

RÉFÉRENTIELS DE L'AP-HP

Référentiel Cancer de la vulve

DÉCEMBRE 2018

SOMMAIRE

Préambule	5
Classification FIGO 2009 du cancer de la vulve	7
Classification TNM du cancer de la vulve (7 ^{ème} édition 2009)	8
I. Epidémiologie et anatomopathologie	9
II. Bilan initial	10
A. L'examen clinique	10
B - Bilan paraclinique	10
C - Bilan d'opérabilité	10
III. Moyens thérapeutiques	11
A - Chirurgie	11
B - Radiothérapie [Ignatov, 2016]	11
C - Curiethérapie [Castelnau-Marchan, 2017]	11
D - Chimiothérapie	11
IV. Prise en charge thérapeutique des patientes médicalement opérables	12
Discussion de chaque cas en rcp avant toute mise en route d'une thérapeutique	12
A- Stade IA (FIGO 2009)	12
B - Stade IB UNIFOCAL (FIGO 2009)	12
C - Stade I MULTIFOCAL ET STADE II (FIGO 2009)	13
D - Stade III (FIGO 2009)	14
E - Stade IVA (FIGO 2009)	14
F - Stade IVB (FIGO 2009)	14
V - Prise en charge thérapeutique des patientes médicalement inopérables	15
A - Stade IA UNIFOCAL	15
B - Stade IB UNIFOCAL, Stade IB MULTIFOCAL ET STADE II	15
C - Stade III, Stade IVA	15
D - Stade IVA (FIGO 2009)	15
E - Stade IVB	15
VI - Surveillance	16
Références	17
Remerciements	22

Préambule

Ce référentiel constitue le résultat de réflexions menées au sein du groupe de travail Sein Gynécologie de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) auquel a participé l'ensemble des services et des centres experts impliqués dans la prise en charge des cancers de la vulve. Les propositions thérapeutiques qui découlent de cette réflexion servent de supports aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Avertissements

Si vous n'êtes pas un professionnel de santé : les référentiels sont mis à votre disposition à titre d'information. Ils servent de guide à l'équipe médicale. L'information qui y apparaît ne peut en aucun cas se substituer au diagnostic ou à la proposition de traitement fait par un médecin. Tous les cas sont uniques et votre situation ne correspond pas obligatoirement à une des situations présentées dans ces référentiels.

Si vous êtes un professionnel de santé : l'utilisation des référentiels mis à votre disposition s'effectue sous votre responsabilité sur le fondement des principes déontologiques de l'exercice de la médecine. Ils vous sont communiqués au titre d'informations qu'il vous appartient d'utiliser dans le cadre d'un dialogue avec le patient et en fonction de son état pathologique.

Classification FIGO 2009 du cancer de la vulve

Stade I	Tumeur limitée à la vulve et au périnée. Pas de métastase ganglionnaire
Stade I A	Tumeurs ≤ 2 cm limitées à la vulve ou au périnée et invasion stromale ≤ 1 mm Pas de métastase ganglionnaire
Stade I B	Tumeurs >2 cm limitées à la vulve ou au périnée ou invasion stromale >1 mm Pas de métastase ganglionnaire
Stade II	Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement de structures périméales adjacentes (1/3 inf de l'urètre et/ou 1/3 inf du vagin et/ou de l'anus). Pas de métastase ganglionnaire
Stade III	Tumeur (quelle que soit la taille) avec ou sans envahissement de structures périméales adjacentes (1/3 inf de l'urètre et/ou 1/3 inf du vagin et/ou de l'anus) et métastase ganglionnaire régionale 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	Envahissement tumoral d'autres structures régionales ($> 2/3$ urètre, $> 2/3$ vagin, vessie, muqueuse rectale, bassin) ou à distance
Stade IV A	Métastases ganglionnaires fixes, ulcérées
Stade IV B	Métastases à distance incluant les ganglions pelviens

D'après FIGO cancer report 2015. [Hacker. Int J Gynaecol Obstet. 2015].

Classification TNM du cancer de la vulve (7^{ème} édition 2009)

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 du bas urètre et/ou du vagin ou de l'anus
T3	Envahissement tumoral du haut urètre, de la vessie, de la muqueuse rectale ou du pelvis
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1a	Métastase(s) d'un ou deux ganglions <5 mm
N1b	Métastase d'un ganglion >5 mm
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

I. Epidémiologie et anatomopathologie

Le taux d'incidence standardisé des cancers de la vulve est de 0,5 à 1,5 pour 100 000. La survie à 5 ans est de 86% pour les stades localisés et de 57% pour les stades localement avancés.

Les principaux facteurs pronostiques sont : l'âge, le stade, la taille, la profondeur d'invasion tumorale, l'histologie, le grade et le statut ganglionnaire. 30 à 69% des cancers de la vulve sont induits par le papillomavirus (HPV) selon les études. Dans la majorité des cas il s'agit des HPV 16 et 18.

