utilisés et surtout de la stratégie de vérification du positionnement. Au total une marge de 1 cm est recommandée

##### - Dose :

La dose recommandée est de 2 Gy par séance, 5 séances par semaines jusqu'à la dose totale de 46 à 50 Gy sur le volume macroscopique et les aires ganglionnaires adjacentes. Si une radiochimiothérapie est délivrée on préférera utiliser le schéma classique de 45 Gy/ 1,8 Gy par fraction. Une dose supplémentaire de 15 Gy peut-être délivrée sur une adénopathie palpable

#### LA CURIETHERAPIE

##### Utéro-vaginale ou vaginale à bas débit de dose ou à débit pulsée :

Pour les équipes n'ayant pas accès à l'imagerie tridimensionnelle, ni au logiciel de calcul de doses adaptées, la curiethérapie sera effectuée selon les recommandations de l'ICRU 38 et de l'ICRU 52.

Pour les équipes disposant de l'imagerie tridimensionnelle et réalisant systématiquement la dosimétrie sur l'imagerie les recommandations suivantes doivent être appliquées pour la définition des volumes cibles et pour rapporter la distribution de dose.

##### - Volumes cibles :

GTV : Extension macroscopique de la lésion résiduelle au moment de la curiethérapie, détectée par l'examen clinique et/ou visualisée sur l'IRM comme les zones en hypersignal (FSE, T2) dans le vagin vessie, rectum.

CTVHR (CTV haut risque) : GTV, et toutes les extensions extravaginales présumées au moment de la curiethérapie. Extension présumée par l'examen clinique et/ou extension présumée visualisée sur l'IRM (zones grises à l'endroit où il y avait une extension hypersignal initialement).

CTVRI (CTV à risque intermédiaire): Volume tumoral initial (GTV initial) superposé sur les structures anatomiques telles qu'elles se présentent au moment de la curie.

On ajoute systématiquement une marge de sécurité de 1 cm adaptée au plan de clivage de la vessie et du rectum.