

CANCER DU COL, QUELLE PRISE EN CHARGE EN 2024 :

**TABLE RONDE AUTOUR D'UN CAS PATIENTE,
DE LA PRÉVENTION AU TRAITEMENT**

Prévention : de 11 à 26 ans, toutes concernées !

La chirurgie : pour qui et comment ?

Dr Anne-Sophie AZUAR (CH Grasse)

Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD en France sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, dans un domaine thérapeutique, ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur.

MSD rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle. Le Bon usage des classes thérapeutiques éventuellement citées et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.

Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD en France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, et de ses filiales.

Liens d'intérêt

- MSD

Historique de la vaccination en France



HAS - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/recommandation_vaccinale_elargissement_de_la_vaccination_contre_les_papillomavirus_aux_garcons.pdf consulté le 17/06/2022

HCSP 2015 - <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=553> - consulté le 17/06/2022

Calendrier vaccinal 2019 - extension://elhekieabhbkmcefcobjddigicaadp/https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf consulté le 22/06/22

HAS. Recommandation vaccinale. Elargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et SF. Janvier 2022. HAS- Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et SF(has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé - Élargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans (has-sante.fr)

<https://www.journal-officiel.gouv.fr/pages/accueil/>

Claire, née en 1986

2008: 24 ans, a des relations sexuelles depuis 3 ans -> Non éligible à la vaccination !

FCV résultats Normaux 2009: 25 ans -> Non éligible à la vaccination !

2013: 29 ans, a terminé ses études en école de commerce, en relation stable (3 partenaires sexuels auparavant)

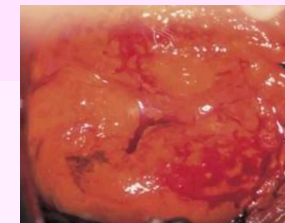
2014: 30 ans, a une petite fille

2016: 32 ans, a un petit garçon

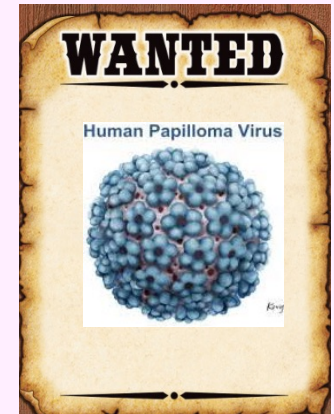
2012-2017: Frottis occasionnels normaux

Un seul partenaire sexuel depuis ses enfants, 7 ans sans dépistage. Dernier FCV 2017

2024: 38 ans Symptômes: saignements en dehors des périodes de règles => Diagnostic cancer invasif



Dépistage et vaccinations

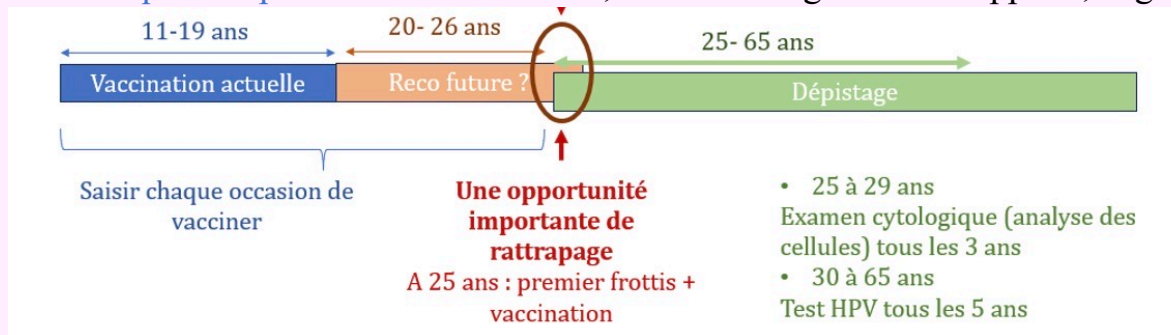


Généralisation du DO, depuis 2018 : 59% des femmes de 25-65 ans dépistées (2018-2023)

+51 de dépistage **sous optimal**, +40% de dépistage **sur optimal**, 8% de dépistage dans l'intervalle des 3 ans

Dépistage majoritairement « opportuniste », taux de couverture insuffisant (~ 60 %) , disparités importantes