À noter que le Haut conseil de santé publique recommande la vaccination des jeunes filles entre 11 et 14 ans et en rattrapage jusqu'à 19 ans révolus par au choix le vaccin Gardasil® (contre les HPV types 6, 11, 16 et 18) ou le vaccin Cervarix® (contre les HPV types 16 et 18) permettant d'éviter plus de 70% des lésions HPV induites. Un vaccin nonavalent (contre les HPV types 6, 11, 16, 18 et 31,33, 45, 52 et 58) permettant d'éviter plus de 90% des cancers de la vulve viro-induits est en cours d'évaluation [Joura, 2015]

La classification des lésions vulvaires a récemment été modifiée en 3 catégories [Bornstein, 2016] :

- Lésions intra-épithéliale de bas grade liées à un condylome plan ou à des effets de l'HPV (LSIL)
- Lésions intra-épithéliale de haut grade (HSIL, anciennement considéré comme VIN classique, liée à de l'HPV haut risque).
- VIN différenciée (anciennement VIN3 différencié, contexte de lichen scléreux)

Les cancers primitifs de la vulve sont de nature histologique variée :

- les tumeurs épithéliales (90 %) : carcinomes épidermoïdes, verruqueux, basocellulaires
- les tumeurs glandulaires : maladie de Paget vulvaire
- les adénocarcinomes, carcinomes de la glande de Bartholin
- les tumeurs mésoenchymateuses : léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, angiosarcome, liposarcome
- les tumeurs mélanocytaires : mélanome cutané ou muqueux
- les lymphomes
- les tumeurs neuroendocrines
- les schwannomes malins.

Le référentiel concerne, sauf précision, la prise en charge du carcinome épidermoïde de la vulve. Il se base sur une analyse récente de la littérature et des recommandations pour la pratique clinique nord-américaines [Koh, 2017] [Dellinger, 2017] et européennes [Oonk, 2017].

À noter que le carcinome verruqueux (qui peut être ou non HPV induit) est peu lymphophile. Il est pris en charge par exérèse au large, sans curage associé et sans traitement complémentaire, mais avec une surveillance rapprochée. [Louis-Sylvestre] [Bouquet de La Jolinière]

À l'opposé le mélanome est une histologie particulièrement agressive à la prise en charge spécifique. [Iacoponi] [Seifried,2015]

Le compte-rendu anatomo-pathologique de la pièce opératoire doit comporter :

- le type histologique, la différenciation (grade histologique)
- l'infiltration : mesure de la pénétration tumorale à partir du derme papillaire jusqu'à la limite profonde de l'envahissement tumoral
- les limites de la pièce avec marge minimale en mm
- les embolies lymphatiques.

Le compte-rendu anatomo-pathologique ganglionnaire doit comporter :

- la technique d'analyse anatomopathologique des ganglions sentinelles
- le nombre de ganglions prélevés et/ou envahis par curage (si bilatéral)
- l'effraction capsulaire ganglionnaire et la taille des plus gros ganglions
- la taille de la plus grosse métastase ganglionnaire

II. Bilan initial

A. L'examen clinique

L'examen clinique initial soigneux devra préciser :

- la recherche de multifocalité
- le côté droit ou gauche, antérieur, postérieur/taille/mobilité par rapport aux plans sous-jacents/ extension de voisinage : méat urétral, marge anale, paroi vaginale, la distance par rapport à la ligne médiane
- l'examen du col (frottis avec recherche de lésion HPV), du vagin, du méat urétral et de la marge anale (éventuel frottis) et du canal anal
- l'examen des aires ganglionnaires : inguinale, rétro crurale, sus-claviculaire. La fiabilité de l'examen clinique est faible : en particulier le caractère fréquemment surinfecté du cancer vulvaire augmente le risque de faux positifs. La ponction cytologique, au besoin écho guidée, peut être utile pour préciser le diagnostic préopératoire
- un schéma daté et orienté (cf figure 1 page 20) ou mieux une photo de la lésion et des aires ganglionnaires doit être réalisé (il est particulièrement utile en cas de traitement néoadjuvant par radiochimiothérapie concomitante et/ou de curiethérapie).
- En cas d'intoxication tabagique, l'arrêt du tabac est recommandé et il faut prodiguer à la patiente des conseils et une aide au sevrage.

B - Bilan paraclinique

Il comprend la biopsie de la lésion pour examen anatomo-pathologique.

Puis selon les circonstances :

- une colposcopie (en cas d'anomalie cervicale)
- selon la localisation de la tumeur : urétroscopie ± cystoscopie, avec exploration fonctionnelle urinaire de base, anoscopie (parenté HPV du carcinome épidermoïde du canal anal),
- une échographie inguinale avec cytoponction ganglionnaire si (et seulement si) adénopathies inguinales suspectes cliniques et/ou sur l'IRM
- une IRM pelvienne peut être proposée pour le bilan d'extension tumoral local et ganglionnaire pelvien, notamment dans les formes localement avancées ou en cas de doute sur une atteinte ganglionnaire ou si cet examen est nécessaire pour définir l'attitude chirurgicale.
- une TEP est proposée dans les formes localement avancées (T2, T3, T4 ou adénopathie inguinale) [Oldan, 2016]
- une TDM thoraco-abdomino-pelvienne peut être proposée pour le bilan d'extension ganglionnaire lombo-aortique et la recherche de lésions secondaires viscérales.

