Cancérologie

Découverte d'un cancer invasif du col utérin lors de la grossesse : que faire ?

RÉSUMÉ : Le cancer du col utérin (CCU) s'observe pendant la grossesse qui est de plus en plus tardive dans la vie de la femme (0,1 à 10/10 000 grossesses selon le niveau sanitaire des pays).
L'IRM est l'examen clé qui peut être effectué pour le diagnostic lésionnel et dans le cadre du suivi avant l'accouchement. Les curages ganglionnaires cœlioscopiques sont l'autre élément qui va permettre la discussion thérapeutique et restent possibles avant 24 semaines de grossesse (SG).
Les choix thérapeutiques sont complexes et font intervenir des paramètres cancérologiques obstétricaux et humains après une information loyale. Ils sont déterminés lors de réunions de concertation pluridisciplinaire et la tendance actuelle est de privilégier les options ménageant la fertilité ultérieure de la patiente.

M. LE LOUS, M. PINSARD, K. NYANGOH-TIMOH, V. LAVOUÉ, J. LEVÊQUE
Département de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction humaine, CHU Anne de Bretagne, RENNES.

Le cancer invasif du col utérin (CICU) est lié à une infection persistante et transformante à un virus HPV à haut risque : on va donc le rencontrer lors de la grossesse (40 % des cancers invasifs du col utérin surviennent entre 20 et 44 ans), et ce de manière non exceptionnelle puisque l'âge de la première grossesse en France ne cesse de reculer (***fig. 1***). Toutefois, selon une étude en population réalisée en Suède entre 1963 et 2007, et publiée en 2015, la fréquence observée des cancers du col utérin est inférieure à celle attendue (fréquence O/fréquence A = 0,46 [IC 95 % : 0,39-0,54]), en particulier lors du premier trimestre (fréquence O/fréquence A = 0,24 [IC 95 % : 0,16-0,35]), sans que

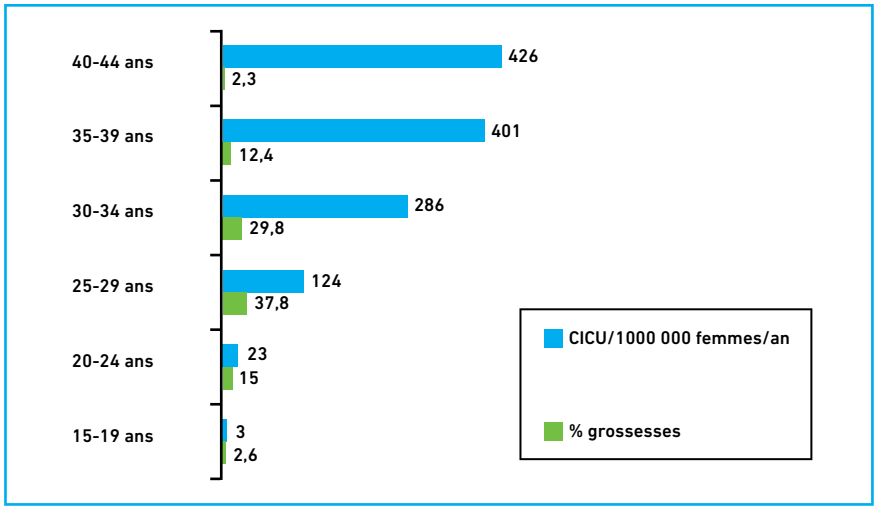

Fig. 1 : Pourcentage de grossesses et de CICU selon l'âge (chiffres INCa).

Cancérologie

cela soit lié à un effet rebond lié au délai diagnostique [1].

Il existe un conflit d'intérêt évident entre la poursuite de la grossesse et les traitements proposés, et ce dilemme ne trouve pas de réponse claire dans les recommandations proposées : après un bilan lésionnel décisif où l'imagerie tient une place essentielle, le plus souvent la solution thérapeutique est le fruit d'une discussion au cas par cas où l'avis du couple est fondamental après une information claire et loyale de la part des conseillers médicaux.

Les éléments des choix thérapeutiques

On peut les résumer comme suit :
– la tumeur et les ganglions : une exploration préopératoire et peropératoire est donc requise ;
– le choix éclairé du couple ;
– le désir (et la possibilité) de conserver le potentiel de fertilité.