- **Diminution de l'incidence et la mortalité par CCU depuis 1980 mais ralentissement depuis 2000**
- **Augmentation risque d'exposition au HPV** : CPO, baisse de l'âge des 1^{ers} rapports, augmentation nombre partenaires



Juillet 2019

1 - INCa 2016. Les cancers en France en 2016. L'essentiel des faits et des chiffres. Mise à jour : 03/02/2017, http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les_cancers-en-France-en-2016-essentiel-des-faits-et-chiffres

2 - INCa 2019. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

3 - Calendrier vaccinal 2007 - [21455_8961-beh-31-32-2007-pp271-288 \(1\).pdf](#) Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles HCSP 28/09/2012

Pourquoi un élargissement de la cible

Extension du
remboursement
de la
vaccination HPV
aux Filles et aux
Garçons de 20 à
26 ans ?

CV française encore loin des objectifs : En France, la vaccination HPV est recommandée jusqu'à 19 ans
- 86% RU, 73% Espagne



CV 2023

55 % 1 dose à 15 ans
45% schéma complet à 16 ans

CV 2023

26 % 1 dose à 15 ans
16 % schéma complet à 16 ans



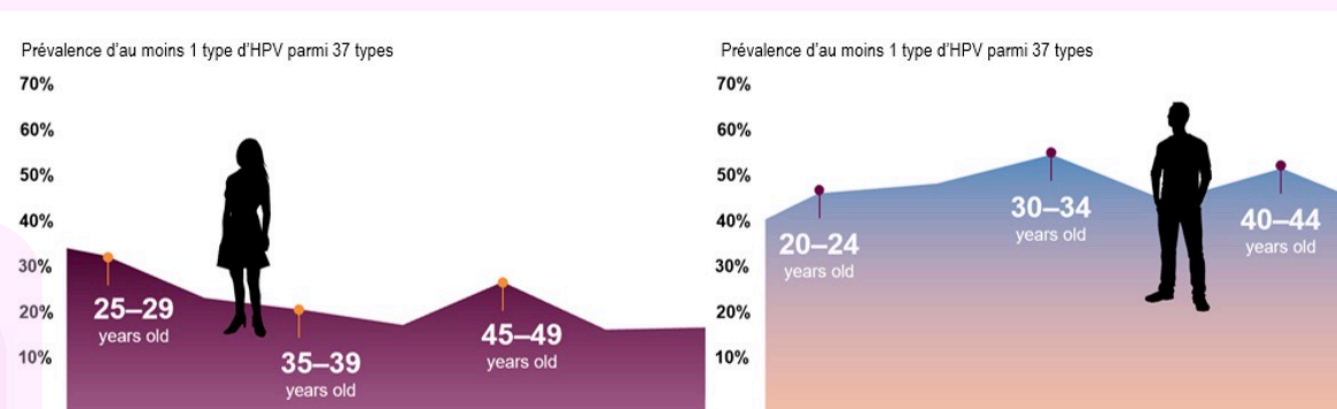
- × Retard cumulé de 2 MILLIONS de non vaccinées chez les 20-26 ans
- × Crise COVID-19 a eu un impact négatif supplémentaire sur les vaccinations
- × Situation des garçons est encore plus préoccupante
- > Rattraper le retard de vaccination et d'envisager l'élargissement de l'âge de la cohorte