C - Bilan d'opérabilité

Il comprend :

- l'évaluation précise des comorbidités (par exemple : risque thromboembolique, obésité, diabète...)
- la consultation d'anesthésiologie (score ASA), bilan hépatique et fonction rénale
- l'évaluation oncogériatrique (score de Balducci), échelle de screening G8, et si justifié, consultation onco-gériatrique.

III. Moyens thérapeutiques

A - Chirurgie

Les différentes procédures opératoires sont :

- la vulvectomie qui peut être :
 - totale ou partielle (exérèse large conservatrice avec marge centimétrique) avec orientation de la pièce
 - profonde (jusqu'à l'aponévrose périnéale moyenne) ou superficielle (emportant la partie toute superficielle du tissu sous-cutané, habituellement sans dépasser les 5 premiers millimètres) [Leblanc, EMC, 2007]
- l'utilisation des techniques de chirurgie reconstructrice [Gentileschi, 2016]
- l'exentération pelvienne
- les techniques d'exérèse ganglionnaire, qui peuvent être :
 - la procédure du ganglion sentinelle par méthode combinée colorimétrique et isotopique ou fluorescente [Hutteman, 2016] [Verbeek, 2016] uni ou bilatérale [Klapdor, 2016] [te Grootenhuis, 2016] [Covens, 2015] [Levenback, 2012] [McCann, 2016]
 - la lymphadénectomie inguino-fémorale des groupes superficiels et profonds médians [Rouzier, 2003] (uni ou bilatérale selon la stadification)

B - Radiothérapie [Ignatov, 2016]

Radiothérapie externe (RTE)

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) doit être privilégiée surtout en cas de RTE étendue au pelvis et incluant les aires inguinales.

- volumes cibles : la vulve et les aires ganglionnaires inguinales. L'irradiation ganglionnaire étendue est fonction de l'atteinte inguinale et du bilan radiologique d'extension initial. Elle concerne les aires iliaques externes, iliaques internes et présacrées en regard de S1 à S3. Une irradiation symétrique est recommandée.
- dose de 45 à 50 Gy en 5 semaines avec une chimiothérapie concomitante de potentialisation (1,8 à 2 Gy par fraction) devant des formes étendues localement et/ou avec atteintes ganglionnaires inguinales.
- en cas de radiothérapie exclusive, la dose sera de 66 à 70 Gy sur le volume cible tumoral (PTV T). La dose aux ganglions (PTV N) sera fonction de l'atteinte macroscopique.
- en situation post-opératoire, il n'est pas démontré d'impact de l'escalade de dose au-delà de 60 Gy.

C - Curiethérapie [Castelnau-Marchan, 2017]

Curiethérapie interstitielle en bas débit pulsé (PDR) selon les recommandations du GEC-ESTRO.

En complément de la radiothérapie externe en fonction de l'évaluation des marges histologiques d'exérèse ou sur tumeur en place.

Dose de 10 à 15 Gy.

D - Chimiothérapie

L'association sels de platine ± 5FU (selon avis cardiologique et/ou néphrologique si besoin) est généralement proposée.

L'association radio-chimiothérapie peut être conduite avec un schéma avec CDDP hebdomadaire avec un bon profil de tolérance.

Dans la maladie métastatique, les traitements possibles à discuter en RCP sont :

- Cisplatine
- Cisplatine/vinorelbine (petite série de patientes en récurrence). [Cormio, 2009]
- Carboplatine en alternative au CDDP.
- Carboplatine-paclitaxel [Kitagawa, 2015]
- Paclitaxel [Witteveen, 2009]
- Erlotinib. [Horowitz, 2012]

IV. Prise en charge thérapeutique des patientes médicalement opérables

DISCUSSION DE CHAQUE CAS EN RCP AVANT TOUTE MISE EN ROUTE D'UNE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des tumeurs selon le stade FIGO est représentée figure 2 page 21

A- Stade IA (FIGO 2009)

1. Chirurgie

Lésion unifocale : vulvectomy partielle superficielle passant au moins 2 cm (dans la mesure des possibilités anatomiques) en dehors de la lésion (8 mm histologiques après fixation). Si la lésion est proche de l'urètre, une résection de 1 cm est acceptable sans préjudice sur la continence.

Lésions multifocales (VIN associée) : vulvectomy totale superficielle.

Attention : dans l'éventualité, très rare dans ces formes précoces, de la présence d'embolies vasculaires dans les biopsies préopératoires, la vulvectomy ne doit pas être superficielle. L'évaluation ganglionnaire doit être reconsidérée à la lumière du compte rendu histologique définitif.

Le risque de métastases ganglionnaires étant infime, il n'y a aucune indication à réaliser un curage ganglionnaire ni un prélèvement du ganglion sentinelle.