1. L'évaluation préthérapeutique

À côté de l'examen clinique qui reste incontournable, l'IRM est l'examen clé [2] : le seuil de détection lésionnelle est d'environ 5 mm, et l'intérêt de l'IRM est d'évaluer l'extension des lésions vers les paramètres (rupture de l'anneau hypodense péricervical), vers le vagin et les émonctoires (infiltration de la graisse), de rechercher des adénomégalies pelviennes et lombo-aortiques, et de permettre un suivi objectif que la patiente soit traitée (chimiothérapie néo-adjuvante) ou surveillée en attendant la vitalité fœtale.

L'IRM fonctionnelle reste confidentielle : l'IRM de diffusion permettrait d'améliorer les performances diagnostiques et l'IRM de perfusion est toujours débattue en raison du risque fœtal potentiel lié au gadolinium.

Le statut ganglionnaire est fondamental dans la prise en charge des CICU : le Pet-TDM est contre-indiqué lors de la grossesse du fait de l'injection du ^{18}fluorodéoxyglucose même si des publications récentes peu fournies ont fait état de son utilisation, et le standard est l'analyse anatomo-pathologique des ganglions. Les curages cœlioscopiques pelviens et lombo-aortiques peuvent être effectués jusqu'à 24 SG (avec un contrôle rigoureux de l'homéostasie et de la capnie) et la technique du ganglion sentinelle est possible avec l'indocyanine vert (le bleu patent étant allergisant et les radio-colloïdes contre-indiqués, malgré là-aussi quelques cas publiés). Les stades précoces sont à l'issue du bilan les plus représentés : 75 % de stades IA et IB1 dans une étude américaine récente [3]. Les facteurs histo-pronostiques sont ceux de la femme jeune avec une plus grande proportion de formes histologiques agressives (*glassy cell carcinomas*) et la présence, plus fréquente elle aussi, d'emboles vasculo-lymphatiques.

2. L'information délivrée au couple

C'est un élément majeur des choix thérapeutiques :
– le retentissement fœo-maternel est essentiellement dû aux infections d'origine cervicale et aux dystocies cervicales dans les formes évoluées qui peuvent conduire à de véritables lacérations du col en per-partum. Les risques de prématurité, retard de croissance et mort fœtale semblent, eux, comparables à ce qui est observé lors des grossesses sans lésions cervicales ;
– l'étude cas-témoins (28 CICU appariés à 52 témoins avec un suivi respectif de 3,4 et 3,7 ans) de Bigelow ne met pas en évidence d'impact pronostique délétère du cancer sur la grossesse (accouchements à 36,1 SG avec des poids de naissance de 2,820 g et un Apgar à 5 mn ≥ 7) ;
– *a contrario* l'estimation de l'impact de la grossesse sur le cancer est partagé : 2 études cas-témoins en population de CICU associés à la grossesse (à plus de 80 % au stade local) ou non avec ajustement sur l'âge, la période d'étude et l'âge de la grossesse sont contradictoires : l'une, norvégienne [4], portant sur 80 cas entre 1967 et 2002 avec 12 ans de suivi, retrouve un risque de décès spécifique de 0,87 (IC 95 % : 0,52-1,53) non statistiquement significatif, tandis que l'autre, danoise [5] (126 cas entre 1968 et 2006 avec un recul moyen de 17 ans) retient une augmentation de décès spécifique significative chez les cas de 1,77 (IC 95 % : 1,21-2,60) ;
– enfin, l'influence du délai thérapeutique semble négligeable (progression du cancer entre 0 et 3,7 % des cas de la littérature), et le suivi clinique et IRM est recommandé si l'on souhaite atteindre la maturité fœtale [6].

3. La fertilité ultérieure

La fertilité ultérieure de la patiente peut être préservée par la chimiothérapie néo-adjuvante (cisplatine/carboplatine + paclitaxel) et la conisation ultérieure. Un consensus international [7] autoriserait ces chimio-conisations dans les stades IB1 de moins de 2 cm et pN0 dès le 2^{e} trimestre, et dans les stades IB1 de plus de 2 cm chez les pN0 ou avant lymphadénectomie.