Pourquoi un élargissement de la cible

Infections à HPV fréquentes toute la vie H/F

F : 50% des CCU sont II à des infections contractées après 20 ans

H : le taux de nouvelles infections HPV est plus élevé et constant qqsoit l'âge



Claire, née en 1986

Frottis normal à 32 ans

Cancer diagnostiqué à 38 ans

Le risque d'infection perdure tout au long de la vie sexuelle

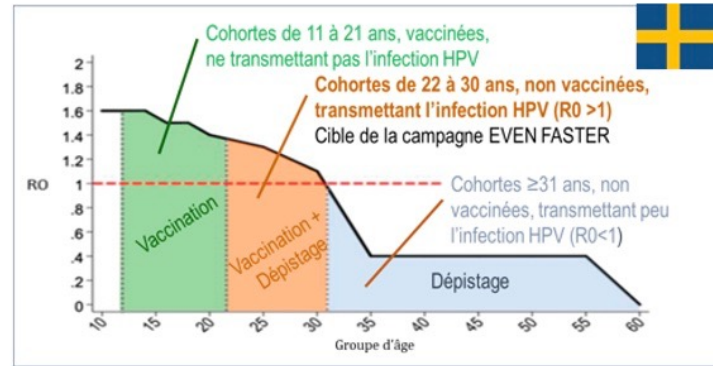
Pourquoi un élargissement de la cible



■ Recommandé jusqu'à 26 ans (25 ans Irlande et Royaume-Uni)
■ Non recommandé jusqu'à 26 ans en population générale

→ 11 pays voisins de la France recommandent déjà la vaccination HPV jusqu'à 26 ans en population générale

Données internes Dillner J et al. Prev Med 2021;153:106827. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599922/>



L'exemple de la Suède : Sa stratégie est de cibler les cohortes de 22 à 30 ans pour réduire la transmission des HPV.

→ Les campagnes de vaccination et de dépistage ciblant les groupes d'âge ayant un $R_0 > 1$ pourraient contribuer à accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus

Europe : plupart des pays extension recommandations jusqu'à 26 ans

USA : depuis Août 2019 (ACIP 2019) : vaccination de rattrapage recommandée jusqu'à 26 ans (H/F)

Arroyo Mühr, L.S. Yilmaz, E. et al. Concomitant human papillomavirus (HPV) vaccination and screening for elimination of HPV and cervical cancer. *Nat Commun* 15, 3679 (2024)
MSD internal information; Meites E. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68:698-702. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6832a3-H.pdf>; ACIP MMWR Aug 2019
1. Shi R et al. *BMC Res Notes*. 2014;7:544; 2. Giuliano A et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2036-2043 3. Burger et al. Age of Acquiring Causal Human Papillomavirus (HPV) Infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HPV-induced Cervical Cancer. *Clin Inf Dis* 2017. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28531261/>; 4. Giuliano A.R. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2752-2760 5. Inglès D.J. et al. *Papillomavirus Res*. 2015 Dec;1:126-135 6. Giuliano A.R. et al. *Papillomavirus Res*. 2015;1: 109-115

Efficacité/tolérance vaccin tétraV chez H/F entre 16-26 ans

Données issues de 5 essais randomisés versus placebo en double aveugle parmi > 20 000 femmes et > 4000 hommes âgés de **16 à 26 ans**

EFFICACITE

- Efficacité démontrée dans les **populations per protocol** : femmes et hommes de 16 à 26 ans, Séro-PCR - à l'inclusion

TOLERANCE

- documentée dans 7 études cliniques (dont 6 contrôlées contre placebo)

	Efficacité clinique (IC à 95%)
CIN 2/3 ou AIS associés aux HPV16/18	98 % (94-100)
VIN 2/3 associés aux HPV6/11/16/18	100 % (67-100)
VaIN 2/3 associés aux HPV6/11/16/18	100 % (55-100)
AIN 2/3 associées aux HPV6/11/16/18	75 % (9-95)
Verrues génitales associés aux HPV6/11/16/18	99 % (96-100)

L'efficacité en prévention des maladies liées aux HPV 6,11,16, 18, 31,33, 45, 52, 58, et le profil de tolérance du **vaccin 9vHPV** sont également bien établis parmi les hommes et femmes de 16 à 26 ans²

4vHPV (16-23 ans) : Persistance de l'efficacité clinique et de la réponse immunitaire démontrée jusqu'à 14 ans

9vHPV (16-26 ans) : Persistance de l'efficacité clinique et persistance de la réponse immunitaire démontrées jusqu'à 10 ans

1- RCP Gardasil 2- RCP Gardasil 9

10

Diminution risque cancer col



Lei, J (2020). HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *NEJM*

Reduction significative du risque de cancer du col de l'utérus après vaccination HPV

Le bénéfice de la vaccination **reste significatif même initié après 20 ans**

Données de couverture vaccinale papillomavirus humains (HPV) par groupe d'âge (santepubliquefrance.fr)

Weill A, Drouin J, Desplas D, et al. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM.