B - Stade IB UNIFOCAL (FIGO 2009)

1. Chirurgie

Vulve

- Vulvectomy partielle profonde avec, dans la mesure des possibilités anatomiques, 2 cm de marges macroscopiques (8 mm histologiques) :
 - si lésion latérale : exérèse large ou hémi-vulvectomy
 - si lésion médiane (<1 cm de la ligne médiane) : exérèse large ou hémi-vulvectomy antérieure ou postérieure.
- Vulvectomy totale en cas de lésions précancéreuses multifocales associées.
- Collaboration avec une équipe de chirurgie reconstructrice pour l'utilisation de lambeaux de couverture.
- En cas de berge atteinte ou <8mm, une reprise chirurgicale doit être théoriquement discutée. Cependant le bénéfice doit être mis en balance avec la morbidité d'une reprise chirurgicale et doit être discuté en RCP. Des études récentes remettent en cause la pertinence d'une reprise en cas de berge <8mm avec un risque de récurrence qui ne paraissait pas plus augmenté et des reprises souvent négatives au prix de chirurgies morbides [Woelber, 2016] [Ioffe, 2013]. Il faut en tout cas se prémunir au maximum de ce type de questionnement en essayant, quand cela est possible, d'avoir des berges au large dès la chirurgie initiale, y compris en s'aidant de technique de plastie.

Ganglions inguinaux

L'infiltration de la lésion initiale >1 mm fait poser l'indication d'une évaluation et/ou d'un traitement ganglionnaire :

- recherche du ganglion sentinelle en première intention si la lésion mesure moins de 4 cm [Klapdor, 2016] [te Grootenhuys, 2016] [Covens, 2015] [Levenback, 2012] [McCann, 2016]
 - o méthode combinée radio-isotopique et colorimétrique ou fluorescence [Hutteman, 2016] [Verbeek, 2016]. Les indications doivent être raisonnées et les conditions de recherche bien respectées. Le chirurgien devra être entraîné à la recherche du ganglion sentinelle (pour un autre organe)
 - o pas d'indication dans les cancers du clitoris (risque de récurrence inguinale)
 - o dans les tumeurs médianes, l'évaluation ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle doit être réalisée des 2 côtés

- o si le ganglion sentinelle n'est pas retrouvé (échec d'identification) d'un côté alors un curage ganglionnaire inguino-fémoral homolatéral est indiqué.
- curage inguino-fémoral (superficiel et profond)
 - o homolatéral si lésion latéralisée. (la positivité extemporanée ou du résultat définitif fait envisager un traitement ganglionnaire controlatéral)
 - o bilatéral si la lésion est située à moins de 1 cm de la ligne médiane.

2. Radiothérapie

Vulve

En cas de berges positives ou de marges < 8 mm et en l'absence de possibilité de reprise chirurgicale, en cas d'embolies ou d'infiltration en profondeur > 5 mm :

- o RTE vulvaire 45 à 50 Gy en 5 semaines et complément par RTE ou curiethérapie interstitielle à la dose de 15 Gy sur les berges positives ou insuffisantes.

Aires ganglionnaires pelviennes et inguinales

- La radiothérapie inguinale est recommandée si 2N+ ou plus ou si métastase de plus de 2 mm. Le bénéfice de ce traitement est discuté pour les 1N+ selon les études [Mahner, 2015]
 - o radiothérapie pelvienne (iliaques externes et internes et ganglions pré sacrés en cas de ganglions positifs, sinon le premier niveau) et inguinale 45 à 50 Gy en privilégiant la RCMI

3. Chimiothérapie

- Discuter chimiothérapie concomitante de potentialisation en fonction des facteurs de risques et des comorbidités. En cas de chimiothérapie associée, privilégier le fractionnement de 5 fois 1.8Gy/ semaine.

C - Stade I MULTIFOCAL ET STADE II (FIGO 2009)

1. Chirurgie

Vulve

Vulvectomie totale avec, dans la mesure des possibilités anatomiques, 2 cm de marges macroscopiques élargie jusqu'à l'aponévrose périnéale moyenne.

Collaboration avec une équipe de chirurgie reconstructrice pour l'utilisation de lambeaux de couverture.

Ganglion inguino fémoraux

Curage inguino-fémoral superficiel et profond.

A priori pas d'indication au ganglion sentinelle.

2. Radiothérapie

Vulve ± territoires ganglionnaires

En cas de berges positives ou de marges histologiques <8 mm et en l'absence de possibilité de reprise chirurgicale, en cas d'embolies ou d'infiltration en profondeur >5 mm : RTE périnéale 45 à 50 Gy en 5 semaines et complément par RTE ou curiethérapie interstitielle à la dose de 15 Gy sur les berges positives ou marges insuffisantes.

Aires ganglionnaires pelviennes et inguinales

Si lymphadénectomie positive ou absence de curage : radiothérapie pelvienne (iliaques externes et internes et ganglions pré sacrés en cas de ganglions positifs, sinon le premier niveau) et inguinale 45 à 50 Gy en privilégiant la RCMI en fractionnement classique de 5 fois 1.8 ou 2 Gy par semaine.

3. chimiothérapie

Discuter une chimiothérapie concomitante de potentialisation en fonction des facteurs de risques et des comorbidités. En cas de chimiothérapie associée, privilégier le fractionnement de 5 fois 1.8Gy/ semaine.