La prise en charge

Les méthodes thérapeutiques

Le jeune âge des patientes doit être pris en compte quelle que soit l'issue de la grossesse : la conservation ovarienne dans les stades précoces peut raisonnablement être proposée. La chirurgie conservatrice (trachélectomie) lors de la grossesse est pourvoyeuse de complications obstétricales majeures dont les patientes doivent être informées : elle est réservée aux formes débutantes de petite taille. La radiothérapie pelvienne est naturellement contre-indiquée pendant la grossesse et en dernière extrémité proposée si l'interruption de grossesse n'a pu être effectuée (dystocie cervicale) avec une perte fœtale *in utero* dans les 3 semaines. La chimiothérapie peut être proposée pendant la grossesse sous cer-

taines conditions (débuter après le 1er trimestre, arrêter à 35 SG ou 3 semaines avant la date de l'accouchement), les protocoles les plus utilisés comportant un sel de platine administré selon un schéma de 3 semaines, associé au paclitaxel : des publications de plus en plus nombreuses font état de bons résultats cancérologiques et d'une bonne tolérance maternelle et fœtale – y compris à long terme – de ces protocoles.

Un délai thérapeutique est envisagé dans les formes classiques débutantes (IA2, IB1) sans aggravation du pronostic cancérologique sous réserve de l'évolution clinique et IRM : les chiffres de l'étude française Epipage permettent une discussion éclairée avec les parents quant aux conséquences de la prématurité en sachant qu'il s'agit là d'une prématurité décidée et donc encadrée. Le mode d'accouchement est la césarienne imposée lors des formes évoluées avec une incision utérine haute sur le segment inférieur (à distance des lésions cervicales) car la voie vaginale exposerait à un risque de dissémination métastatique (OR = 6.91 [IC 95 % : 1,45-32,8]) [8] ; l'accouchement par voie basse peut se concevoir dans les formes les plus précoces (IA).

Les choix thérapeutiques sont multiparamétriques (cancérologiques tels le stade de la maladie, le statut ganglionnaire et la nature histologique de la lésion, obstétricaux en particulier la viabilité fœtale, humains au premier rang desquels les aspirations du couple et le désir de préservation de la fertilité) : cela permet de comprendre l'absence de recommandations consensuelles pour la prise en charge et la nécessité d'une confrontation multidisciplinaire large autorisant une "médecine personnalisée".

Si une interruption médicale de grossesse est souhaitée (ou souhaitable), le traitement sera identique à celui proposé à une femme non enceinte en prenant en compte un éventuel souci de préservation de la fertilité (ovaire et utérus avec conisation ou trachélectomie/chimio-conisation) selon les mêmes recommandations.

Si, *a contrario*, le couple souhaite le maintien de la grossesse, le terme de la grossesse modifie la prise en charge que l'on pourrait proposer (***fig. 2 et 3***) [9] :
– les stades ultra-précoces IA1 : en règle générale, la conisation suffit et la patiente sera réévaluée en post-partum ;
– les stades précoces IA2 et IB1 de moins de 2 cm : la lymphadénectomie pelvienne doit être discutée avant 24 SG pour décider en cas de positivité une chimiothérapie néo-adjuvante ou attendre la viabilité fœtale si le statut ganglionnaire est négatif, tandis qu'après 24 SG le traitement peut être repoussé jusqu'à l'accouchement ;
– les stades évolués (IB1 de plus de 2 cm ou IB2 +) : la chimiothérapie néo-adjuvante mérite d'être proposée.

Conclusion

L'examen du col utérin doit être effectué au moins une fois lors de toute grossesse. Un diagnostic de CICU impose la réalisation d'une IRM et une évaluation ganglionnaire réalisable avant 24 SG. Les

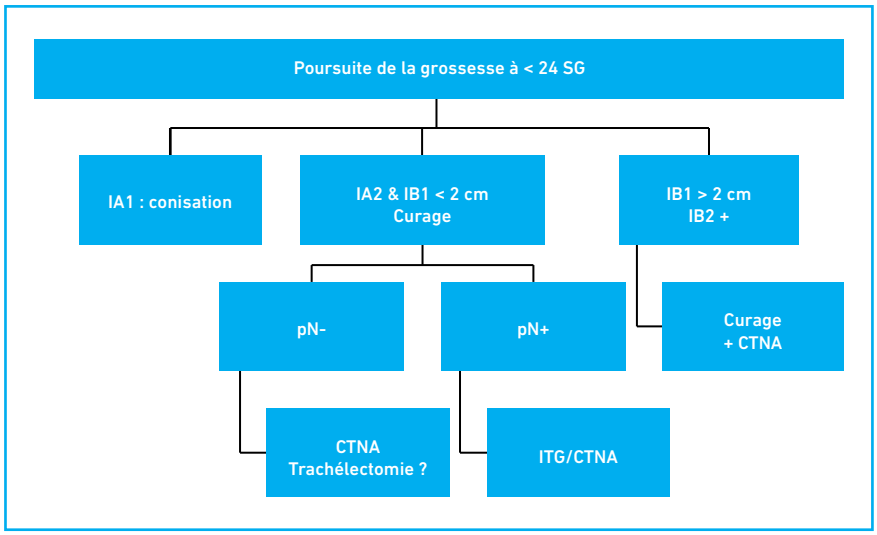

Fig. 2 : Propositions thérapeutiques en cas de poursuite de la grossesse avant 24 SG [9]. CTNA : chimiothérapie néo-adjuvante.