Efficacité/tolérance vaccin H/F selon statut HPV

Le bénéfice de la vaccination est **optimal** pour les **personnes non infectées par un type d'HPV vaccinal** au moment de la vaccination, qui représentent la grande majorité de la population

PCR -

- Personnes PCR- pour un type d'HPV vaccinal et jamais infectées par le passé
- Personnes PCR- précédemment infectées et ayant éliminé le virus spontanément
- **Représentent la très grande majorité de la population** (~90 % de femmes PCR - à HPV 16 ou HPV 18 parmi les 16-26 ans)¹

Le bénéfice demeure **important** pour les personnes **infectées**

PCR +

- **1 seul type d'HPV est retrouvé dans la majorité (88%) des infections** * 3
- Seulement 1% des femmes de l'étude clinique FUTURE étaient positives à plus de 3 types d'HPV
- Aucune des participantes de l'étude clinique FUTURE n'a été exposées aux 9 types d'HPV
- Les femmes PCR+ pour un type d'HPV vaccinal sont à haut risque d'infection avec les autres types vaccinaux²
- **La vaccination est efficace en prévention des lésions dues aux autres types vaccinaux²**

Données en faveur d'une vaccination de la population générale sans triage préalable

Take home messages

- Intêret incontesté du vaccin - Rationnel de parité
- Failles du dépistage : accès aux soins, sous ou sur représentation, typages récents
- Tirer des leçons de l'historique

Take home messages

Rattrapage des réticentes des premières heures

- Données rassurantes sur l'administration conjointe / vaccins obligatoires 11-12 ans
- Persistance d'un intérêt après 19 ans et si HPV+
- Moment crucial du début du dépistage
- Perspectives sur le post conisation



CANCER DU COL, QUELLE PRISE EN CHARGE EN 2024 :