D - Stade III (FIGO 2009)

Vulve

Deux situations doivent être envisagées concernant le traitement de la vulve :

- l'exérèse est possible d'emblée, le traitement doit alors comporter :
 - o une vulvectomie totale radicale et élargie
 - o en cas de berges atteintes ou de marges <8 mm, discussion au cas par cas : soit une reprise chirurgicale, soit une irradiation complémentaire, principalement en fonction du caractère focal ou non de l'atteinte des berges.
 - o la collaboration avec une équipe de chirurgie reconstructrice est recommandée.
- l'exérèse est impossible d'emblée : indication d'un traitement néoadjuvant :
 - o radiothérapie si possible associée à une chimiothérapie. Nécessité d'une discussion en RCP et d'une consultation chirurgicale avant toute mise en route du traitement néoadjuvant
 - o à l'issue de ce traitement, trois possibilités se dessinent en fonction de l'évaluation à 4 semaines après la radiothérapie :
 - régression clinique complète : des biopsies dirigées sont réalisées sur d'éventuelles zones suspectes. Si les biopsies sont négatives, en l'absence de chirurgie, un complément de RTE est possible (66 à 70 Gy). Une exérèse est réalisée en cas de résidus microscopiques, guidée par les prélèvements préopératoires.
 - régression partielle rendant la tumeur accessible à une exérèse chirurgicale : l'exérèse de la zone tumorale doit être large, radicale en profondeur. Si les berges d'exérèse sont inférieures à 5 mm, on peut discuter une radiothérapie complémentaire conduite jusqu'à une dose totale de 65 Gy ou une curiethérapie.
 - régression insuffisante pour permettre une exérèse complète de la tumeur : la seule possibilité restante est de compléter la radiothérapie.

Ganglions inguinaux

Si l'exérèse vulvaire a été possible d'emblée : curage inguino-fémoral bilatéral sauf cas d'adénopathie fixée.

Pour les tumeurs de la ligne médiane (du clitoris en particulier) avec suspicion d'atteinte iliaque au scanner (drainage direct possible), il est justifié, en l'absence d'atteinte inguinale évidente (Cf. bilan paraclinique) de pratiquer une exploration iliaque des adénopathies suspectes par imagerie.

En cas de traitement néoadjuvant : irradiation inguino-iliaque bilatérale en RCMI à 45 Gy puis réévaluation.

E - Stade IVA (FIGO 2009)

- Soit association radio-chimiothérapie concomitante (ARCC) préopératoire à la dose de 45 à 50 Gy en 5 semaines (5 fois 1.8 Gy/semaine) associée à du 5FU et/ou des sels de platine (en fonction des comorbidités), puis chirurgie.
 - Soit chirurgie première à type d'exentération avec procédé de reconstruction par lambeau.
 - Si berges positives ou marges <8 mm (5 mm pour l'urètre) ou emboles ou infiltration en profondeur >5 mm : RTE vulvaire 45 à 50 Gy en 5 semaines par RCMI et complément par curiethérapie interstitielle (ou RTE) à la dose de 15 Gy sur les berges positives ou insuffisantes.
 - Si lymphadénectomie positive ou absence de curage :
 - o privilégier la RCMI pelvienne et inguinale 45 à 50 Gy
 - o discuter la chimiothérapie concomitante en fonction des facteurs de risques et des comorbidités.
- En cas de chimiothérapie associée, privilégier le fractionnement de 5 fois 1.8Gy/ semaine.

F - Stade IVB (FIGO 2009)

Chimiothérapie palliative.

RTE palliative symptomatique.

Prise en charge précoce au sein d'une unité de soins palliatifs.

V - Prise en charge thérapeutique des patientes médicalement inopérables

[Martinez-Castro, 2016] [Perrone, 2015]

A - Stade IA UNIFOCAL

Discuter d'un geste sous anesthésie locale.

B - Stade IB UNIFOCAL, Stade IB MULTIFOCAL ET STADE II

RTE vulvaire 45 à 50 Gy en 5 semaines et complément par RTE ou curiethérapie interstitielle à la dose de 15 Gy dans le lit tumoral.

Privilégier la RCMI pelvienne et inguinale 45 à 50 Gy selon un fractionnement classique.

Une chimiothérapie concomitante de potentialisation est rarement retenue, fonction des facteurs de risques et des comorbidités.

NB : une tumeur dont l'évolutivité locale ou le gros volume initial ferait envisager une chirurgie première de morbidité trop aléatoire compte tenu des comorbidités peut faire envisager en RCP l'option d'une radiothérapie première ± potentialisée par une chimiothérapie suivie d'une réévaluation de la possibilité d'une chirurgie.

C - Stade III, Stade IVA

ARCC avec 5FU - sels de platine en l'absence de contre-indication.

Privilégier la RCMI pelvienne et inguinale et vulvaire 45 à 50 Gy en 5 semaines.

Complément par RCMI ou curiethérapie interstitielle sur le lit tumoral pour porter la dose à 66 - 70 Gy.

D - Stade IVA (FIGO 2009)

ARCC avec 5FU - sels de platine en l'absence de contre-indication.