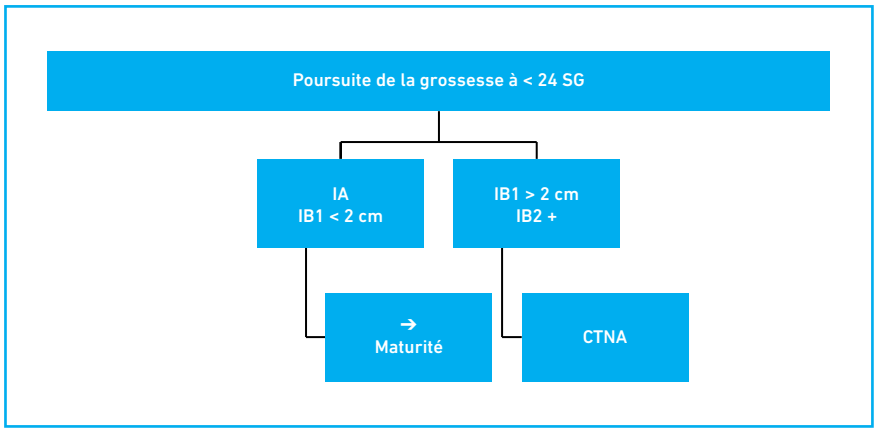

Fig. 3 : Propositions thérapeutiques en cas de poursuite de la grossesse après 24 SG [9].

Cancérologie

POINTS **FORTS**

- Du fait du recul de l'âge de la première grossesse, le CICU concerne les femmes enceintes.
- L'épidémiologie de ces CICU est comparable à celle des CCU survenant chez des femmes jeunes non enceintes mais leur fréquence observée lors de la grossesse semble moins importante que celle attendue.
- L'IRM et les curages ganglionnaires que l'on effectue jusqu'à 24 SG sont des éléments clés du choix thérapeutique.
- Le pronostic obstétrical semble peu influencé par la grossesse tandis que l'impact de la grossesse sur le pronostic cancérologique est débattu.
- La chimiothérapie néo-adjuvante mérite d'être discutée dans les stades précoces (avec conisation à l'issue) et dans les stades évolués en attendant la maturité fœtale.
- La prise en charge dépend de paramètres cancérologiques obstétricaux et humains et doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Le pronostic du CICU est peu ou pas modifié par la grossesse.
- Si l'interruption de grossesse est choisie, la prise en charge du cancer ne diffère pas de celle proposée en dehors de la grossesse.
- Si la poursuite de la grossesse est décidée, avant 24 SG les formes les plus évoluées (localement ou du fait de l'envahissement ganglionnaire) doivent bénéficier d'une chimiothérapie néo-adjuvante, tandis qu'après 24 SG on proposera plus volontiers dans les formes débutantes une surveillance jusqu'à la maturité fœtale.

choix thérapeutiques sont décidés avec le couple et de manière pluridisciplinaire au cas par cas. La préservation de la fertilité reste une préoccupation chez ces patientes jeunes et doit être intégrée à la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I *et al.* Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study. *Cancer*, 2015;121:2072-2077.
2. Balleyguier C, Fournet C, Ben Hassen W *et al.* Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*, 2013;37:70-76.
3. Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A *et al.* Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2017;216:276.e1-.e6.
4. Stensheim H, Moller B, van Dijk T *et al.* Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*, 2009;27:45-51.
5. Eibye S, Kruger Kjaer S, Nielsen TS *et al.* Mortality Among Women With Cervical Cancer During or Shortly After a Pregnancy in Denmark 1968 to 2006. *Int J Gynecol Cancer*, 2016;26:951-958.
6. Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol*, 2008;199:10-18.
7. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M *et al.* Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*, 2014;24:394-403.
8. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N *et al.* Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol*, 2000;95:832-838.
9. Morice P, Uzan C, Gouy S *et al.* Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet* (London, England), 2012;379:558-569.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.