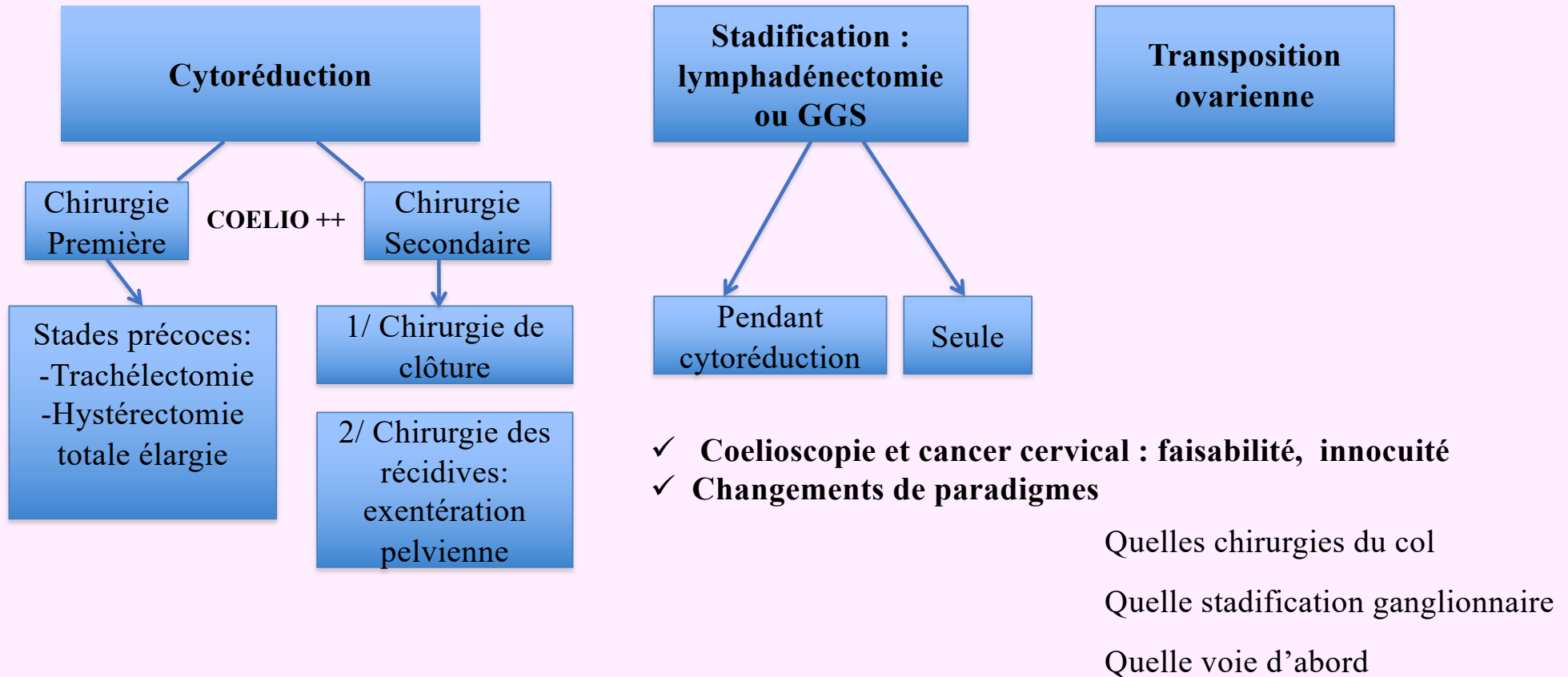
TABLE RONDE AUTOUR D'UN CAS PATIENTE, DE LA PRÉVENTION AU TRAITEMENT

Prévention : de 11 à 26 ans, toutes concernées !

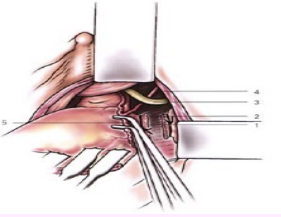
La chirurgie : pour qui et comment ?

Dr Anne-Sophie AZUAR (CH Grasse)

Chirurgie : pour qui et comment 2000



- Patiente de 35 ans, nulligeste, un FCV normal à 25 et 26 ans puis plus de dépistage
- Tabagique
- BMI 20
- Métrorragies sur DIU
- FCV typage positif avec lésions cytologiques
- Biopsie sous colposcopie : carcinome épidermoïde, IB1 en imagerie, 5 mm de profondeur et 10 mm dans sa plus grande dimension, TEP scanner rassurant sur le plan viscéral et ganglionnaire



Quelle chirurgie : Stade IA (LVSI+) et IA2-IB1

Stade*	Description
I	Carcinome limité au col de l'utérus (l'extension au corps utérin doit être ignorée)
IA	Carcinome diagnostiqué uniquement par microscopie, avec une profondeur d'invasion maximale ≤ 5 mm*
IA1	Invasion mesurée du stroma ≤ 3 mm de profondeur
IA2	Invasion du stroma mesurée > 3 mm et ≤ 5 mm en profondeur
IB†	Invasion mesurée au plus profond > 5 mm (c'est-à-dire plus que le stade IA) avec lésion limitée au col de l'utérus
IB1	Lésion > 5 mm de profondeur et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
IB2	Lésions > 2 et ≤ 4 cm dans leur plus grande dimension
IB3	Lésion > 4 cm dans sa plus grande dimension

- **GOG-278 : étude de cohorte prospective carcinome de stade IA1 et IA2-IB1 (2 cm) du col**
 - chirurgie non radicale (hystérectomie simple ou conisation + lymphadénectomie pelvienne)
 - critères : invasion stromale de moins de 10 mm et des marges négatives sur le conisat
- Fertilité correcte, moins de complications, SG et SSR comparables
- Résultats similaires cohorte FERTISS. Importance de la surveillance post-conisation : récurrences intra cervicales

GOG-278 : Evaluation of Physical Function and Quality of Life (QOL) Before and After Non-Radical Surgical Therapy (Extra Fascial Hysterectomy or Cone Biopsy with Pelvic Lymphadenectomy) for Stage IA1 (LVSI+) and IA2-IB1 (-2 cm) Cervical Cancer [Allan Covens, MD](#)

Cas clinique

- Conisation 1^e qui confirme IB1 5 mm de profondeur, 10mm de grand axe
- Patiente accepte le GS pelvien mais refuse l'hystérectomie
- Quelle hystérectomie auriez-vous faite ?