Privilégier la RCMI pelvienne et inguinale et vulvaire 45 à 50 Gy en 5 semaines.

Complément par RCMI ou curiethérapie interstitielle sur le lit tumoral jusqu'à un niveau de dose de 66 - 70 Gy.

E - Stade IVB

Chimiothérapie palliative.

RTE palliative symptomatique.

Prise en charge précoce au sein d'une unité de soins palliatifs.

VI - Surveillance

Il est préconisé la constitution pour la patiente d'un calendrier de soins (support écrit remis à la patiente).

La patiente doit être informée des symptômes qui peuvent apparaître en cas de récurrence.

Examen périnéal et touchers pelviens, palpation ganglionnaire

- tous les 3 à 4 mois pendant 1 an,
- puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- puis tous les ans

Scanner TAP si localement avancé et/ou N+

- tous les 6-12 mois pendant 2-3 ans [Koh, 2017]

PET scanner à réaliser en cas de suspicion de récurrence ou de métastase [Koh, 2017]

Cas particulier des stades avancés avec radiothérapie exclusive ou une radio chimiothérapie [Rao, 2017] :

- Si chirurgie envisageable : imagerie en coupes 6-8 semaines après la fin du traitement
- Si chirurgie non envisageable : imagerie en coupes à 4 mois ou TEP-TDM à 6 mois

Références

- Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, Reutter J; ISSVD Terminology Committee.. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. *Obstet Gynecol*. 2016 Feb;127(2):264-8.
- Bouquet de Jolinière J, Khomsi F, Gothuey JM, Guillou L, Fadhlou A, Dubuisson JB, Feki A. Verrucous Carcinoma of the Vulva: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg*. 2016 Feb 11;3:8. doi: 10.3389/fsurg.2016.00008. eCollection 2016. PubMed PMID: 26904547
- Castelnau-Marchand P, Escande A, Mazon R, Bentivegna E, Cavalcanti A, Gouy S, Baratiny C, Maroun P, Morice P, Haie-Meder C, Chargari C. Brachytherapy as part of the conservative treatment for primary and recurrent vulvar carcinoma. *Brachytherapy*. 2017 May - Jun;16(3):518-525. doi: 10.1016/j.brachy.2017.01.005. Epub 2017 Mar 3. PubMed PMID: 28262516.
- Cormio G et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009; 77: 281-284
- Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):351-61. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.014. Epub 2015 Feb 20. Review. PubMed PMID: 25703673.
- Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):121-128. Review. PubMed PMID: 28040722.
- Gentileschi S, Servillo M, Garganese G, Fragomeni S, De Bonis F, Scambia G, Salgarello M. Surgical therapy of vulvar cancer: how to choose the correct reconstruction? *J Gynecol Oncol*. 2016 Nov;27(6):e60. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e60. Epub 2016 Jul 12. PubMed PMID: 27550406; PubMed Central PMCID: PMC5078823.
- Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Oct;131 Suppl 2:S76-83.
- Horowitz NS et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 141-46.]
- Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, Peters AA, Mieog JS, Schaafsma BE, Löwik CW, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):89.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.039. Epub 2011 Jul 30. PubMed PMID: 21963099; PubMed Central PMCID: PMC3246078.
- Iacoponi S, Rubio P, Garcia E, Oehler MK, Diez J, Diaz-De la Noval B, Mora P, Gardella B, Gomez I, Kotsopoulos IC, Zalewski K, Zapardiel I; VULCAN Study collaborative group.. Prognostic Factors of Recurrence and Survival in Vulvar Melanoma: Subgroup Analysis of the VULvar CANcer Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1307-12
- Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Feb;142(2):489-95. PubMed PMID: 26498775.
- Ioffe YJ, Erickson BK, Foster KE, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, Hagemann AR, Conner MG, Huh WK, Massad LS. Low yield of residual vulvar carcinoma and dysplasia upon re-excision for close or positive margins. *Gynecol Oncol*. 2013 Jun;129(3):528-32 PMID: 23474347
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira ED Jr, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P, Restrepo JA, Stuart G, Woelber L, Yang YC, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Bautista OM, Chan IS, Chen J, Gesser R, Moeller E, Ritter M, Vuocolo S, Luxembourg A; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015 Feb 19;372(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1405044. PubMed PMID: 25693011.
- Kitagawa R et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 2129-2135

Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Iborra S, Sehouli J, Habermann A, Fürst ST, Strauß HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, Harter P, Wimberger P, Hanker L, Schmalfeldt B, Canzler U, Fehm T, Luyten A, Hellriegel M, Kosse J, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Richter B, Jäger M, Mahner S. Outcome After Sentinel Lymph Node Dissection in Vulvar Cancer: A Subgroup Analysis of the AGO-CaRE-1 Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 May;24(5):1314-1321. doi: 10.1245/s10434-016-5687-0. Epub 2016 Nov 28. PubMed PMID: 27896515

Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Higgins S, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mariani A, Mutch D, Nagel C, Nekhlyudov L, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Tillmanns T, Ueda S, Valea FA, Wyse E, Yashar CM, McMillian N, Scavone J. Vulvar Cancer, Version 1.2017 Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):92-120. PubMed PMID: 28040721.

Leblanc E, Narducci F, Boukerrou M, Querleu D. Chirurgie du cancer de la vulve. *Encyclopédie Médico Chirurgicale*. 2007. 41-890

Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3786-91. doi:10.1200/JCO.2011.41.2528. Epub 2012 Jul 2. PubMed PMID: 22753905; PubMed Central PMCID: PMC3478573.

Louis-Sylvestre C, Chopin N, Constancis E, Plantier F, Paniel BJ. [Verrucous carcinoma of the vulva: a tailored treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Repro(Paris)*. 2003 Nov;32(7):634-7. French. PubMed PMID: 14699332

Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, Hasenburg A, Sehouli J, Habermann A, Hillemanns P, Fuerst S, Strauss HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, du Bois A, Griebel LF, Woelber L; AGO-CaRE 1 investigators.. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 24;107(3). pii: dju426. doi: 10.1093/jnci/dju426. Print 2015 Mar. PubMed PMID: 25618900; PubMed Central PMCID: PMC4356703.

Martinez-Castro P, Poveda A, Guinot JL, Minig L. Treatment of Inoperable Vulvar Cancer: Where We Come From and Where Are We Going. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Nov;26(9):1694-1698. PubMed PMID: 27575631.

McCann GA, Cohn DE, Jewell EL, Havrilesky LJ. Lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection compared to complete lymphadenectomy in the management of early-stage vulvar cancer: A cost-utility analysis. *Gynecol Oncol*. 2015 Feb;136(2):300-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.079. Epub 2014 Dec 2. PubMed PMID: 25478927.

Oldan JD, Patel PS. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Gynecologic Malignancies. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Sep;71(9):545-56. doi: 10.1097/OGX.0000000000000345. Review. PubMed PMID: 27640609.

Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):832-837. doi:10.1097/IGC.0000000000000975. PubMed PMID: 28441255.

Perrone AM, Cima S, Pozzati F, Frakulli R, Cammelli S, Tesei M, Gasparre G, Galuppi A, Morganti AG, De Iaco P. Palliative electro-chemotherapy in elderly patients with vulvar cancer: A phase II trial. *J Surg Oncol*. 2015 Oct;112(5):529-32. doi: 10.1002/jso.24036. Epub 2015 Sep 8. PubMed PMID: 26345705.

Rao YJ, Hassanzadeh C, Chundury A, Hui C, Siegel BA, Dehdashti F, DeWees T, Mullen D, Powell MA, Mutch DG, Schwarz JK, Grigsby PW. Association of post-treatment positron emission tomography with locoregional control and survival after radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva. *Radiother Oncol*. 2017 Mar;122(3):445-451. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.019. Epub 2017 Jan 4. PubMed PMID: 28063696.

Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*. 2003 Mar;196(3):442-50. PubMed PMID: 12648697.

Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ, Scolyer RA, Stretch JR, Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1959-66

Te Grootenhuis NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, Baldwin PJ, Gaarenstroom KN, van Dorst EB, Trum JW, Slangen BF, Runnebaum IB, Tamussino K, Hermans RH, Provencher DM, de Bock GH, de Hullu JA, Oonk MH. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan;140(1):8-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.077. Epub 2015 Sep 30. PubMed PMID: 26428940.

Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, Peters AA, Schaafsma BE, van de Velde CJ, Frangioni JV, van Leeuwen FW, Gaarenstroom KN, Vahrmeijer AL. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Jul;25(6):1086-93. doi: 10.1097/IGC.0000000000000419. PubMed PMID: 25768079; PubMed Central PMCID: PMC4478233.

Witteveen PO et al. Phase II on paclitaxel in patients with recurrent metastatic or locally advanced vulvar cancer non amenable to surgery or radiotherapy : a study of EORTC GCG. *Ann Oncol* 2009; 20: 1511-16

Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, Sehouli J, Jueckstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Hasenburg A, Ignatov A, Hillemanns P, Fuerst S, Strauss HG, Baumann KH, Thiel FC, Mustea A, Meier W, Harter P, Wimberger P, Hanker LC, Schmalfeldt B, Canzler U, Fehm T, Luyten A, Hellriegel M, Kosse J, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Richter B, Neuser P, Mahner S. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer-a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69:180-188. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.038. Epub 2016 Nov 10. PubMed PMID: 27837710.

VULVA STAGING DIAGRAM

UNIT _____

CHART NO. _____

SURNAME _____ GIVEN NAME _____

D.O.B. _____ HEALTH CARE PLAN NO. _____

SITE: _____

HISTOLOGY: _____

New Recurrence Follow-up

Figure 1 : Schéma de lesion vulvaire. D'après FIGO cancer report 2015. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. Int J GynaecolObstet. 2015 Oct;131 Suppl 2:S76-83