Chirurgie des cancers du col de faible risque reposait sur HT radicale incluant les paramètres

Hystérectomie élargie vs extra fasciale

Etude SHAPE : *essai multicentrique, randomisé de non-infériorité comparant HT radicale à HT simple avec évaluation des ganglions lymphatiques en cas cancer du col de l'utérus localisé à faible risque (lésions ≤ 2 cm, infiltration < 10 mm et envahissement stromal $< 50\%$)* 700 patientes randomisées (350 dans chaque groupe)

- **Critère principal** : suivi médian de 4.5 ans. **Récidive pelvienne à 3 ans : pas de différence significative**
- **Complications** :

Incidence I Urinaire : HS<HR -4 semaines (2,4/5,5% ; P=0.048) et +4 semaines (4,7/11,0% ; P=0.003)

Incidence de la RU HS<HR -4 semaines (0,6/11,0% ; P<0,001) et +4 semaines (0,6/9,9% ; P<0,001)

- **Moins cher pour les tutelles**

Cas clinique

- En cas d'hystérectomie : quelle voie d'abord ?

Stade*	Description
I	Carcinome limité au col de l'utérus (l'extension au corps utérin doit être ignorée)
IA	Carcinome diagnostiqué uniquement par microscopie, avec une profondeur d'invasion maximale ≤ 5 mm*
IA1	Invasion mesurée du stroma ≤ 3 mm de profondeur
IA2	Invasion du stroma mesurée > 3 mm et ≤ 5 mm en profondeur
IB†	Invasion mesurée au plus profond > 5 mm (c'est-à-dire plus que le stade IA) avec lésion limitée au col de l'utérus†
IB1	Lésion > 5 mm de profondeur et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
IB2	Lésions > 2 et ≤ 4 cm dans leur plus grande dimension
IB3	Lésion > 4 cm dans sa plus grande dimension



Chirurgie du col : voie d'abord



Sécurité carcinologique : SSR et Survie globale

- **Jusqu'en 2018 : Superposable aux chiffres après laparotomie (stades précoces)**

Peu d'études randomisées, 1400 patientes en prospectif pour différence significative

- **Essai randomisé : chirurgie mini invasive (coelio/ robot) SG < / RC > que HR abdominale**

Hystérectomie radicale à ciel ouvert recommandée comme approche appropriée

Bhatla et al. Int J Gynecol Obstet 2019; 145: 129–135

Ramirez PT et al. A phase III randomized clinical trial comparing laparoscopic or robotic radical hysterectomy with abdominal radical hysterectomy in patients with early stage cervical cancer. J Minim Invasive Gynecol. 2008

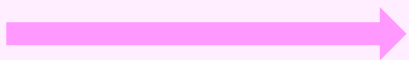
Chen Y et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. Ann Surg Oncol. 2008

[Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al](#): Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med* 379 (20): 1895–1904, 2018

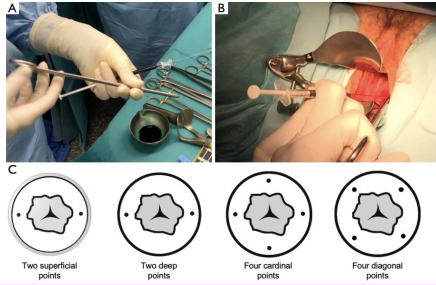
Cas clinique

- La patiente réfléchit et entend la nécessité d'une stadification ganglionnaire : de quelle nature ?

Stade*	Description
I	Carcinome limité au col de l'utérus (l'extension au corps utérin doit être ignorée)
IA	Carcinome diagnostiqué uniquement par microscopie, avec une profondeur d'invasion maximale ≤ 5 mm*
IA1	Invasion mesurée du stroma ≤ 3 mm de profondeur
IA2	Invasion du stroma mesurée > 3 mm et ≤ 5 mm en profondeur
IB†	Invasion mesurée au plus profond > 5 mm (c'est-à-dire plus que le stade IA) avec lésion limitée au col de l'utérus†
IB1	Lésion > 5 mm de profondeur et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
IB2	Lésions > 2 et ≤ 4 cm dans leur plus grande dimension
IB3	Lésion > 4 cm dans sa plus grande dimension



Formes précoces (IA1,IA2, IB, IIA) Recommandations ESMO : GS pour jusqu'au IIa



Place du GS dans le cancer du col

- **Etudes prospectives** sur GS dans **formes précoces néo du col** :

SENTICOL I and SENTICOL II (ASCO 2020)

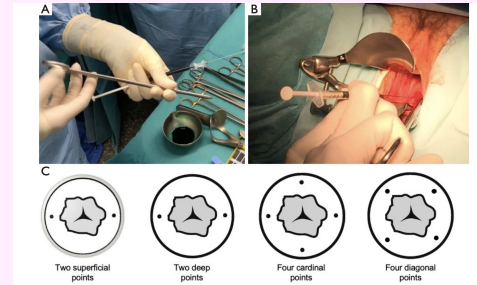
SENTIX étude **observationnelle prospective multicentrique** danoise: DFS à 2 A. Positif avec RC 6%

SENTICOL III **randomisée prospective multicentrique** DFS 3A GS seul GS+lympho pelvienne

- **Meta Analyse de C. Pax (GOnc2015)** : IA2, IB1, IIA1(<4 cm) : pas GS si ganglion suspect / détection unilat

Peu de données sur la SG

Place du GS dans le cancer du col



1mL blue dye ou ICG injecté en 2 ou 4 points dans le col

- **Stades précoces IA2-IB1 IIA1 : 15 à 20% N+, diminution morbidité**
- **Taux de détection GS meilleurs dans le cas des tumeurs de < 2 cm**
- **Détection bilatérale obligatoire : 60% des cas (< si T +20 mm, BMI+30, inexperience), FN 0.08%**
- **Contourner la problématique de sauts ganglionnaires**
- **IHC : ultrastaging de tous les GS et meilleure détection des micrométastases et les cellules isolées**

Cas clinique

- Finalement ne se présente pas pour la chirurgie
- Disparait plusieurs mois.
- Elle se présente aux urgences avec une tumeur exophytique IIB
- Quelle CAT

Stadification ganglionnaire dans les cols avancés

- **Formes localement avancées (IB2, IIB, IIIB, IVA) :** Orienter les champs d'irradiation
- Définir les champs d'irradiation selon N LA : éviter RTE prophylactique inutile
- Controverse ++ intérêt stadification chirurgicale. Alternative radiologique
- **Vs évaluation radiologique :** Rôle thérapeutique jamais démontré
 - Echantillonnage d'exhaustivité variable
 - Pas de morbidité (vasculaire, urétérale), ni retard thérapeutique

Uzan C, Morice P. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *Oncologist*. 2011

Martinez A, Querleu D. Incidence of micrometastases in histologically negative para-aortic lymph nodes in advanced cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2010

Marnitz S et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1855-61.

Place de stadification aortique dans cols avancés

- Etude prospective phase III (LiLACS):: LACC radiologie vs chirurgie
 - 12-16% de sous traitement car PET FN - **18% de skip métastases LAOSM** malgré N0 LAOIM
 - **6.7% de skip métastases LAO** malgré N0 pelvis
 - TEP neg : 88% de pertinence, pas de CLA
 - Atteinte LAO TEP 93% specificite et 85% sensibilité : pas de CLA RTE étendue LAO

Seule indication : pet scan pelvien positif unilatéral

Place de stadification aortique dans cols avancés

- **Etude prospective randomisée (Lai et al)** pas de différence de SG entre stadification clinique et radiologique, pas d'intérêt thérapeutique
- **UTERUS-11 = pas de différence de DFS** stadification clinique vs chirurgicale dans formes localement avancés (IIB-IVA)
- **Spain-GOG working group** : idem, récente publication : pas de différence DFS selon stadification clinique ou chirurgicale si adénomégalies

Chirurgie ganglionnaire : voie d'abord

Coelioscopie

- Nerve sparing, fonction vésicale, Même qualité de prélèvements N=
- Morbidité de la lymphadénectomie basse+++ : coelioscopie gold-standard
- ↓ trauma, risque adhérentiel (retropéritonéal +++)

Messages

- Changements de paradigmes +++
- Chirurgie du col : Tendance à la désescalade mais laparotomie (manipulateur en cause ?)
- Chirurgie ganglionnaire : coelioscopique
 - **Stades précoces** : place exclusive GS
 - **Stades avancés** :
 - Pas de rôle thérapeutique direct
 - Morbidité +++
- CTNA / Immunothérapie : une nouvelle révolution