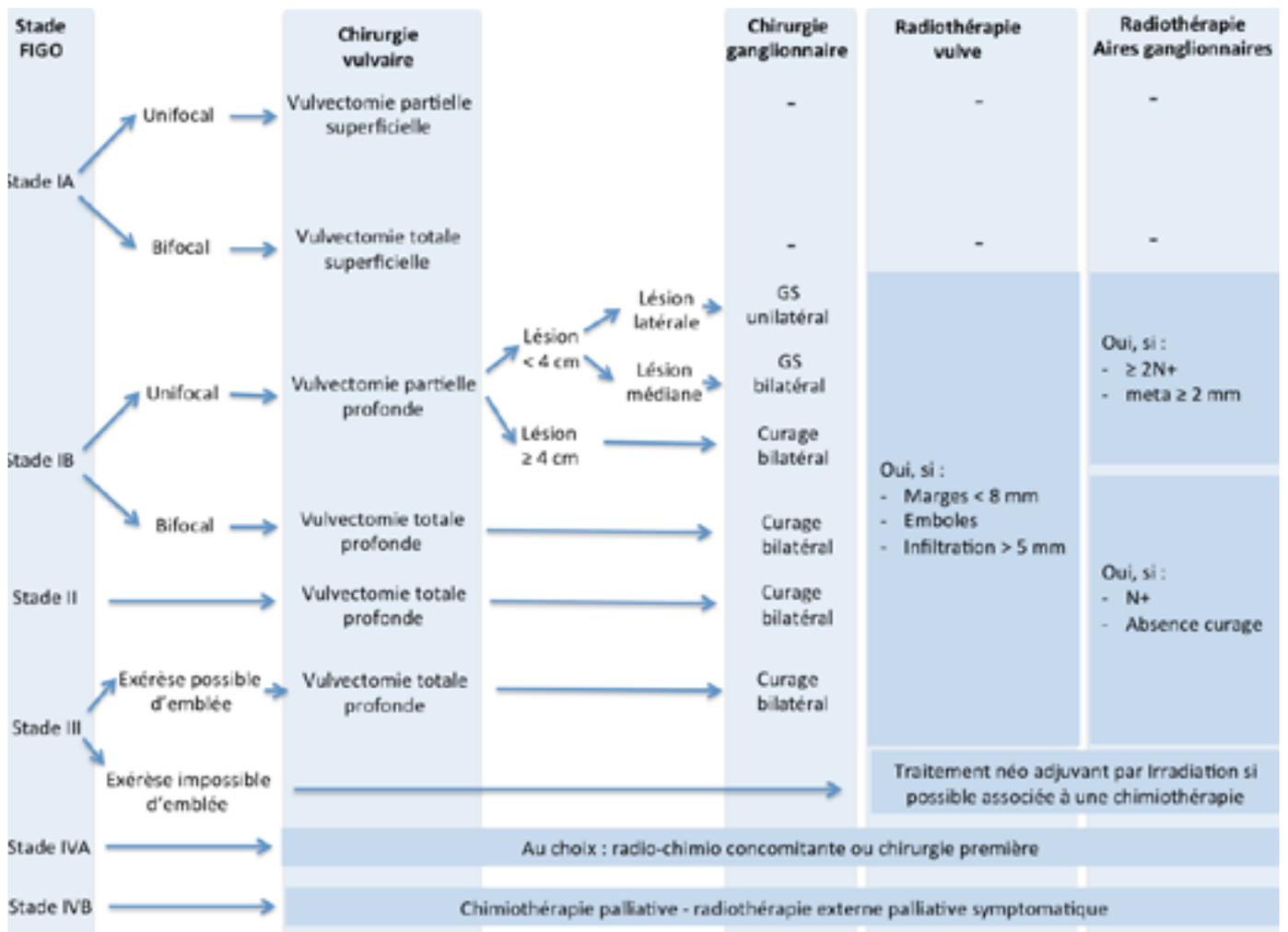


Figure 2 : Prise en charge des cancers de la vulve selon le stade FIGO

Remerciements

aux professionnels ayant participé à la rédaction de ce référentiel :

UZAN Catherine, CANLORBE Geoffroy, MAINGON Philippe, CONFORTI Rosa, coordonnateurs

ALEXANDRE Jérôme,

ANTOINE Martine,

BATS Anne-Sophie,

BELKACEMI Yazid,

BENBARA Amélie,

BORGHESE Bruno,

BRICOU Alexandre,

CAHEN-DOIDY Laurence,

CHABBERT-BUFFET Nathalie,

CHIS Carmen,

COHEN HAGUENAUER Odile,

DARAÏ Emile,

DE CREMOUX Patricia,

DURDUX Catherine,

ESPIÉ Marc,

FERNANDEZ Hervé,

FUMAGALLI Ingrid,

GLIGOROV Joseph,

HENNEQUIN Christophe,

LAURENT PUIG Pierre,

LECURU Fabrice,

LE MAIGNAN Christine,

MOYAL-BARRACCO Micheline,

MEDIONI Jacques,

MORERE Jean-François,

NGO Charlotte,

PUJADE-LAURAINÉ Eric,

SELLE Frédéric,

SOUBRIER Florent,

SPANO Jean-Philippe,

TEIXEIRA Luis,

THOMASSIN-NAGGARA Isabelle,

TOURNIGAND Christophe,

TOUBOUL Emmanuel,

ZELEK Laurent.

Service cancer de la DOMU – AP-HP

